FUNDACIÓN QUAES

IMPULSADA POR ASCIRES GRUPO BIOMÉDICO

WEBINAR

DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

02 DICIEMBRE 2020

FUNDACIÓN QUAES
IMPULSADA POR ASCIRES GRUPO BIOMÉDICO

DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Dr. Félix Prieto García

Director de la Unidad de Genética y Diagnóstico
Prenatal del Hospital La Fe de Valencia 1970 – 2015
Vicepresidente de la Fundación QUAES

Nací el año 1940 en Cantalapiedra (fig. 1), un pueblo cercano a Madrigal de las Altas Torres, donde nació la reina Isabel la Católica. Estos pueblos están localizados en la confluencia de las provincias de Salamanca, Ávila y Valladolid. Es decir, la Castilla profunda. Inicié la carrera de Medicina en la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca en el año 1959 (fig. 2) y un año después de finalizar la carrera vine a Valencia el año 1966 financiado por la Caja de Ahorros de Valencia con la beca "Forteza Bover" por un valor de 25.000 ptas., para estar 6 meses en su laboratorio y completar mi formación en Hematología. Esta estancia se prolongó durante 3 años. En el año 1974 presente mi tesis doctoral en la Facultad de Medicina de Valencia.

Precisamente coincidiendo con los años de mi formación universitaria, se produjeron unos descubrimientos muy importantes para el desarrollo de la citogenética constitucional y oncohematológica (fig. 3):

- El descubrimiento de la estructura del ADN (1).
- El choque hipotónico para realizar el cariotipo y conocer que tenemos 46 cromosomas (2).
- El descubrimiento del cromosoma Ph' en pacientes con LMC (3).
- El síndrome de Down se debe a una trisomía del grupo G (4).
- La PHA estimula los linfocitos y los transforma en linfoblastos (5).

Estos hallazgos, junto al descubrimiento de las técnicas de bandas para identificar los cromosomas y sus aberraciones, fueron decisivos para que la Genética recibiera el impulso para transformarse en lo que son hoy sus diversas vertientes (fig. 4): Genética Medica, Genética Clínica, Dismorfología, Citogenética, Genética Molecular, Genética Bioquímica, Asesoramiento Genético y Diagnóstico Prenatal, Farmacogenética y Genómica.

Todas ellas se basan en hechos científicos comprobados y forman parte de la Medicina basada en la evidencia. Esto permite que la medicina sea cada vez más personalizada.

Mi formación en el laboratorio del Dr. Forteza fue decisiva para poderme incorporar al mundo de la Genética. Mi vida profesional comienza al incorporarme al Servicio de Hematología del Hospital Le Fe en mayo de 1969.

Aportaciones más importantes en Citogenética Hematológica

Año 1967: Forteza y cols. (fig. 5) mediante estudio autorradiográfico identificamos el cromosoma extra responsable del síndrome de Down, como un cromosoma de replicación tardía, que pertenece al par de cromosomas del grupo G de menor tamaño.

Año 1970: Prieto y cols. (fig. 6) identificamos el cromosoma Ph' como un cromosoma que replica precozmente y forma parte del par de cromosomas del grupo G de mayor tamaño.

Según estos hallazgos, el cromosoma Ph' resultante de una deleción y el cromosoma extra responsable del síndrome de Down son miembros de distinto par. Llegar a este hallazgo le costó 10 años al mundo de la genética, debido a las limitaciones técnicas de entonces, que nosotros conseguimos resolver, y estamos de acuerdo con el editorial del British Medical Journal de agosto de 1970, en que fuimos afortunados al estudiar una paciente que tenía el cromosoma Ph' con satélites grandes (fig. 7), que hicieron posible combinar el estudio morfológico con el estudio autorradiográfico.

La prioridad de este hallazgo ha sido reconocida también por el Profesor Baikie de la universidad de Oxford (Lancet; II, 1971) y a pesar de todo no ha sido catalogado en el museo de las Ciencias Príncipe Felipe de Valencia entre los hallazgos más relevantes de la genética a lo largo de su desarrollo como ciencia, y debería constar como homenaje al profesor Forteza Bover, que gracias a él la citogenética en España en los años 60 del pasado siglo estaba a nivel internacional; quizá por esta y otras omisiones la profesora Sylvia D. Lawler (8) de la Universidad de Londres en el capítulo que escribe sobre la historia del cromosoma Ph' en Clinics in Hematology de febrero de 1977: termina con esta frase: "*The priority of the spanish workers in identifying the Ph' has not been sufficiently appreciated*".

Año 1981: han transcurrido 11 años desde que se introdujeron las técnicas de bandas para la identificación de los cromosomas y Mitleman y Levan han revisado 1871 neoplasias llegando a las siguientes conclusiones (Fig 8): "Las alteraciones citogenéticas detectadas en el cáncer no se producen al azar. Las alteraciones cromosómicas implicadas, influyen en el desarrollo del cáncer, debido a los genes que llevan". "Algunas alteraciones estructurales y numéricas implican mal pronóstico y los pacientes con estas alteraciones pueden ser resistentes a la quimioterapia".

Recordemos algunas de nuestras aportaciones:
Año 1976: con motivo de la XIX Reunión de la AEHH celebrada en Oviedo, el Prof. Rozman organiza un simposio sobre anemias refractarias en el que describimos (fig. 9) por primera vez el iso(17q) en un paciente con esta enfermedad.

Año 1978: encontramos en un paciente de 14 años diagnosticado de LLA una línea celular con 26 cromosomas (fig.10), se trataba de una población celular con el menor número de cromosomas descrita hasta entonces con capacidad de crecer y proliferar (11). Habían sido descritos dos casos parecidos a este uno en Francia con 27 cromosomas (12) y el otro en Buffalo (EE. UU.) con 28 cromosomas (13). Los tres casos tienen la peculiaridad de que en el cariotipo de estas células, solo los pares 10, 14, 21 y los cromosomas sexuales están presentes por duplicado. Además, responden mal al tratamiento.

Año 1981: Brodeur y cols. (fig. 11) publican en la revista Blood (14) un caso idéntico al nuestro; se trataba de una hembra en la que se confirman los hallazgos anteriores, es decir: las leucemias casi haploides constituyen un grupo aparte de mal pronóstico.

Cromosoma der(16)t(1;16) y resistencia al tratamiento
Año 1978: mujer de 60 años con LMA. Describimos por primera vez el cromosoma der(16)t(1;16) (fig 12) en medula ósea (15). Este cromosoma está integrado por un autosoma 16, que ha perdido parte de sus brazos largos (genes supresores) y que gana material genético de los brazos largos del cromosoma 1 (oncogenes). Además, participa en la translocación heterocromatina paracentromérica de los cromosomas 1 y 16. La heterocromatina puede inactivar genes por metilación. Este cromosoma va asociado a mal pronóstico y resistencia al tratamiento.

Cromosomas muy parecidos a este (fig. 13) hemos descrito en un paciente con SMD que evoluciono a leucemia aguda y en otro con sarcoma de Ewing con recidiva y metástasis precoz.

También encontramos trisomía de brazos largos del cromosoma 1 translocados en un cromosoma 19, en un paciente con retinoblastoma y en un paciente con linfoma de Burkitt abdominal, que tiene entre otras alteraciones un cromosoma marcador por duplicado que resulta de t(1;Y).

Finalmente encontramos una translocación compleja en un paciente con ARMP, en el que el material genético del cromosoma 1 pasa a los brazos cortos del cromosoma 3, y de aquí al cromosoma 11 banda q23. Esta banda 11q23 está muy implicada en las leucemias agudas.
Estas aberraciones cromosómicas son como auténticos misiles para que el cáncer progrese, porque retiran del genoma de las células tumorales, los genes supresores que frenan el crecimiento celular y añaden oncogenes, que son genes que lo activan.
Actualmente están siendo estudiados, en centros de Genética Molecular de todo el mundo, para tratar de conocer, cuáles son los cambios de la estructura y función en el material genético, que llevan a las células normales a la anarquía de las células tumorales.

Reagrupamientos 11q23 en leucemias agudas

Hay un grupo de leucemias en las que participa la banda 11q23 cuya frecuencia varía según sus formas de presentación. Las formas del adulto tienen una frecuencia no superior al 3 - 5%, mientras que en los niños menores de un año su frecuencia oscila entre el 40 - 70%. La translocación más frecuente es la t (4;11) (q21-q23) (fig. 14).

El primer caso estudiado por nosotros corresponde a una mujer de 48 años, que además de la translocación tenía una trisomía 6. Hizo una recidiva con infiltración dermatológica por células blasto y respondió mal al tratamiento.

El segundo caso corresponde a una lactante de 20 meses, el padre trabajaba en pintura de automóviles con métodos muy primitivos (22). Pudiera tratarse de una leucemia congénita por tóxicos *in utero*, en este caso un espermatozoide mutado por la profesión del padre, pero en otros casos pueden ser tóxicos *in utero* durante la gestación. Incluso en un embarazo gemelar, si se dieran las circunstancias de tóxicos *in utero*, puede producirse la alteración clonal en un gemelo y después pasar al otro gemelo, produciéndose el mismo tipo de leucemia en los dos (20).

Además de estas opciones, hemos presentado evidencia de que el tratamiento intensivo con epipodofilotoxinas (tenopósido y etopósido) (22) en pacientes con cáncer previo, es muy alto el riesgo de que surja una leucemia secundaria con alteraciones en 11q23. Estas leucemias secundarias a tratamiento intensivo, se desarrollan en un corto periodo de tiempo (seis meses o un año) en LMA del tipo M4 o M5 de la clasificación de FAB sin ir precedidas de mielodisplasia (Figs. 15 y 16).

A diferencia de las leucemias secundarias por agentes alquilantes (Fig. 17), ya conocidas, que cursan con monosomía 5 y 7 y van precedidas de mielodisplasia (21). Según esto, es tentador proponer que el gen lesionado en estas translocaciones provocadas por la terapia intensiva puede deberse a un mecanismo similar, subyacente al implicado en las leucemias congénitas.

Los resultados de este estudio sobre leucemias secundarias a tratamiento intensivo están publicados en el número especial dedicado al X aniversario de la revista Cancer Genet Citogenet (22) en la que formé parte del comité editorial durante 20 años, cuando era editor jefe el profesor Avery A. Sandberg.

Aportaciones más importantes en Citogenética Constitucional

Localización del segmento cromosómico responsable del síndrome *cri du chat*.
Año 1976: Niebuhr en 1972, en carta al editor de Hum Genet, asignaba el segmento responsable a la porción distal de p14 y a la porción proximal de p15 (23) (fig. 18).

Mi experiencia en el estudio citogenético de este síndrome me decía en 3 pacientes en el Hospital La Fe, que la banda p14 no participa en este síndrome y que el segmento responsable debería circunscribirse a la banda p15. Así lo hice constar en el trabajo publicado en An. Esp. de Pediatría en 1976 y en mi tesis doctoral (24) (fig. 19).

En 1978, Niebhur (25) (fig. 20) responde y confirma nuestros hallazgos reconoce que las bandas G son más específicas para identificar esta zona 5p, que las bandas Q utilizadas en su estudio. Las bandas G en tres pacientes (Prieto y cols., 1976) parecen indicar que la deleción de la banda 5p15 es más importante. La aplicación de al menos dos métodos de tinción complementarios a 35 pacientes estudiados ahora, no nos ha permitido localizar el segmento causal con más precisión que Prieto lo hizo en sus tres pacientes. Otras investigaciones confirman la no participación de la banda 5p14. En 1984, Walker y cols. (26) estudian una paciente con deleción intersticial de la banda 5p14 y ni ella ni ninguno de sus tres hijos que heredan el cromosoma anormal presentan el síndrome del “cri du chat”. Poco tiempo después, en 1986, Ouverhauser y cols (27) demuestran que la banda 5p14 puede ser delecionada sin presentar efectos fenotípicos aparentes. Niebhur (28) hace también un estudio epidemiológico, citogenético y clínico en 331 pacientes, de los cuales, 34 los aportaba Dinamarca. Revisa además la procedencia del resto de los pacientes. España aporta 7 casos, de los cuales 3 procedían del Hospital La Fe y ocupaba el noveno lugar a nivel mundial por el número de casos aportados. Tres países, como España, aportaban 7 casos: Australia, Checoslovaquia y Escocia.

Mi tesis doctoral (fig. 21) incluye este tema, y fue realizada con una beca del Fondo de Investigaciones Sanitarias, y la memoria presentada a concurso nacional entre las becas concedidas, fue galardonada con el Segundo Premio de Investigación del FIS y una dotación económica de 100.000 ptas. Fue además la primera tesis realizada íntegramente en el Hospital La Fe y presentada en la Facultad de Valencia.

Aportaciones más importantes a la Genética Clínica

Año 1980: Braquidactilia y defecto de conducción cardíaca en tres generaciones.
Sindrome Corazón Mano tipo español (29).

Año 1987: Sindrome dismórfico asociado a retraso mental ligado al cromosoma X.
Estudio de ligamiento para localizar el gen responsable (30).

Año 1990: Citogenética y genética Molecular del retraso mental ligado al cromosoma X. Aplicación al diagnóstico de portadoras y prenatal. Autores: F. Prieto, F. Martínez, F. Palau, M. Beneyto y L. Badía. Trabajo galardonado con el Premio Reina Sofia 1990 (fig. 22). Este premio tiene una especial relevancia, por lo que representa el apoyo de la institución monárquica, para prevenir las enfermedades psicofísicas. El traer un hijo a este mundo, es el hecho más importante en la vida de cualquier ciudadano y si este no viene bien es una decepción terrible. La Monarquía consciente de este gran problema, estimula la investigación en este campo para que los niños nazcan sanos y reducir así los problemas de la paternidad al mínimo.

Año 1997: Premio "Pamplona 1997" en reconocimiento a la trayectoria profesional en el campo de la Genética Humana. Este mismo año, Premio de Investigación ORDESA.

Premio a la labor realizada como presidente de la Sociedad Española de Genética Humana entre 1975 y 1977.

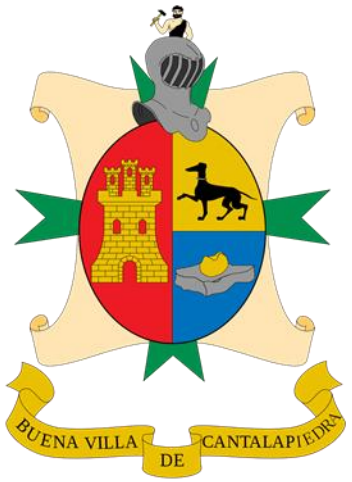
La Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal de la que soy fundador y he sido su director hasta mi jubilación el año 2005. Está integrada además por otras secciones con líneas de investigación sobre Discapacidad Mental, Neurogenética y Dismorfología. Han realizado más de 20 tesis doctorales. Además de publicar más de un centenar de trabajos científicos. En el año 2017 tuve el honor de que se me concediera una placa en reconocimiento y agradecimiento por mi dedicación a la Unidad de Genética del Hospital La Fe.

Esta memoria ha sido posible, porque hay todo un equipo de trabajo integrado por: médicos, biólogos, enfermeras, técnicos de laboratorio, auxiliares de clínica y secretarias, que han dado lo mejor de sí mismos, sin regatear esfuerzos que han hecho que hoy día la Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal sea un referente indispensable a nivel nacional e internacional en la prevención d las deficiencias psicofísicas.

¡Muchas gracias a todos!

DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 1



FUNDACIÓN QUAES
IMPULSADA POR ASCIRES GRUPO BIOMÉDICO

Fig. 2

DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 3

Hallazgos importantes para el desarrollo de la Genética.

- El descubrimiento de la estructura del ADN.

- El choque hipotónico para realizar el cariotipo y saber que tenemos 46 cromosomas.

- El descubrimiento del cromosoma Ph' en pacientes con LMC.

- El síndrome de Down se debe a una trisomía en un par de cromosomas del grupo G.

- La PHA estimula los linfocitos y los transforma en células blasto.

DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 4

La Genética y sus diversas ramas:

- Genética Médica, Genética Clínica, Dismorfología,
- Citogenetica, Genetica Molecular, Genetica Bioquimica,
- Asesoramiento Genético y Diagnostico Prenatal, Farmacogenetica y Genomica.

DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

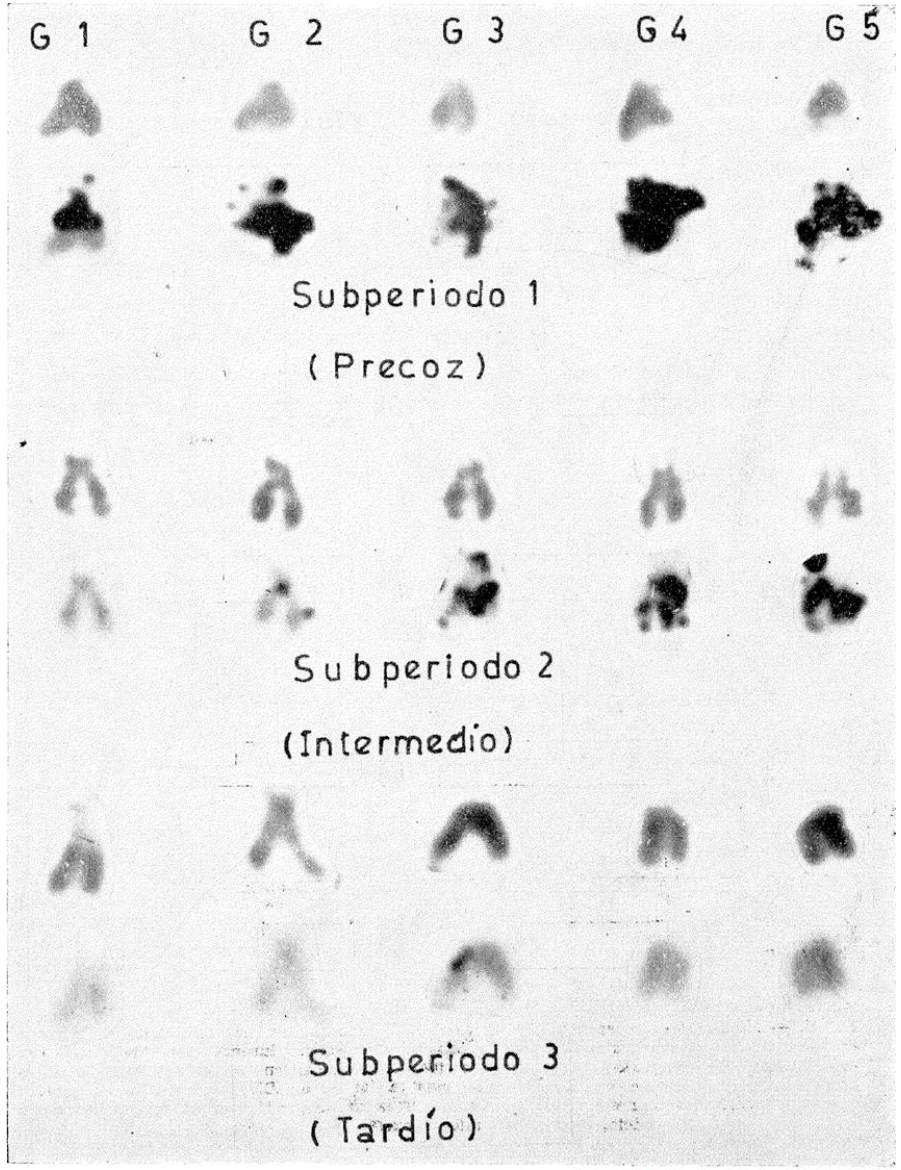


Fig. 5

Estudio autorradiográfico en el Síndrome de Down.

DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

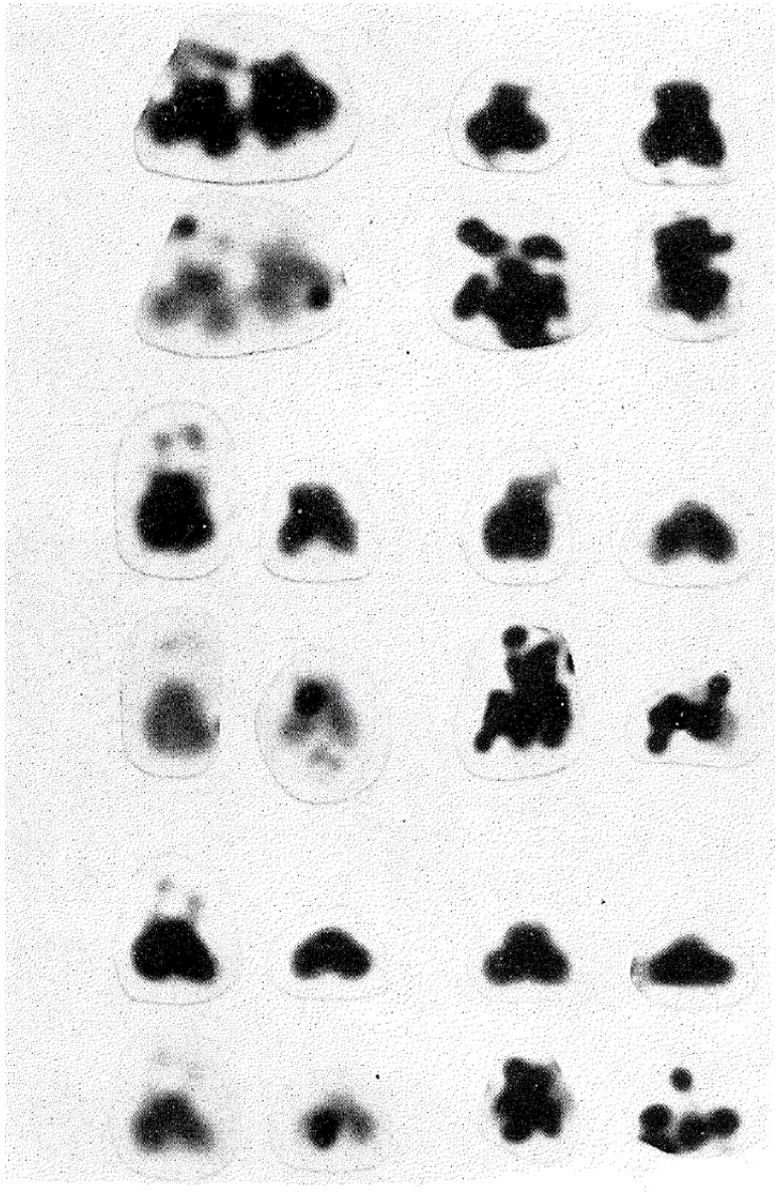


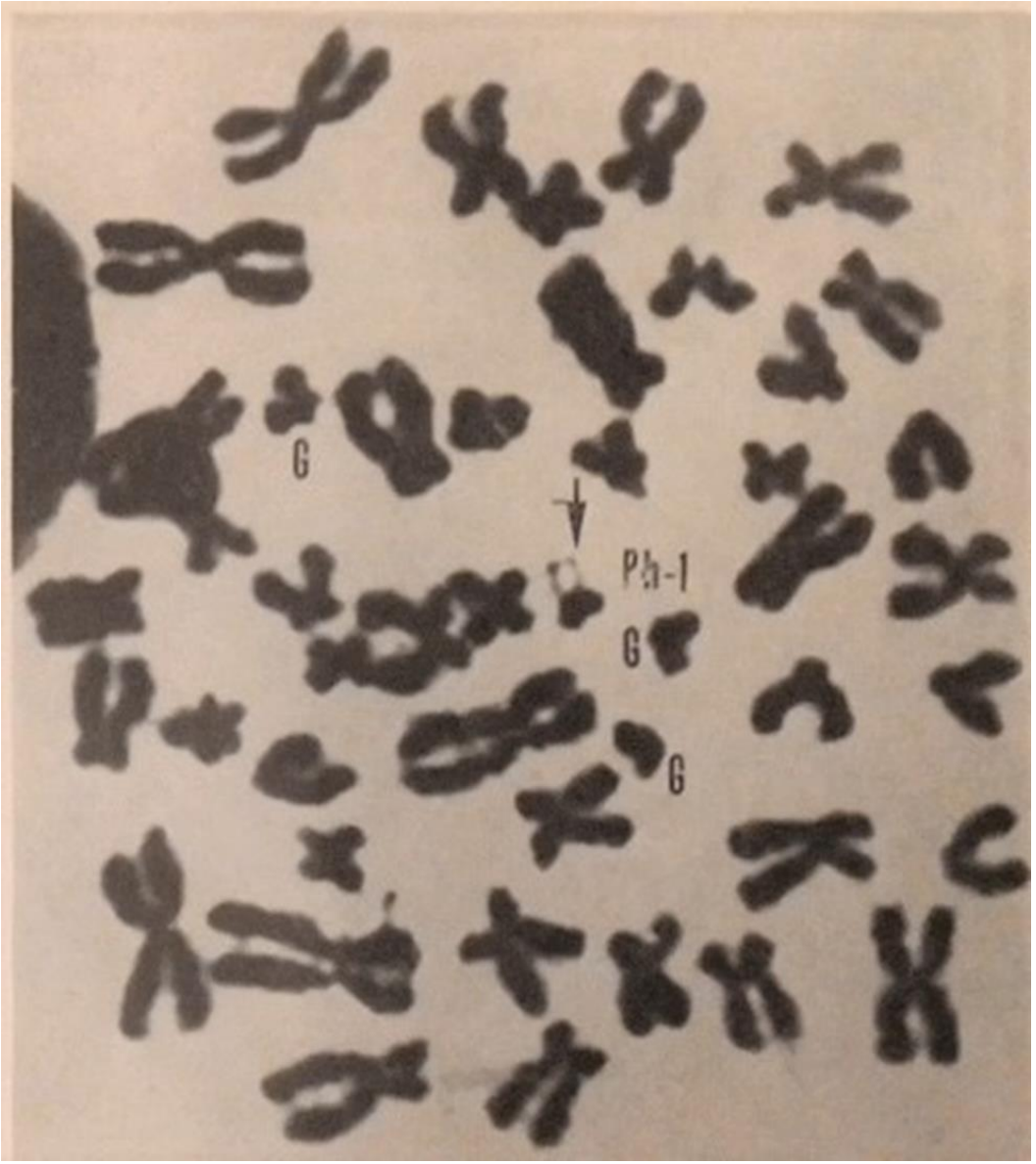
Fig. 6

Estudio autorradiográfico del cromosoma marcador con satélites que se deleciona dando lugar al cromosoma Ph’

DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 7

Cromosoma Ph’ con satélites de gran tamaño.



DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 8

Mitelman y Levan 1981. Hereditas 95:79-139.

«Las alteraciones citogenéticas detectadas en el cáncer no se producen al azar. Las alteraciones cromosómicas implicadas, influencian el desarrollo del cáncer, debido a los genes que llevan».

«Algunas alteraciones estructurales y numéricas implican mal pronostico y los pacientes con estas alteraciones pueden ser resistentes a la quimioterapia».

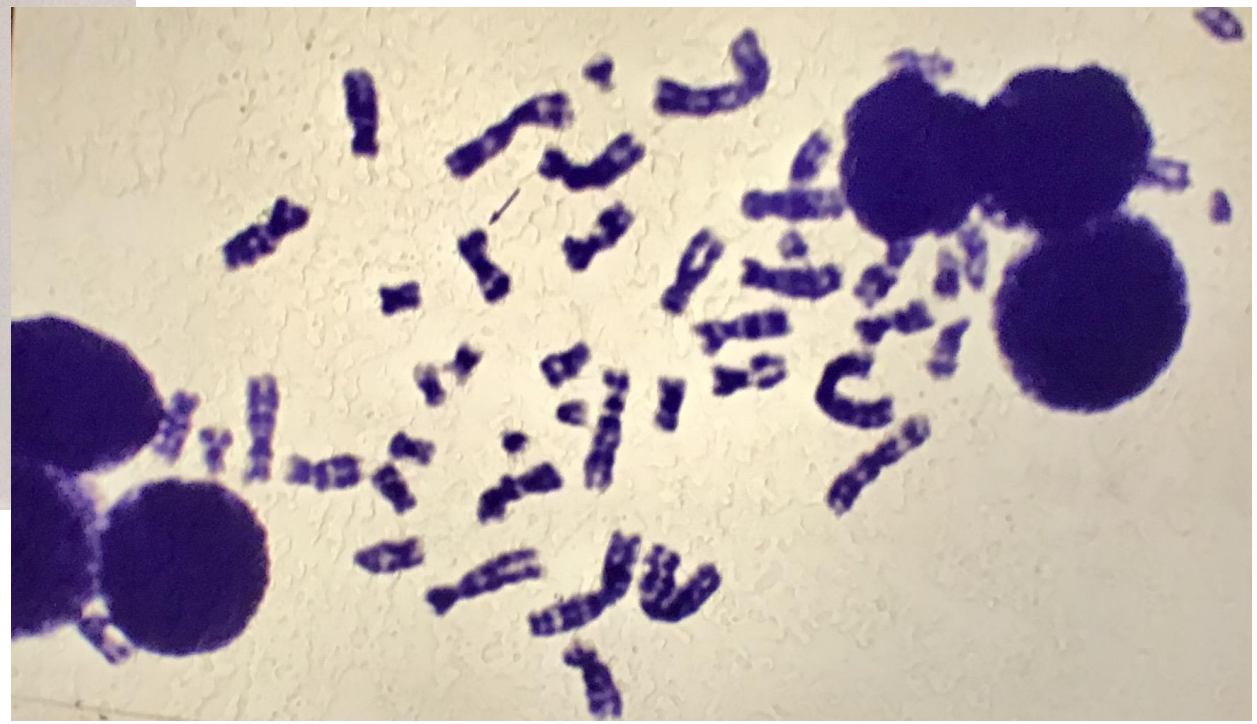
DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 9

Isocromosoma 17q en anemia refractaria

Table 40. Occurrence of iso(17q) marker chromosome in human neoplasms other than CML

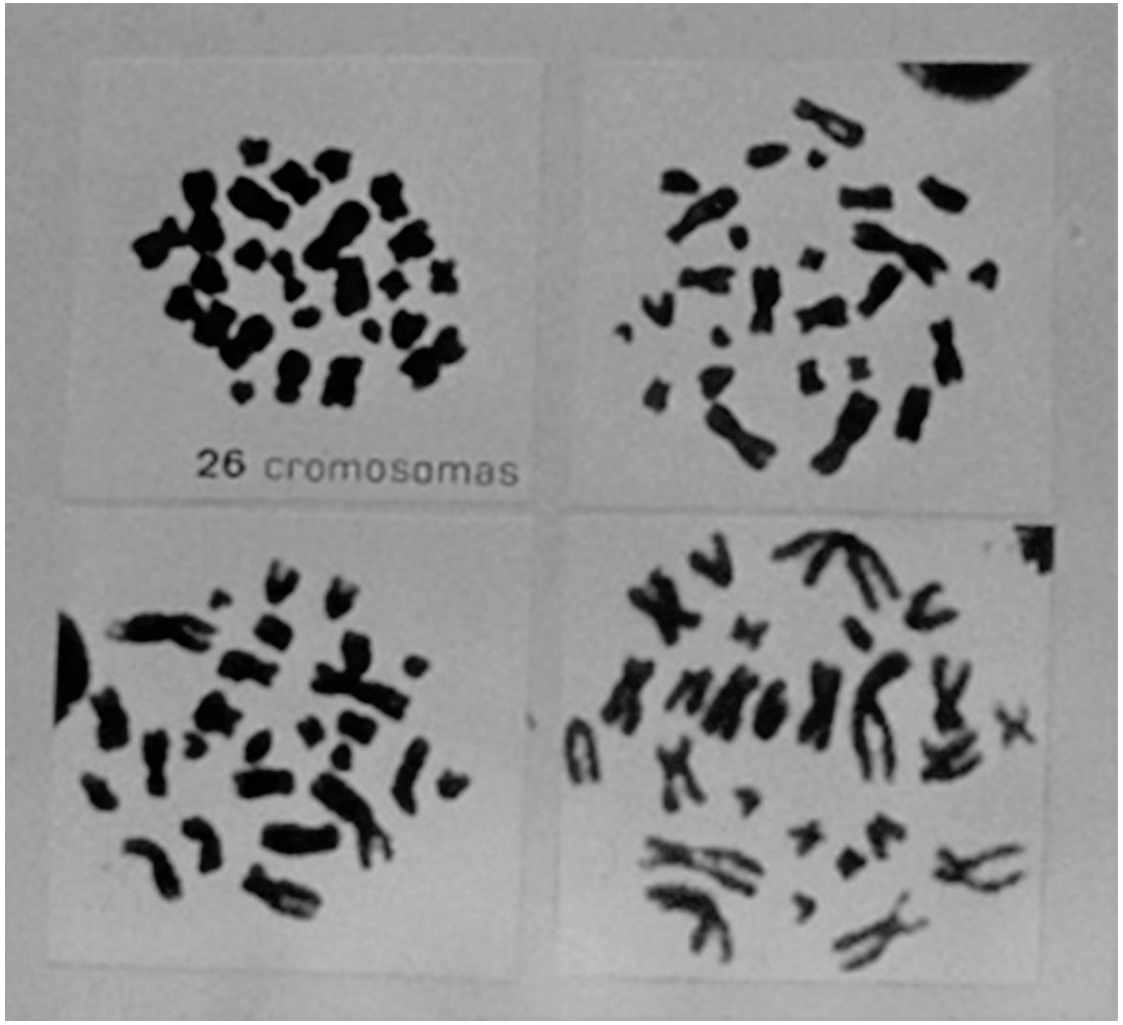
Disorder	Subtype	Number of cases	References
ANLL		8	
	Acute myeloid leukemia		ENGEL et al. 1975c; F. CARBONELL pers. comm.; R. CHRZ pers. comm.; M. SEABRIGHT pers. comm.; F. MITELMAN unpubl.
	Acute promyelocytic leukemia		KONDO and SASAKI 1979
	Acute myelomonocytic leukemia		WHANG-PENG et al. 1978
	Acute monocytic leukemia		MITELMAN et al. 1976b
PV		1	D. WURSTER-HILL pers. comm.
MD		9	
	Myeloproliferative syndrome		BERGER et al. 1975
	Eosinophilic leukemia		MITELMAN et al. 1975b
	Chronic erythroleukemia		NAJFELD 1976
	Refractory anemia		PRIETO et al. 1976; NOWELL and FINAN 1978
	Preleukemia		RUUTU et al. 1977b; Second Int. Workshop 1980c; M. SEABRIGHT pers. comm.
	Myelofibrosis		WHANG-PENG et al. 1978
BL		1	ZECH et al. 1976b
ML		5	FLEISCHMANN et al. 1976; FLEISCHMAN and PRIGOGINA 1977; MARK 1977; HOSSFELD and SCHMIDT 1978; PRIETO et al. 1978a
ALL		2	YAMADA and FURUSAWA 1976; OSHIMURA et al. 1977
CLL		1	FINAN et al. 1978
CA		5	

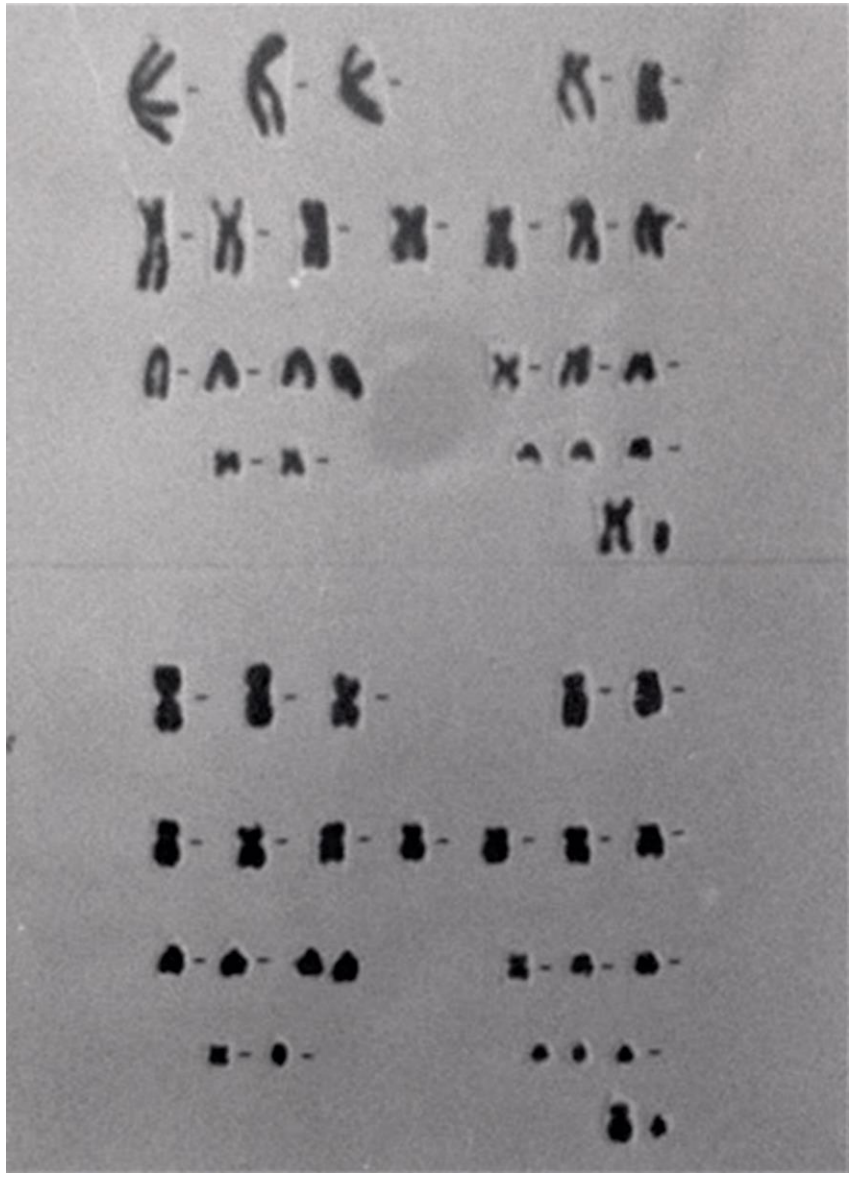


DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Metafases de LLA con 26 cromosomas

Fig. 10

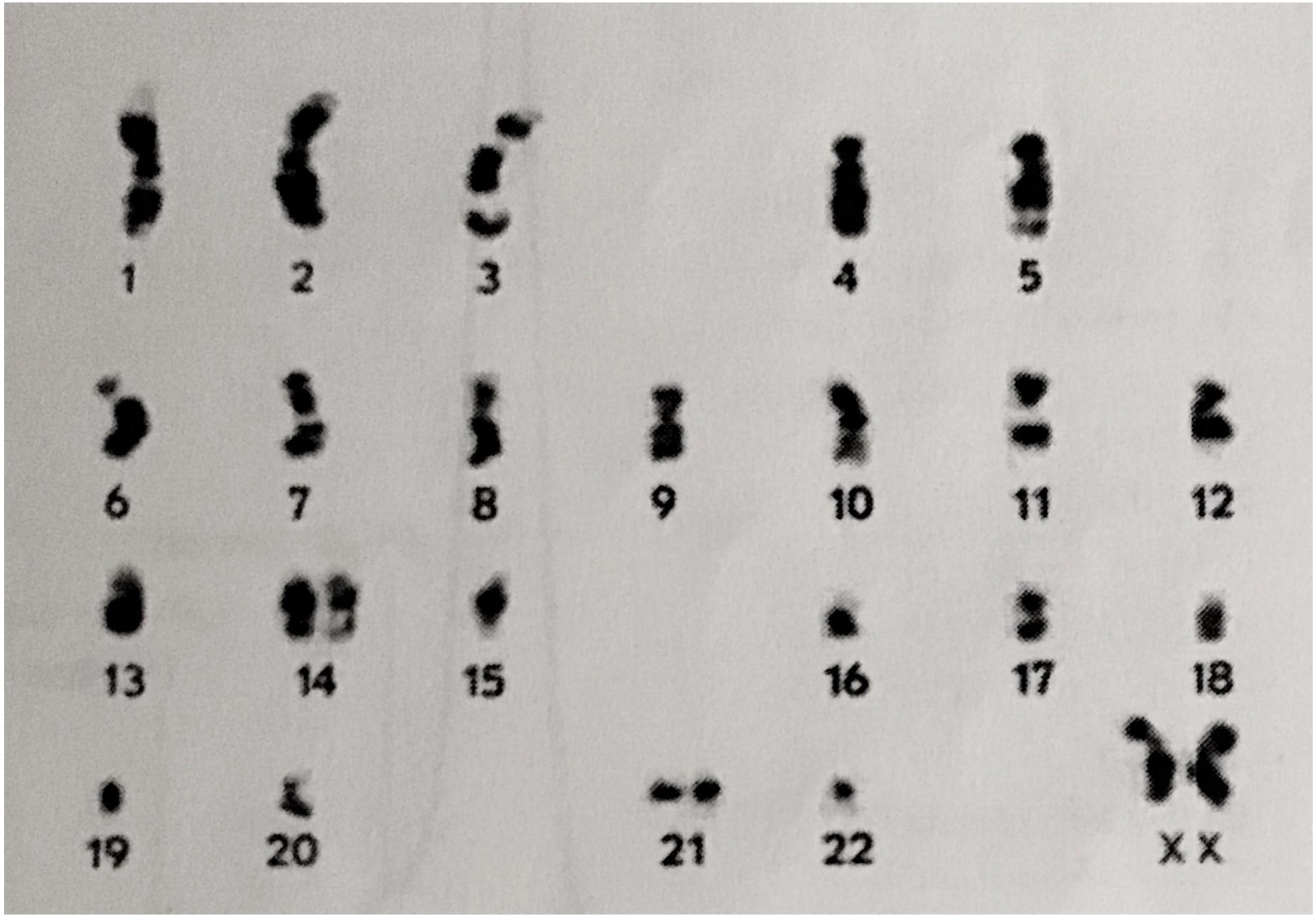




DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 11

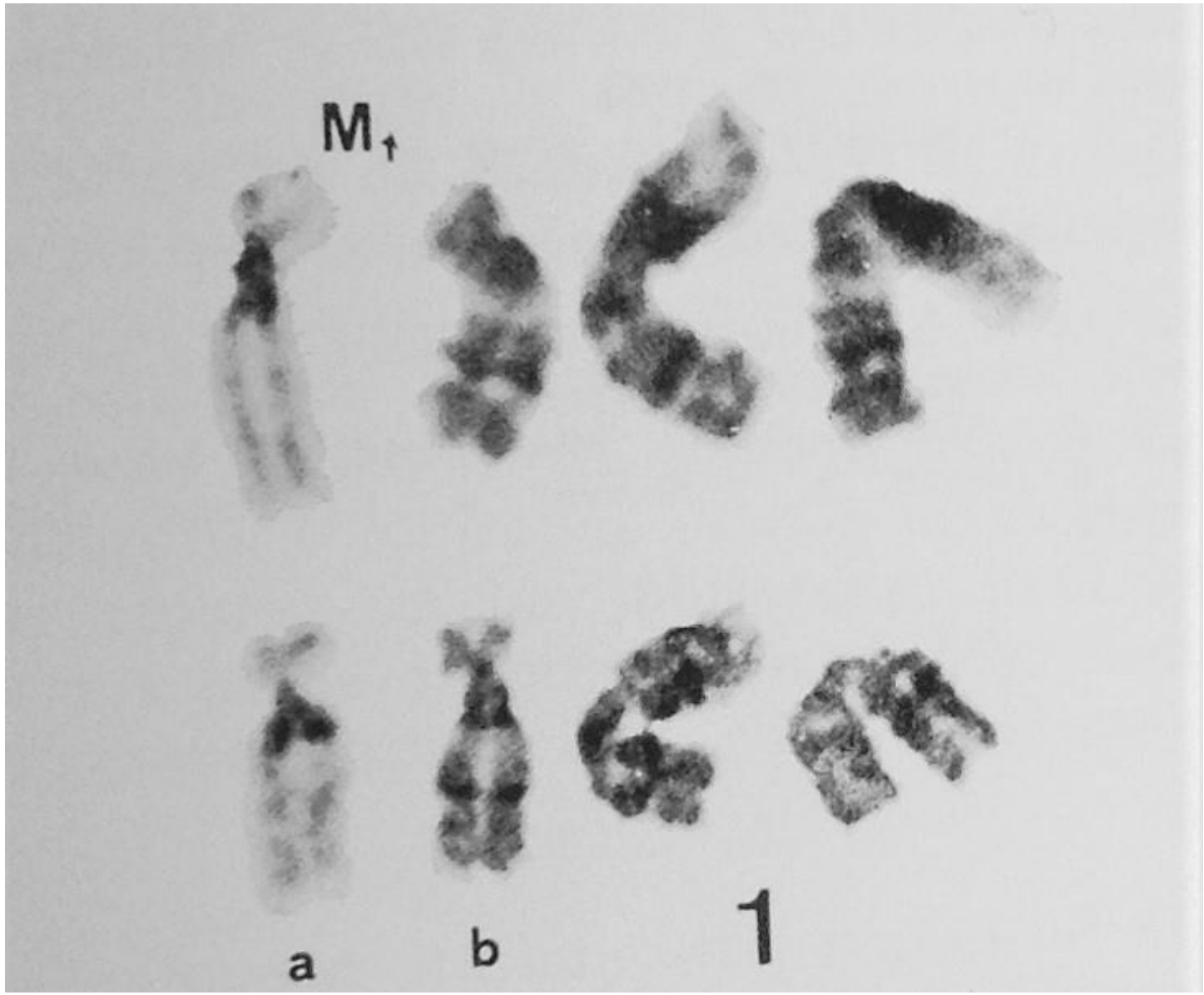
Cariotipo con 26 cromosomas en LLA (Brodeur et al, 1981)



DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 12

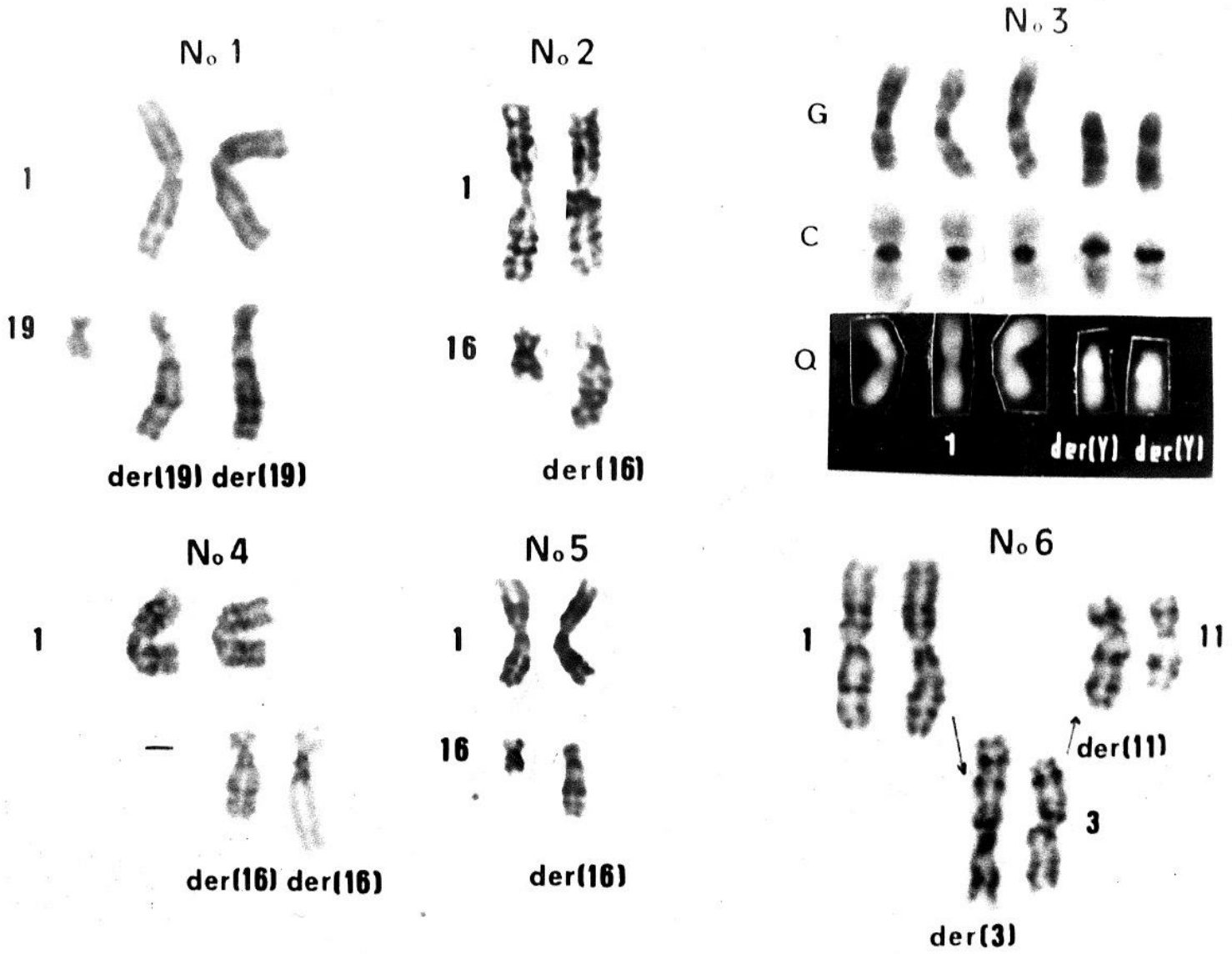
Cromosoma der(16)t(1;16) descrito por nosotros por primera vez en LMA.



DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 13

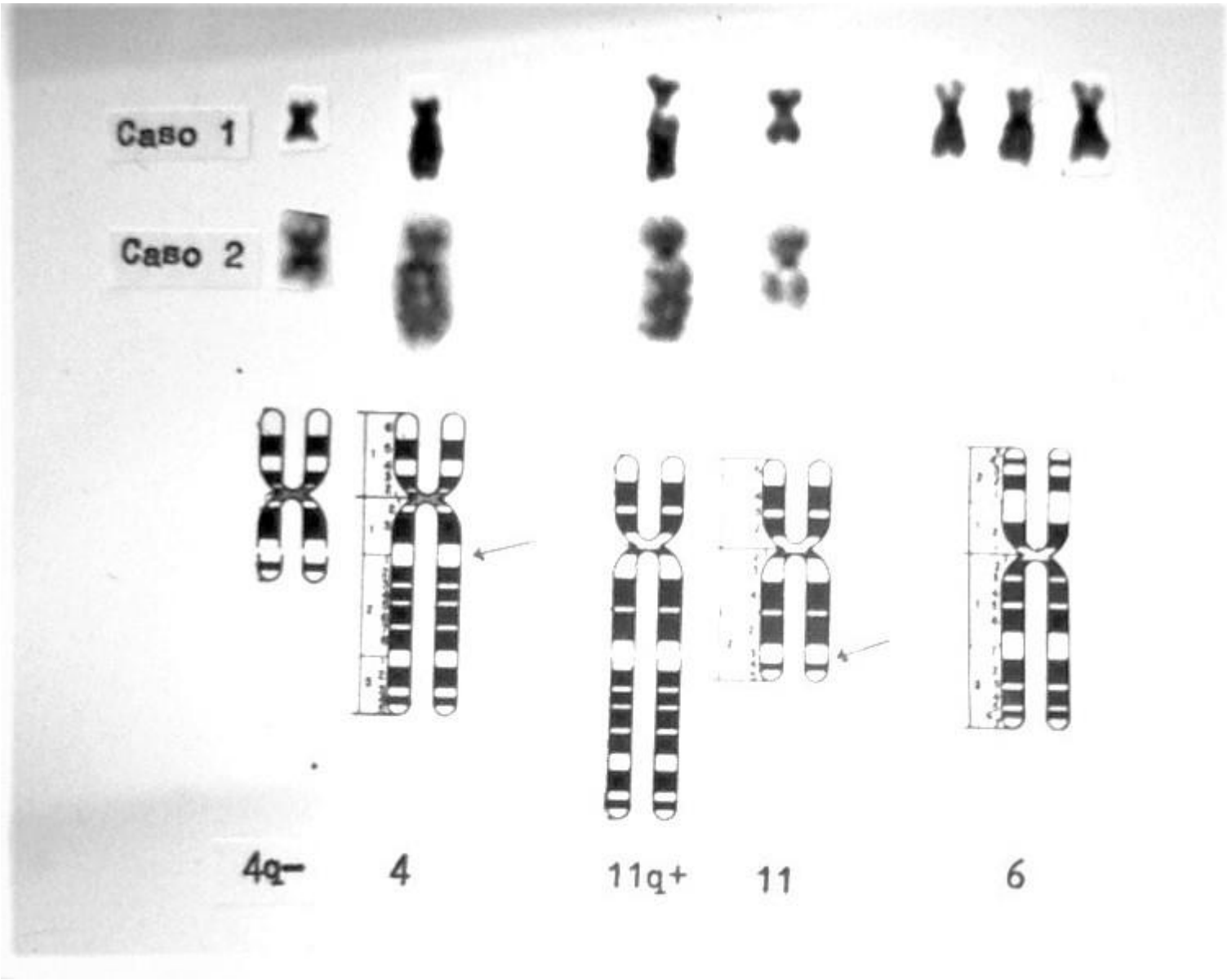
Trisomía de brazos largos del cromosoma 1 con resistencia al tratamiento en diferentes neoplasias.



DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 14

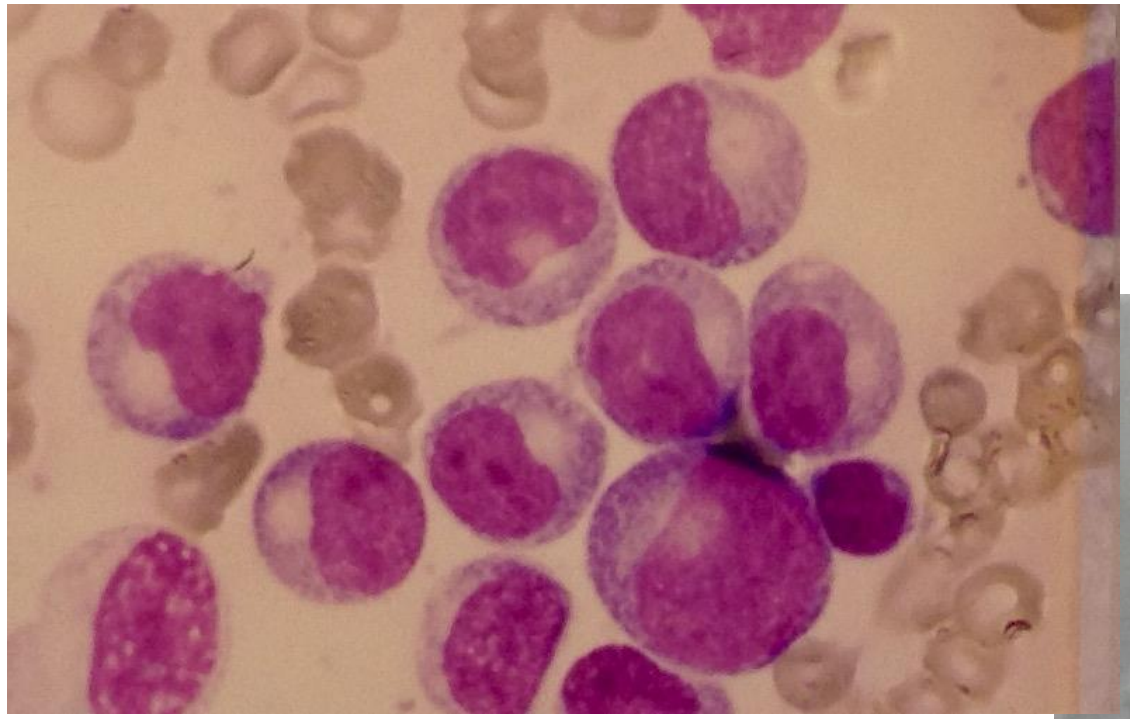
Traslocación (4;11) en adulto (caso 1) y niño (caso 2).

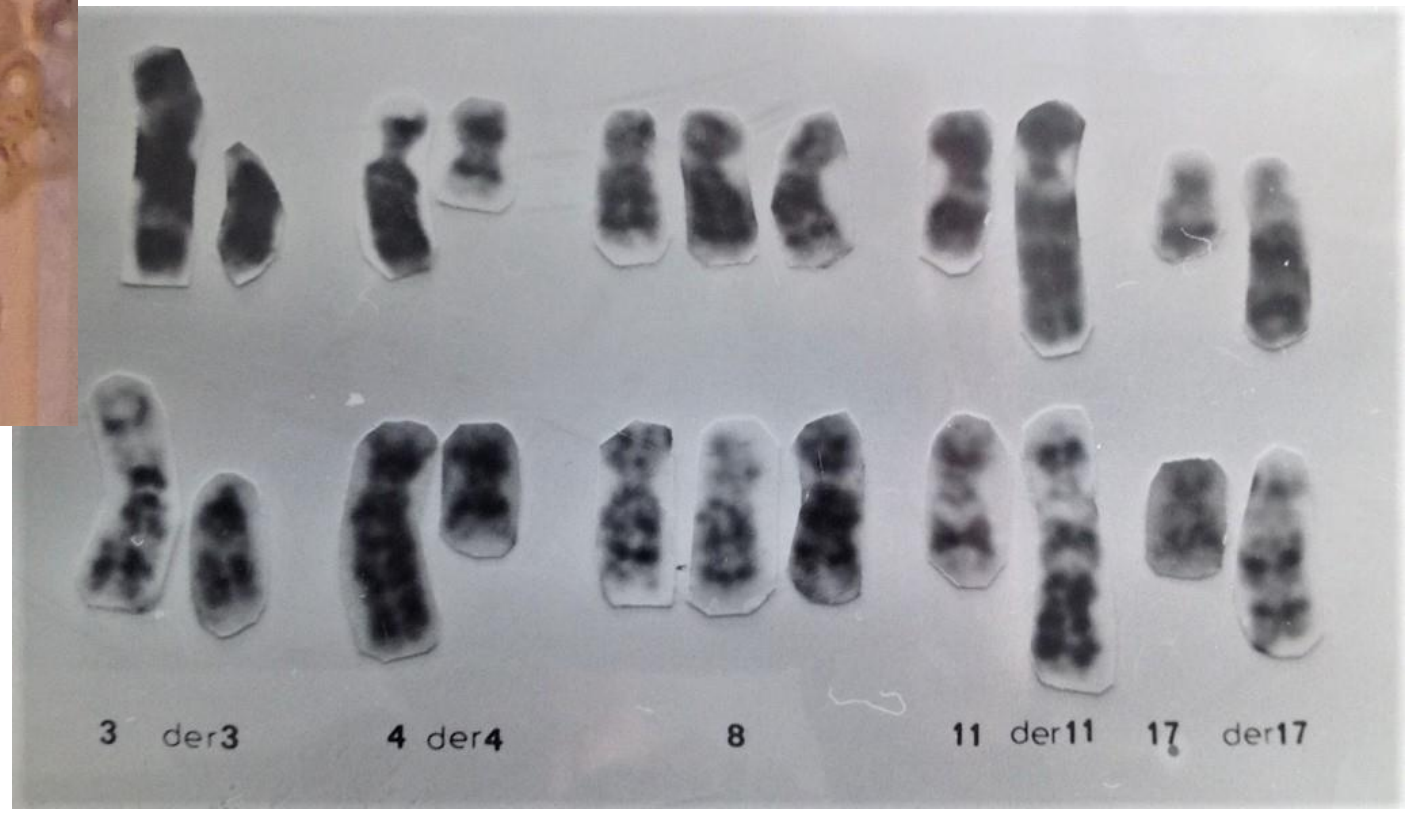


DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 15

Citología y cariotipo en leucemias secundarias a terapia intensiva.

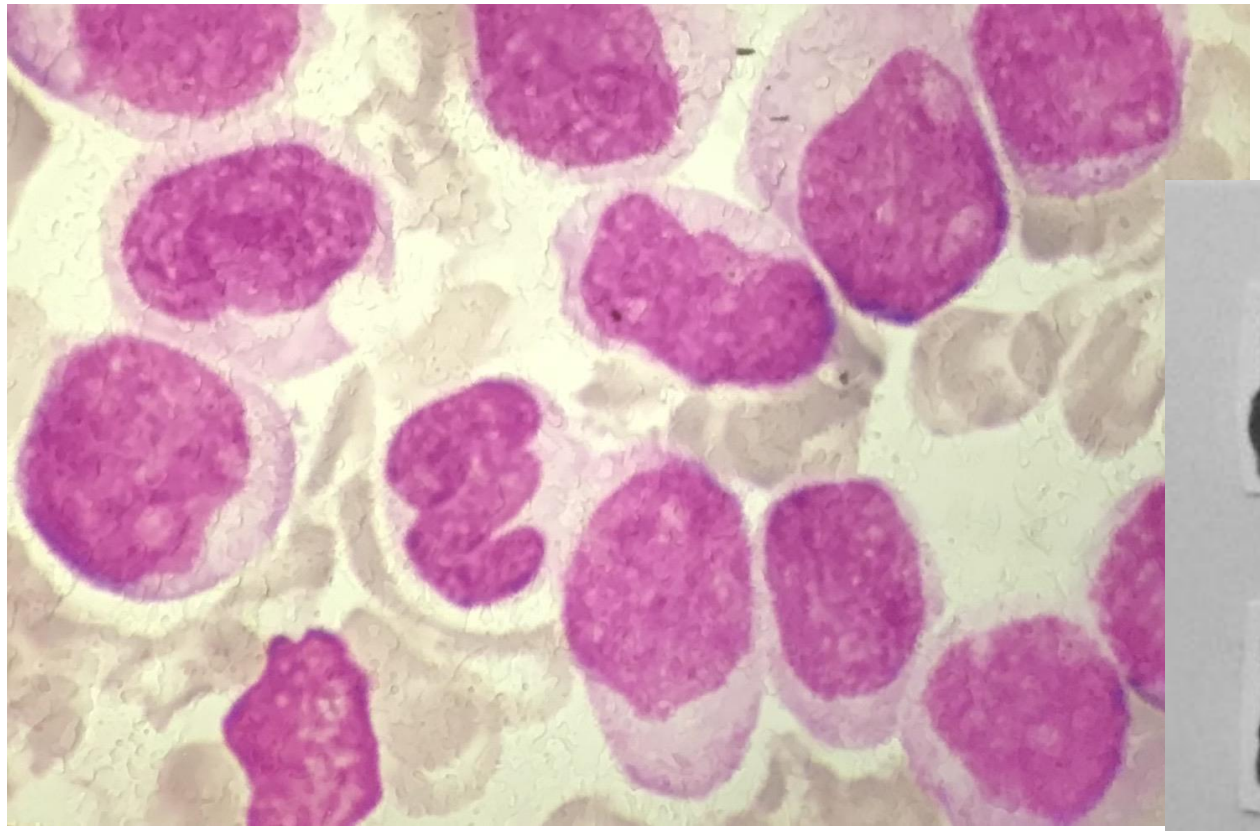


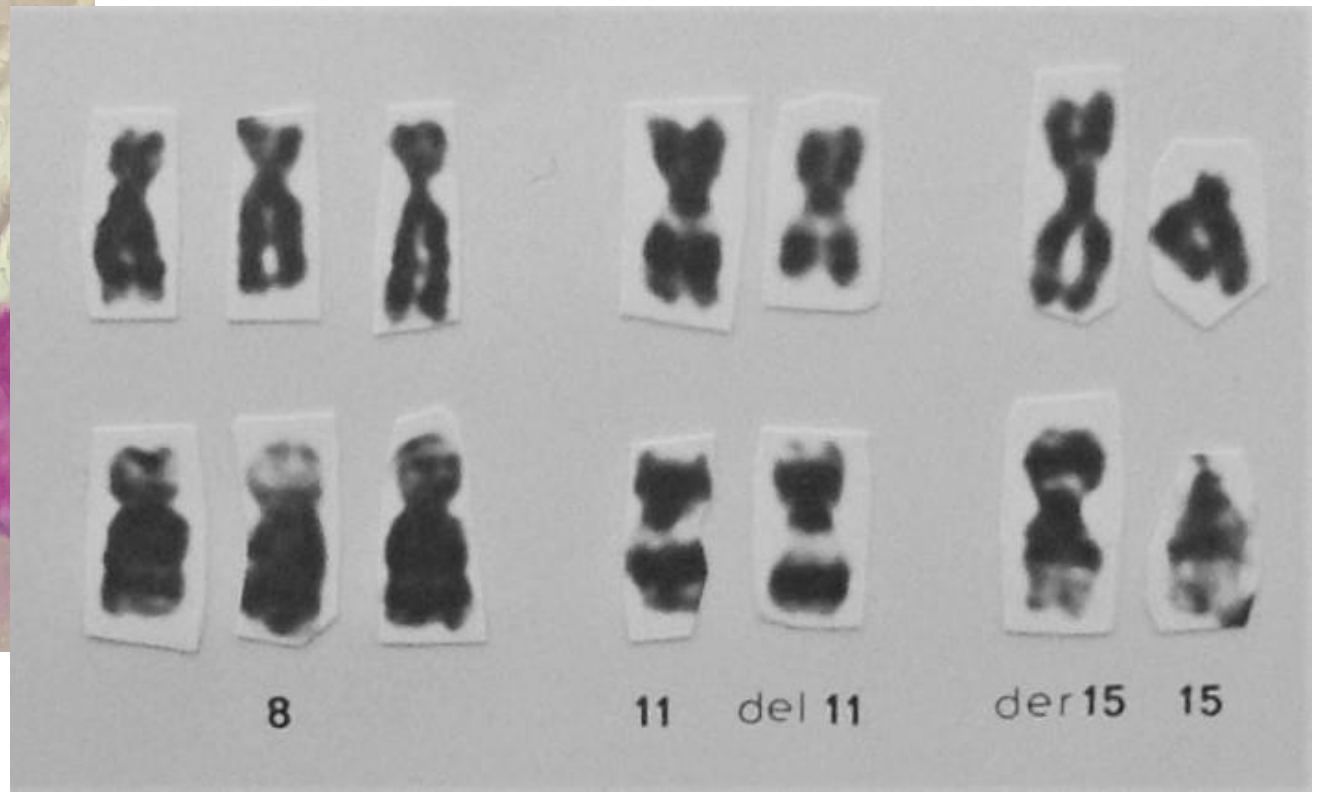


DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 16

Citología y cariotipo en leucemias secundarias a terapia intensiva.





DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 17

Leucemias Secundarias:

Agentes Alquilantes.	Quimioterapia intensiva (Neo previa)
(Radiaciones, toxicos..)	(Teniposido o Etoposido).
Mielodisplasia.	Derivan a LMA tipo M4 ó M5. (6-12 meses)
Monosomia 5 y 7.	Translocacion ó delecion banda 11q23

DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 18

Propuesta de Niebhur para localizar el segmento responsable.
(Human Genet, 1972).

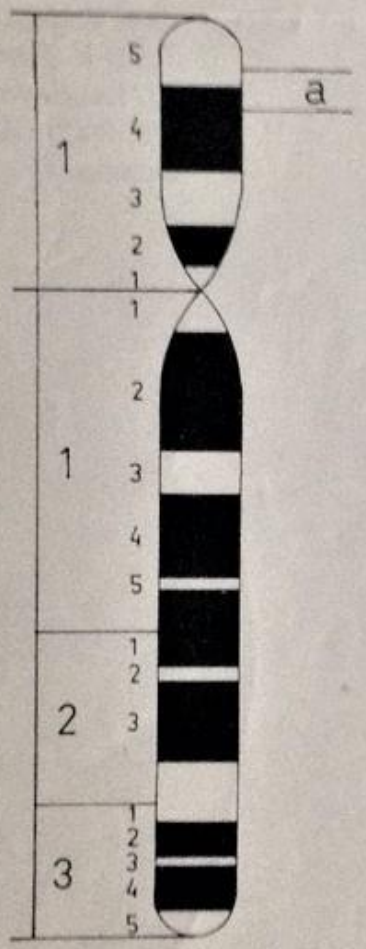
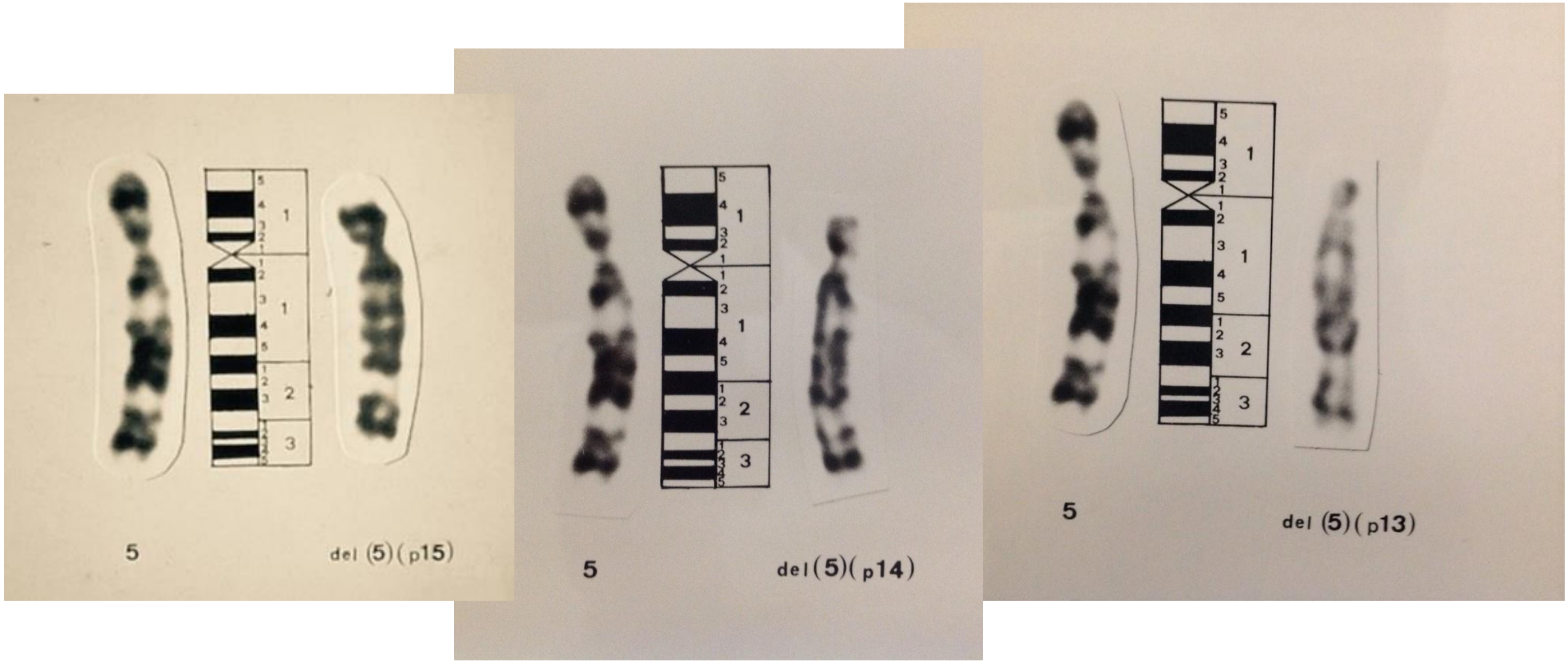


Fig. 1. Diagram of chromosome No. 5 with banding pattern according to the Fourth International Congress of Human Genetics, Paris, 1971. *a* Lacking segment probably pathogenetic in the cri-du-chat syndrome

DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 19

Puntos de rotura a distinto nivel en 3 pacientes con *Cri du chat*



DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

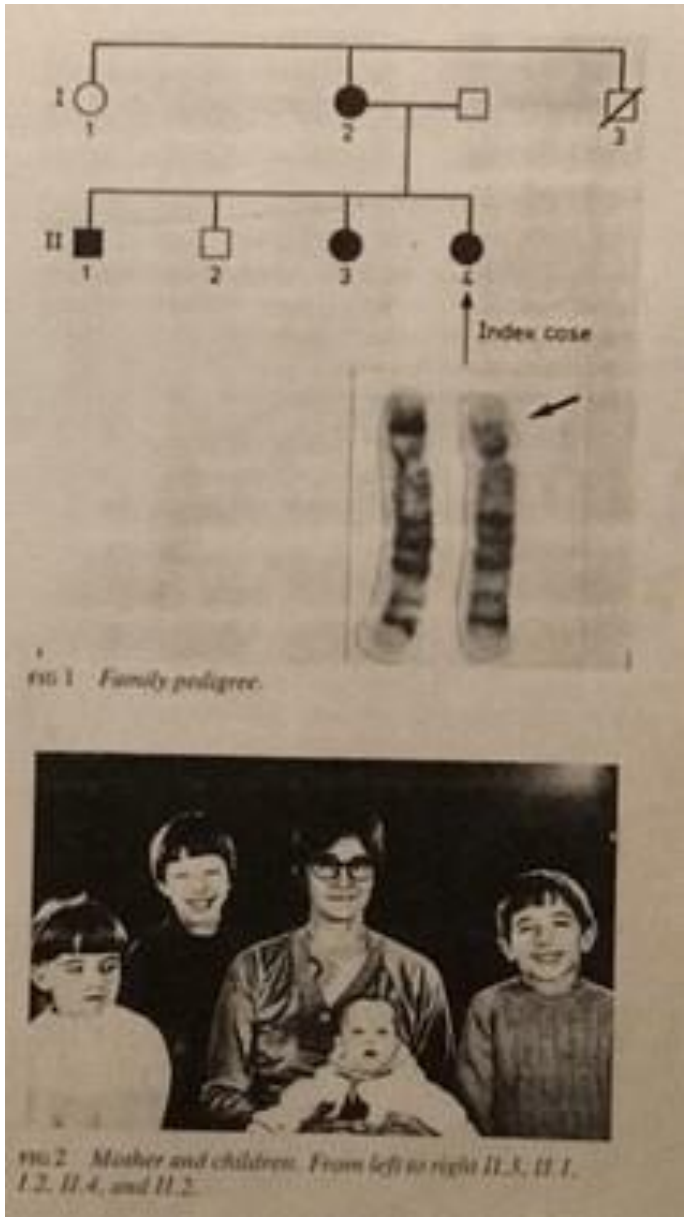
Fig. 20

Puntos de rotura a distinto nivel en 3 pacientes con *Cri du chat*

Location of the Relevant Segment

An earlier attempt to locate the phenotypically relevant segment (around the distal part of 5p14 and the proximal part of 5p15) at the short arm of chromosome 5 (Niebuhr, 1972a) was based on the Q-staining method only, which is usually not very reliable for details in the 5p15 band. G-band staining in three cri du chat patients (Garcia et al., 1976) seems to indicate that a deletion of the 5p15 band is most important. Application of at least two complementary staining methods to all 35 probands in the present material has enabled us to locate the causative segment in the cri du chat syndrome with greater accuracy. Probands with terminal deletions had breakpoints between 5p13 and 5p15.1 (Fig. 7). Six of these cases and one with an interstitial deletion had an apparently normal 5p14 band. The four probands with interstitial deletions had a normal or nearly normal 5p15.3 band. The 5p15.2 band and the adjoining parts of 5p15.1 and 15.3 were thus missing in all probands and it seems reasonable to suppose that a

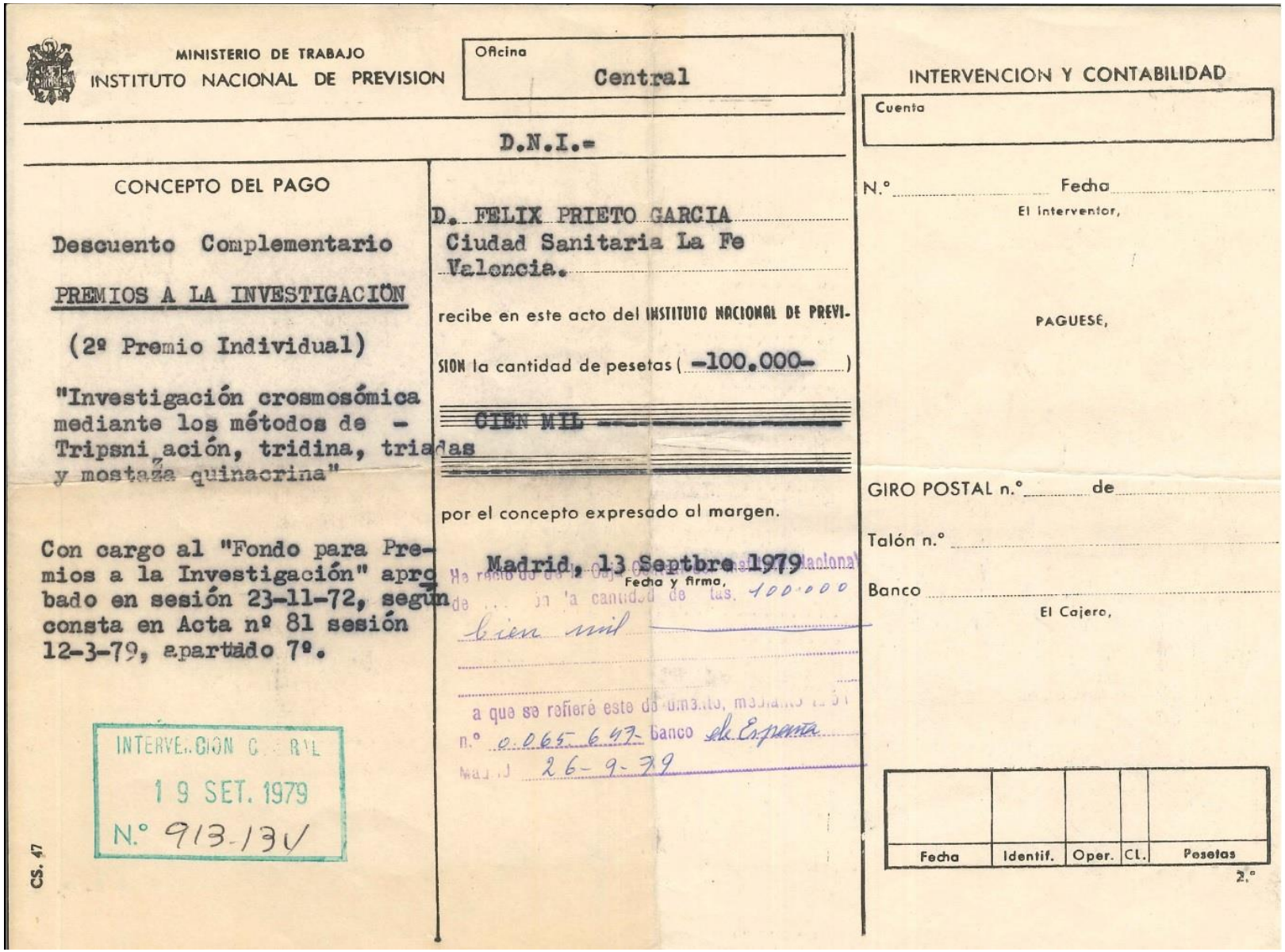
Human Genet., 1978



J. Med. Genet., 1984

DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 21



MINISTERIO DE TRABAJO
INSTITUTO NACIONAL DE PREVISION

Oficina: Central

INTERVENCION Y CONTABILIDAD

Cuenta

D.N.I.-

CONCEPTO DEL PAGO

Descuento Complementario

PREMIOS A LA INVESTIGACIÖN

(2º Premio Individual)

"Investigación crosmosómica mediante los métodos de - Tripsni ación, tridina, tria das y mostaza quinacrina"

Con cargo al "Fondo para Premios a la Investigación" aprobado en sesión 23-11-72, según consta en Acta nº 81 sesión 12-3-79, apartado 7º.

INTERVENCION C RAL
19 SET. 1979
N.º 913-131

D. FELIX PRIETO GARCIA
Ciudad Sanitaria La Fe
Valencia.

recibe en este acto del INSTITUTO NACIONAL DE PREVISION la cantidad de pesetas (-100.000-)

CIEN MIL

por el concepto expresado al margen.

Madrid, 13 Septbre 1979
Fecha y firma,

Ha recibido de ... la cantidad de ... tas. 100.000
cien mil

a que se refiere este documento, mediante ...
n.º 0.065.647 Banco de España
Madrid 26-9-79

N.º ... Fecha ...
El interventor,

PAGUESE,

GIRO POSTAL n.º ... de ...

Talón n.º ...

Banco ...
El Cajero,

Fecha	Identif.	Oper.	Cl.	Pesetas

CS. 47

2.º

DR. FÉLIX PRIETO: UNA VIDA DEDICADA A LA GENÉTICA

Fig. 22

Premio Reina Sofía 1990

El Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía, bajo la Presidencia de Su Majestad la Reina, concede el Premio "REINA SOFIA" 1990 de investigación sobre prevención de las deficiencias, patrocinado por la Fundación Pedro Barrié de la Maza, Conde de Fenosa, a los trabajos sobre "Citogenética y Genética Molecular del Retraso Mental Ligado al Cromosoma X, Aplicación al Diagnóstico de Portadoras y Prenatal", realizados por el Dr. Félix Prieto García y el equipo de la Unidad de Genética y Diagnóstico Prenatal del Hospital "La Fe" de Valencia.

Bibliografía:

1 Watson J D and F H C Crick. Molecular structure of nucleic acids: A estructure for deoxyribosa nucleic acid. Nature 171:737-738(1953).
2 Tjio J y J Wang. Chromosome preparations of bone marrow cells without prior in vitro culture or in vivo colchicine administration. Stain Technol 37: 17, 1962.
3 Nowell P C and Hungerford D A. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia Science 132: 1497, 1960.
4 Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Chromosomic diagnosis of mongolism. Arch Fr Pediat. 16:962-3;1959
5 Moorhead P S, Nowell P C et al. Chromosomal preparations of leucocites cultured from human peripheral blood. Exp Cell Res 20:613 (1960)
6 Forteza Bover G, Baguena Candela R, Colomer Sala J, Prieto Garcia F y Martinez Carrillo J. Investigación del patrón y cronología de la duplicación de los cromosomas G en sujetos bbbbh mediante la timidina tritiada. Rev Esp Pedit 24: 677, 1968.
7 Prieto F, Egozcue J, Forteza G, Marco F. Identification of the Philadelphia Chromosome. Blood 35:23, 1970.
8 Lawler D Silvia. History of the Ph' chromosome. Clinics in Haematology. February 1977.
9 Mitelman F and Levan G, Clustering of aberrations to specific chromosomes in human neoplasms IV A survey of 1871 cases. Hereditas 95:79-139(1981).
10 Prieto F, Badía L, Calabuig JR., Mayans J., Perez-Sirvent ML., Luño E. y Martí, ML. Alteraciones cromosómicas en las anemias refractarias con mieloblastosis parcial. Sangre 21,701 (1976).

Bibliografía:

11 Prieto F, Badía L, Mayans J, Gomis F y ML Marty. Hipodiploidía de 26 cromosomas en leucemia linfoblástica aguda. Sangre 23;483-488(1978)
12 Kessous A, Coberland J, Grozdea J, Colombies P. Clone cellulaire a 27 chromosomes dans une leucemie aigue humaine. Nouv Rev Fr Hematol 15; 73(1975).
13 Oxhimura M, Freeman AI, Sandberg AA. Chromosomes and causation the human cancer leukemia. XXIII. Near haploidia in acute leukemia. Cancer 40: 1143(1977).
14 Brodeur G M, Williams DL, Look AT, Bowman W P, Kalwinsky D K. Near-haploid. Acute limphoblastic leikemia: A unique subgroup with a poor prognosis? Blood 56:14(1981).
15 Prieto F, Badía L, Mayans J, Besalduch J y M L Marty. Trisomía de brazos largos del cromosoma 1 e inversión del cromosoma 9 en células leucémicas. Sangre 23:64(1978).
16 Prieto F, Carbonell F, Badía L, Castel V y Perez-Sirvent M L. Citogenética en el estudio de los S MD. Sangre 30:669(1985).
17 Prieto F, Badía L, Montalar J, Massuti B. Translocación (11;22) in Ewing sarcoma. Cancer Genet Cytogenet 17:87(1985).
18 Prieto F, Badía L, Castel V, Montalar J, Ferris J and Massuti B. Cytogenetic study in six Spanish patients with Burkitt's lymphoma. Caner Genet Cytogenet 14:339(1985).
19 Najera C, Sanchez F, Mateu E Beneyto M, Prieto F. Diagnóstico temprano del retinoblastoma: importancia de la búsqueda de mutaciones en el gen Rb1. Med Clin 116:365(2001).
20 Ford A M, Ridge S A, Cabrera M E, Mahmoud H, Michael Steel, Chan Li C, Mel Graves. In utero rearrangements in the trithorax-related oncogen in infant leukaemias. Nature 363: 358(1993).

Bibliografía:

21 Benitez J, Carbonell F, Ferro MT y Prieto F. Citogenética de las leucemias secundarias. Libro de Act. XII Cong. Nac. Gen Human. (Oviedo) 1984.
22 Prieto F, Palau F, Badía L, Beneyto M, Perez-Sirvent ML, Orts A y Castel V. 11q23 Abnormalities in children with LANL (M4-M5). Cancer Genet Cytogenet 45:1(1990).
23 Niebhur E. Localization of the delected segment in the cri du chat syndrome. Humangenetick 16:357(1972).
24 Prieto F, Badía L, Abeledo G, Amigo V, Marty ML. Chromosome deletion point in cri du chat syndrome. An Esp Pediatr 9:170(1976).
25 Niebhur E. Cytological observations in 35 individuals with a 5p- karyotype. Hum Genet 42:143(1978).
26 Walker J L, Blank CE and Smith BAM. Intersticial deletion of the short arm of chromosome 5 in a mother and three children J Med Genet 21:465(1984)
27 Overhauser J, Golbus MS, Schonberg SA and Wasmuth JJ. Molecular analisis of an unbalanced deletion of the short arm of chromosome 5 that produce no phenotype. Am J Hum Genet 39:1(1986).
28 Niebhur E. The cri du chat syndrome, epidemiology, cytogenetics and clinical features. Hum Genet. 44:227(1978).
29 Ruiz de la Fuente S. and Prieto F. Heart-Hand syndrome III. A new syndrome in three generations. Hum Genet 55:43(1980).
30 Prieto F, Badía L, Mulas F, Monfort A and Mora F. X-Linqued dysmorphic syndrome with mental retardation. Clin Genet 32:326(1987)

FUNDACIÓN QUAES
IMPULSADA POR ASCIRES GRUPO BIOMÉDICO

MUCHAS GRACIAS