



**BAG**  
Journal of  
Basic & Applied Genetics

---

## **SIMPOSIOS**

---

## ENFERMEDADES GENÓMICAS

Coordinadores:

Pastene EA, GN Mercado. Centro Nacional de Genética Médica. ANLIS "Carlos G. Malbrán". Buenos Aires.

Argentina.

email: eapastene@gmail.com; gnmercado2@yahoo.com.ar

Se describen como enfermedades genómicas a aquellas originadas por la inestabilidad que se manifiesta como consecuencia de ciertas particularidades regionales de la arquitectura del genoma como por ejemplo la presencia de duplicaciones segmentarias. En la última década, y de la mano del desarrollo científico y tecnológico, se han descubierto diversas patologías genómicas clínicamente diferentes cuyo mecanismo de origen es similar. El estudio específico de cada una de estas patologías así como de los mecanismos comunes subyacentes ha conducido a importantes descubrimientos que explican diversos aspectos del origen, la evolución y el funcionamiento del genoma. Las enfermedades genómicas son patologías poco frecuentes, definidas cada una de ellas por características clínicas y requerimientos terapéuticos específicos. El estudio de las mismas requiere un abordaje multidisciplinario. Las investigaciones se ven limitadas por el escaso número de afectados accesibles a grupos de estudio regionales, y el poco interés proporcionado por entidades privadas. Por estos motivos resulta imperativo ampliar los grupos de trabajo a regiones geográficas más extensas, compartiendo datos y metodología de estudio. Este simposio pretende reunir información acerca de los conocimientos actuales de algunas de las enfermedades genómicas más difundidas y el nivel de desarrollo alcanzado por las investigaciones y la asistencia a los afectados recogiendo la experiencia de distinguidos profesionales de distintas latitudes de Latinoamérica.

### SÍNDROME DE DELECIÓN 22q11.2

Aravena Cerda T. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Universidad de Chile. Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

e-mail: taravena@inta.uchile.cl

El síndrome de 22q11 es el síndrome de microdelección más frecuente, con una incidencia de 1/7000 a 1/3800 nacidos vivos y se estima que causa un 15% de todas las malformaciones cardiovasculares. La mayoría de los casos son esporádicos, pero un 10-25% son

familiares con herencia autosómica dominante. La enfermedad se debe a delección de 3Mb que contiene unos 30 genes en la región cromosómica 22q11.2 y es diagnosticada por FISH en el 95% de los casos. La delección se debe a una recombinación aberrante entre secuencias repetidas (*low copy repeats*) que la flanquean. Pese a que el tamaño de la delección es bastante constante, las manifestaciones clínicas son heterogéneas. Entre las más de 180 manifestaciones clínicas descritas, las más frecuentes son la presencia de dismorfias faciales, defectos cardiacos congénitos que afectan el tracto de salida (tetralogía de Fallot, interrupción del arco aórtico, comunicación interventricular, tronco arterioso), fisura palatina e insuficiencia velofaríngea, discapacidad intelectual leve a moderada y en algunos casos hipoparatiroidismo e inmunodeficiencia. También se asocia a un riesgo aumentado de déficit atencional, enfermedad bipolar y esquizofrenia. Muchas de las anomalías que presentan los pacientes corresponden al compromiso de estructuras derivadas de 3° y 4° arcos faríngeos, en cuyo desarrollo el gen TBX1 (gen regulador transcripcional incluido en la delección) parece ser especialmente importante. El amplio rango de manifestaciones fenotípicas hacen de esta enfermedad un interesante modelo para el estudio de genes del desarrollo.

### A SÍNDROME DE SMITH-MAGENIS

Moretti-Ferreira D. UNESP. Botucatu, SP. Brazil.

e-mail: danilo@ibb.unesp.br

A síndrome de Smith-Magenis (SMS) foi descrita, em 1986, como uma síndrome de microdeleção de 17p em 9 pacientes. Sua prevalência está estimada em 1:25.000 nascidos vivos. A SMS apresenta fenótipo que inclui características físicas, no desenvolvimento e comportamentais. Os sinais faciais se caracterizam por uma face larga e de forma quadrangular, braquicefalia, frontal proeminente, sinofre, fendas palpebrais alongadas para cima, ponte nasal larga, hipoplasia de face média, nariz largo e achatado, micrognatia na infância com relativa prognatia com a idade e lábio superior protruso e em "v" invertido. Os sinais comportamentais que levam a autoagressão, hiperatividade e déficit atencional. Estudamos 31 pacientes brasileiros com HD de SMS. As análises genéticas realizadas incluíram FISH, aCGH, PCR quantitativa e busca por mutações na região de transcrição do gene RAI1. Os resultados demonstraram que mais de 90% dos

casos neste estudo tinham deficiência mental, atraso no desenvolvimento da fala e comportamento de auto-injúria. Tiveram deleção na região 17p11.2 ou mutação de ponto em RAI1 gene, 30% (9/30) sendo que 6/9 apresentaram uma deleção clássica, 1/9 tinha uma deleção atípica, e 2/9 tinham uma mutação no gene RAI1. Foi possível determinar o ponto de quebra das deleções observadas e determinar os genes envolvidos. A deleção atípica atingiu parte do gene RAI e até o momento não havia sido descrita. Além disso, duas mutações de ponto, no exon 3 do gene foram descritas. Por fim, dentro grupo estudado, foi diagnosticado um caso com síndrome da deleção 1p36, sendo possível a sugestão de um novo diagnóstico diferencial para a SMS. Estes resultados adicionam informações sobre a etiologia da SMS e pode facilitar o desenvolvimento de novas ferramentas de diagnóstico, incluindo sondas FISH e análise de sequenciamento baseado em mutações.

### ASPECTOS CLÍNICOS Y GENÓMICOS DEL SÍNDROME DE WILLIAMS

Alberto Venegas-Vega C. Servicio de Genética, Hospital General de México, Facultad de Medicina, UNAM, México DF. e-mail: cavene@yahoo.com

El Síndrome de Williams (SW) es un desorden genómico ocasionado por haploinsuficiencia de varios genes en 7q11.23. Clínicamente se caracteriza por facies distintiva, alteraciones cardiovasculares y un perfil cognitivo y de personalidad únicos. La mayoría de los individuos con SW presentan delección de la región crítica (RCSW) de 1.55 Mb; sin embargo se han descrito casos con delecciones atípicas que re-definen la RCSW. En México nuestro grupo de investigación ha implementado la aplicación de FISH, qPCR y SNP para analizar la RCSW. A la fecha se ha realizado la evaluación clínica y citogenética-molecular de 77 pacientes. En esta ocasión presentaremos los resultados de 38 casos analizados mediante FISH y qPCR. En 36/38 casos se demostró haploinsuficiencia de los genes FKBP6, CLDN3 y GTF2IRD1. Uno de los pacientes presentó una delección (~850 kbs) entre los genes ELN y GTF2IRD1; mientras que en el segundo mostró una delección (~1.0 Mb) entre FKBP6 y CYLN2, este individuo tenía pocas características faciales del SW y no presentaba retraso en el desarrollo. Este caso se analizó mediante SNP y se confirmó una delección de 1,034 kbs. Una correlación fenotipo/genotipo según la longitud del segmento deletado,

sugiere que la RCSW incluye al gen ELN y los genes teloméricos a este. Los pacientes con delecciones más cortas que excluyan los genes GTF2IRD1 y GTF2I no presentan la facies distintiva o retraso en el desarrollo. Nuestros resultados confirman que estos 2 genes estén implicados en la facies característica y en el perfil cognitivo y de personalidad únicos del SW.

### INVERSIONES ALTAMENTE RECURRENTE EN HEMOFILIA. DESAFÍOS AL INGENIO PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR

De Brasi CD. Laboratorio de Genética Molecular de la Hemofilia, Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET-Academia Nacional de Medicina. Ciudad de Buenos Aires, Argentina. e-mail: cdebrasi@hematologia.anm.edu.ar

La hemofilia A (HA) es una coagulopatía ligada al cromosoma X (X) causada por defectos en el gen factor VIII (*F8*). La HA severa se expresa en sangrados prolongados internos y externos, y hemartrosis progresivas y discapacitantes. Las inversiones mediadas por recombinación entre repeticiones invertidas no presentan ni variación en el número de copias ni diferentes secuencias de ADN lo que dificulta su diagnóstico molecular. Entre ellas, la inversión del intrón 22 (Inv22) del *F8* causa el 45% de las HA severas sin diferencias étnico-geográficas. La Inv22 ocurre por recombinación no-alélica entre un segmento presente en el *F8* intrón 22 (*int22h-1, h1*) (10kb) y la más distal de dos copias de *h1* ubicadas en los brazos de un gran palíndromo imperfecto en Xq28 (*h2/h3*). Liberada la secuencia del X humano, se precisó la orientación opuesta de *h3* y *h2*, y se dedujo que sólo la recombinación de *h1* con la copia distal de *h2* o *h3* generaría inversiones, pero no la copia proximal con la que sólo generaría delecciones y duplicaciones. Para justificar la Inv22 con *h2* y *h3* se hipotetizó una gran inversión no-deletérea que intercambia *h3xh2*. Esta complejidad genómica posible sólo podía resolverse por *Southern blot* pues las técnicas de análisis rápido propiciaban errores diagnósticos. Para genotipado rápido y exacto de todas las especies de *int22h* (i.e., Inv22, delecciones y duplicaciones) se diseñaron métodos de PCR-larga distancia y PCR-inversa. Todo esto fue posible por poder contar con hipótesis *in silico* de cada uno de estos rearrreglos usando las secuencias del Proyecto Genoma Humano.

## MUTACIONES INDUCIDAS EN PLANTAS CULTIVADAS. HERRAMIENTA PODEROSA PARA LA BIOLOGÍA Y EL MEJORAMIENTO VEGETAL

Coordinador:

Prina AR. Instituto de Genética "Ewald A. Favret" (IGEAF), CICVyA, INTA. C.C. 25 (B1712WAA) Castelar, Argentina.

e-mail: aprina@cnia.inta.gov.ar

El interés por la aplicación de Técnicas de Mutaciones Inducidas en Mejoramiento Vegetal tuvo su primer auge a mediados del siglo pasado. Luego, de varias décadas en las que en gran medida fueron dejadas de lado, hoy existe un renovado interés por las mismas. Ello posiblemente se deba a la indiscutible relevancia de los logros obtenidos, a lo que se suma el desarrollo reciente de estrategias de genética reversa que facilitan enormemente la detección de mutantes en genes de interés. En Latinoamérica, si bien existen importantes logros, han sido escasos los grupos de investigación que las han utilizado a largo plazo. En este Simposio estarán representados los tres grupos de la región que tienen más largas trayectorias en esta temática, que presentarán resultados en diversos cultivos, así como, se presentarán resultados y perspectivas desde el punto de vista de la empresa privada. Dada la trascendencia que tienen las técnicas de genética reversa para la detección molecular de mutantes, se dedicará un espacio a su descripción y a la presentación de resultados novedosos sobre su aplicación dirigida al genoma de los plástidos. Se concluye que las técnicas de inducción de mutaciones, ya sea por medio de agentes físicos, químicos o biológicos, constituyen una herramienta poderosa para la Biología y el Mejoramiento Vegetal.

## ADAPTACIÓN DE LA ESTRATEGIA DE TILLING PARA LA DETECCIÓN DE MUTACIONES EN EL PLASTOMA DE CEBADA

Landau A, F Lencina F, MG Pacheco, AR Prina. Instituto de Genética "Ewald A. Favret" (IGEAF), CICVyA, INTA-Castelar. Argentina.

e-mail: alandau@cnia.inta.gov.ar

En los últimos años las Técnicas de Mutaciones Inducidas se han visto potenciadas por su aplicación en conjunto con estrategias de genética reversa

como el TILLING (*Targeting Induced Local Lesions in Genomes*), que permiten el análisis molecular de miles de individuos para la detección de mutantes en genes de interés de secuencia conocida. En esta presentación se hace una breve descripción de esta técnica, así como, se revisan resultados de la literatura y propios. Entre estos últimos, se presentan aquellos obtenidos mediante la adaptación de una estrategia de TILLING dirigida a la detección de variantes alélicas localizadas en el ADN de los plástidos (plastoma). Para su aplicación al plastoma fue fundamental la utilización de una fuente de variabilidad apropiada como el genotipo mutador de cloroplastos de la cebada que fue previamente desarrollado en nuestro instituto.

## OBTENCIÓN DE GENES Y DESARROLLO DE TECNOLOGÍAS PARA TOLERANCIA A HERBICIDAS MEDIANTE MUTAGÉNESIS

Sala CA, M Bulos, E Altieri, ML Ramos. Departamento de Biotecnología, NIDERA S.A., Venado Tuerto, Santa Fe, Argentina.

e-mail: csala@nidera.com.ar

El descubrimiento de genes y el desarrollo de eventos de tolerancia a herbicidas a través de mutagénesis, en particular a imidazolinonas (IMI) y a sulfonilureas (SU), fue un área activa de investigación durante la última década. Así, la soja STS, el maíz CL y HCL, el trigo CL, el arroz CL, el girasol CL, CLPlus, Sures y ExpresSun son ejemplos de caracteres exitosos que hacen más eficiente el control de malezas y permitieron la implementación de nuevas tecnologías de manejo. Todos estos caracteres provienen de mutaciones en los genes que codifican a la enzima acetohidroxiácido sintasa (AHAS). El desarrollo de este tipo de tecnologías involucra el estudio de los efectos de la fitotoxicidad del herbicida sobre las plantas tolerantes. Tal efecto puede atribuirse a la interacción entre el genotipo y el medio ambiente. El componente ambiental para la tolerancia a los herbicidas es una suma de factores abióticos y bióticos, junto con el efecto del tipo de herbicida y parámetros de aplicación tales como dosis, agentes tensioactivos y momento de aplicación. El componente genético está determinado por varios factores: el número de genes *Ahas* en el genoma del cultivo en cuestión, la expresión diferencial de los mismos en distintos órganos y tejidos, las relaciones de dominancia entre alelos, la epistasis entre genes *Ahas* y entre éstos y los genes que codifican

mecanismos de detoxificación de xenobióticos. Se discuten las ventajas y los inconvenientes asociados a la creación y al desarrollo de nuevas tecnologías de control de malezas basadas en genes obtenidos por mutagénesis.

---

### MEJORAMIENTO GENÉTICO DE GRANOS NATIVOS EMPLEANDO INDUCCIÓN DE MUTACIONES EN PERÚ

Gómez Pando L, A Eguiluz de la Barra. Universidad Nacional Agraria La Molina. Perú.  
e-mail: luzgomez@lamolina.edu.pe

La quinua (*Chenopodium quinoa*) y la kiwicha (*Amaranthus caudatus*) son especies nativas importantes por su calidad nutritiva y su adaptación a condiciones marginales. Ambas son cultivadas por pequeños agricultores de subsistencia y tienen un mercado creciente dentro y fuera del Perú. Las variedades nativas de estos granos andinos presentan caracteres desventajosos para una agricultura más tecnificada, como ciclo de vida largo, plantas muy altas y menor potencial de rendimiento; entre otros. Conservar la adaptación valiosa a ambientes marginales y el valor nutritivo, mejorando caracteres desventajosos puede lograrse mediante el método de inducción de mutaciones. Considerando lo anteriormente señalado, se estableció esta investigación cuyos objetivos fueron: determinar las dosis adecuadas para la inducción de mutaciones y el mejoramiento de los caracteres mencionados en dos variedades de quinua y dos variedades de kiwicha. Semillas secas fueron irradiadas con rayos gamma en dosis de 150 y 200 Gy para quinua y de 400 y 600 Gy para kiwicha. En ambas especies se analizaron las generaciones  $M_2$ ,  $M_3$  y  $M_4$ , observándose mutaciones de clorofila y antocianina, en el hábito de ramificación, color del tallo, forma y color de hoja, forma y color de inflorescencia y color de granos. Dentro de datos agronómicos de valor se observaron cambios en altura de planta, ciclo de vida y mejor tipo de planta. El espectro de mutaciones y la frecuencia de mutaciones fue variable entre las especies y entre los genotipos y las dosis empleadas.

A variabilidade genética pode ser aumentada pelo uso de mutagênicos físicos (diferentes tipos de radiações) ou químicos para tratamentos *in vivo* (sementes, borbulhas, rizomas, bulbos, folhas etc) ou *in vitro* (suspensões celulares, protoplastos, meristemas, etc). Nas plantas de propagação vegetativa, mutações somáticas espontâneas têm resultado em cultivares, porém suas frequências são baixas, o que estimula o uso de mutagênicos. Após o tratamento, dois tipos de efeitos podem ser observados: fisiológicos (usados para a seleção da dose) e genéticos. Dentre os princípios básicos da técnica, deve-se citar que a mutação é um evento unicelular e que ocorre ao acaso, devendo-se empregar grandes populações para que se aumentem as chances de sucesso. Se a parte da planta a ser tratada for composta por várias células, como a mutação é um evento unicelular, no tecido tratado podem co-existir genótipos de células mutadas e não mutadas, o que resulta na obtenção de plantas quiméricas. Para dissolução da quimera e isolar-se a mutação desejada, deve-se aplicar metodologia apropriada. Tratamentos *in vitro* podem trazer vantagens tais como: manipulação de grandes populações em espaços pequenos e em condições controladas; rápido avanço de gerações antes que a seleção em busca de mutantes possa ser efetuada; evitar a ocorrência de quimerismo e para certas características o tratamento mutagênico e a seleção podem ser efetuados ainda na fase *in vitro*. Há mutantes obtidos *in vivo* e *in vitro* para características tais como resistência a doenças, porte compacto, ausência de sementes ou espinhos, coloração ou formato de frutos ou flores, etc.

---

### USO E INDUÇÃO DE MUTAÇÕES *IN VIVO* E *IN VITRO* NO MELHORAMENTO DE PLANTAS DE PROPAGAÇÃO VEGETATIVA

Tulmann Neto A. Centro de Energia Nuclear na Agricultura-Universidade de São Paulo, Piracicaba-São Paulo. Brasil.  
e-mail: tulmann@cena.usp.br

## GENÉTICA DE LA VID USANDO HERRAMIENTAS GENÓMICAS: UN CULTIVO ANCESTRAL REVISADO CON MINUCIOSIDAD

Coordinador:

Hinrichsen P. INIA La Platina. Chile.

e-mail: phinrichsen@inia.cl

En el contexto de las plantas de interés agrícola, en los últimos años se ha avanzado mucho en la caracterización genética y genómica, combinando estudios fenotípicos con diversas herramientas llamadas en conjunto “ómicas” (caracterización holística del conjunto de transcritos, proteínas o metabolitos que se expresan en un tejido en un momento determinado), además de la secuenciación de genomas completos. En el ámbito de la fruticultura, la vid (tanto para la producción de vino como para el consumo de fruta) es un cultivo relevante en regiones de Latinoamérica con clima mediterráneo, principalmente en Chile, Argentina, Uruguay y Brasil. En este Simposio se revisarán los avances más recientes de grupos representativos de estos cuatro países que han abordado el análisis genético y metabólico de la vid enfocados en caracteres tales como contenido de diversos pigmentos que se asocian a calidad de vino, desarrollo de las bayas y semillas, resistencia a enfermedades, etc. Se describirá, por ejemplo, el estudio de la cepa emblemática del Uruguay, ‘Tannat’, que se estima tiene altos contenidos de polifenoles; diferencias clonales en ‘Malbec’, cepa representativa de los vinos argentinos, respecto de contenido de resveratrol; la búsqueda de los determinantes genéticos de calidad en uva de mesa, entre otros. Una mirada global revela que en la región hay un avance contundente en la caracterización de germoplasma de vid de interés local y global, lo que garantiza un adecuado apoyo para el fitomejoramiento y la selección de mejores genotipos de esta especie.

### AVANCES EN GENÓMICA, TRANSCRIPTÓMICA Y METABOLÓMICA DE TANNAT, VARIEDAD DE VID EMBLEMÁTICA DE URUGUAY

Da Silva C<sup>1,3</sup>, F Carrau<sup>1</sup>, E Boido<sup>1</sup>, E Dellacassa<sup>2</sup>, E Disegna<sup>4</sup>, A Minio<sup>5</sup>, A Ferrarini<sup>5</sup>, M Pezzotti<sup>5</sup>, M Delledonne<sup>5</sup>, C Gaggero<sup>3</sup>.  
<sup>1</sup>Sección Enología, Facultad de Química, Universidad de la Republica, Uruguay. <sup>2</sup>Cátedra de Farmacognosia y Productos Naturales, Facultad de Química, Universidad de la Republica, Montevideo, Uruguay. <sup>3</sup>Departamento de Biología Molecular,

Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay. <sup>4</sup>Estación Experimental Las Brujas, Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria, Canelones, Uruguay. <sup>5</sup>Centro di Genomica Funzionale dell’Università di Verona, Italia.

e-mail: carina6g@gmail.com

La antigua variedad vinífera Tannat es la variedad emblemática y “marca país” de Uruguay. Nuestro país hoy está produciendo vinos finos de esta variedad tinta que compiten exitosamente en los mercados internacionales. Estudios previos de polimorfismos en diferentes loci de microsatélites en un conjunto de clones de Tannat mostraron que se trata de una variedad muy homocigota. Históricamente, Tannat era la variedad dominante y casi exclusiva que se plantaba en la región suroeste de Francia. Es posible que este aislamiento geográfico haya resultado en un proceso de auto-fertilización natural que explicaría el alto grado de homocigosis observado.

En este trabajo resumiremos los avances logrados, tanto en aspectos genéticos (genómica de Tannat en comparación con el genoma de referencia Pinot noir y transcriptómica durante el desarrollo de la baya) como de metaboloma (caracterización química de compuestos polifenólicos y aromáticos). La variedad Tannat tiene dos características únicas: mayor contenido de polifenoles y de compuestos con propiedades antioxidantes que otras uvas tintas. Es por esta razón que en el Nuevo Mundo se ha plantado Tannat para mezclarlo con otras uvas tintas con la finalidad de mejorar la estructura y el potencial de envejecimiento de los vinos obtenidos. Los resultados de nuestro programa de investigación multidisciplinario sobre genómica, transcriptómica y metabólica de la variedad Tannat nos permitirán comprender sus propiedades únicas y profundizar en el proceso de biosíntesis de polifenoles y compuestos volátiles durante el desarrollo de la baya.

### GENÉTICA Y GENÓMICA DE LA VID APLICADA AL ESTUDIO DE CARACTERES DE CALIDAD DE LA BAYA

Lijavetzky D. Instituto de Biología Agrícola de Mendoza (IBAM), CONICET-UNCuyo-FCA, Almirante Brown 500, M5528AHB Chacras de Coria, Argentina.

e-mail:dlijavetzky@conicet.gov.ar

Nuestro grupo de investigación está interesado en conocer los mecanismos genéticos y moleculares de la vid, responsables de la regulación de diferentes caracteres relacionados con la calidad de las uvas y

el vino. Nuestra aproximación se basa en caracterizar y explotar la variación genética natural que existe en la vid para estos caracteres utilizando herramientas genéticas y genómicas. Para ello, trabajamos en la caracterización y análisis genético de distintos materiales de vid (variedades, clones, variantes somáticas y poblaciones de mapeo).

En particular nuestra actividad se centra en tres temas: 1) El estudio del control genético de la variación en los perfiles de antocianos en hollejos mediante la caracterización de colecciones de clones de Malbec con herramientas analíticas y genómicas. 2) El análisis genético y molecular de la familia génica estilbeno sintasa (STS) que regula la producción de resveratrol. Para ello evaluamos a los distintos integrantes de esta familia (aproximadamente 40) respecto de sus patrones de expresión y su regulación genética frente a diferentes estímulos bióticos y abióticos. 3) El estudio de genes que intervienen en determinación del tamaño de la baya mediante el análisis genético y genómico de variedades y clones que presentan tamaños contratantes para este carácter.

capacity). Embryo rescue is used to obtain novel seedless cultivars. Recently, the two programs have searched for new biotechnological tools that could be incorporated into the routine to improve their efficiency. Genetic analysis of 1,500 accesses from the GGB was initiated using 30 SSR markers selected from the literature, multiplexed for three or more loci per amplification reaction. Six hundred and fifty entries of the GGB have been thus genotyped, contributing to the current knowledge of the genetic variation in the bank and to resolve genetic identity issues. Traits of interest, such as mildew resistance and seedlessness, are currently being mapped in a segregating population. It is expected that the incorporation of biotechnological tools in coming years will contribute to improve the efficiency of activities associated to the development of novel grape cultivars in Brazil.

Acknowledgments: This work is supported by the Brazilian Plant Genetic Resources Program and Grape Breeding Program (Embrapa-SEG-MP1 and MP2), AgroVerde (BID and Embrapa agreement) and CNPq.

## GRAPE GENETICS AND BREEDING IN BRAZIL

Camargo UA<sup>1</sup>, JDG Maia<sup>2</sup>, LF Revers<sup>3</sup>, PCS Leão<sup>4</sup>, V Quecini<sup>3</sup>, ME Ferreira<sup>5</sup>, P Ritschel<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Vino Vitis Consulting, Bento Gonçalves, RS, Brazil. <sup>2</sup>Embrapa Grape and Wine-EVT, Jales, SP, Brazil. <sup>3</sup>Embrapa Grape and Wine, Bento Gonçalves, RS, Brazil. <sup>4</sup>Embrapa Tropical Semiárid, Petrolina, PE, Brazil. <sup>5</sup>Embrapa Genetic Resources and Biotechnology, Brasília, DF, Brazil.  
e-mail: patricia@cnpuv.embrapa.br

The support of the Brazilian government for the development of new grape cultivars to contribute to the expansion of viticulture in the country was reinforced by the creation, in 1977, of two programs; the Grapevine Germplasm Bank (GGB) and Breeding Program. The results of these efforts are available online ([www.cnpuv.embrapa.br](http://www.cnpuv.embrapa.br)) and include the phenotypic characterization of 1,000 accessions maintained in the collection, development of a group of 400 advanced selections and release of 14 new grape cultivars for distinct purposes. The majority of the activities (phenological, agronomical and major-disease incidence evaluations) are carried out in the vineyard at phenotypic level. The quality and nutraceutical potential are also under evaluation (sugar content, pH, total acidity, polyphenol and anthocyanin total contents and antioxidant

## GENÓMICA FUNCIONAL DE UVA DE MESA Y SU APLICACIÓN EN EL FITOMEJORAMIENTO DE LA ESPECIE EN CHILE

Hinrichsen P<sup>1</sup>, M Pinto<sup>1</sup>, M González-A<sup>1</sup>, N Mejía<sup>1</sup>, C Uquillas<sup>1</sup>, M Mamani<sup>1</sup>, MA García<sup>1</sup>, S Silva<sup>1</sup>, A Sánchez<sup>1</sup>, D Laborie<sup>1</sup>, J Correa<sup>2</sup>, D Olivares<sup>2</sup>, G Ravest<sup>2</sup>, C Muñoz<sup>2</sup>, A Riquelme<sup>2</sup>, A Maass<sup>2</sup>, A Di Genova<sup>2</sup>, A Aravena<sup>2</sup>, C Muñoz<sup>3</sup>, A Miyasaka<sup>3</sup>, A Orellana<sup>3</sup>. <sup>1</sup>INIA La Platina. <sup>2</sup>Universidad de Chile. <sup>3</sup>Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile.  
e-mail: phinrichsen@inia.cl

El fitomejoramiento de uva de mesa ha recibido un fuerte apoyo en Chile, dada su importancia para el negocio agro-exportador. En este afán, se han asociado instituciones de investigación y asociaciones de viveristas, productores y exportadores, desarrollando un programa de genómica funcional (transcriptómica, proteómica y análisis de metabolitos de interés) destinado a identificar los genes y variantes alélicas relacionados a caracteres tales como contenido de semillas y tamaño de bayas, estructura del racimo, contenido de azúcares y ácidos, y respuesta de estos caracteres a aplicaciones de giberelina (GA<sub>3</sub>), usada en varias etapas del desarrollo de raquis y bayas. En esta presentación se destacarán los resultados alcanzados mediante la combinación de análisis fenotípico, transcriptómico (RNA-seq), proteómico



y de metabolitos, asociado a mapeo de QTLs y evaluación mediante RT-PCR de genes candidatos. Se ha encontrado un gen principal responsable del fenotipo estenoespermocárpico (apirenia), y se describirá la identificación de QTLs relacionados a estructura de racimo, contenido de azúcares y acidez, así como su respuesta al tratamiento con GA<sub>3</sub>. Además, como una forma de mejorar la anotación y manejo de los datos transcriptómicos, se ha completado la secuenciación y ensamble del genoma de ‘Sultanina’, genotipo clave en mejora de uva de mesa. A partir de estos resultados, se están diseñando marcadores de tipo SNP validados en un fondo genético amplio, como herramientas de mejoramiento asistido.

Financiado por Programa Genoma-Chile, proyecto G07I-1002.



## ASPECTOS ACTUALES Y EN PERSPECTIVA DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL

Coordinador:

Lippold S. CEMIC Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas. Buenos Aires. Argentina.  
e-mail: sell@fibertel.com.ar

En los últimos años el diagnóstico prenatal ha sufrido un espectacular avance y sigue desarrollándose de forma que cada día podemos detectar un mayor número de enfermedades. Todo ello ha significado un aumento del interés y de la demanda social por estos procedimientos. Así, a los exámenes existentes iniciales, como el ultrasonido- con imágenes cada vez más contundentes- y el estudio citogenético, se han incorporado nuevas técnicas que permiten el diagnóstico génico y cromosómico en el curso de la gestación y en preimplantación embrionaria y patología ocasionada por factores ambientales. Este simposio tratará nuevas indicaciones del diagnóstico tradicional y los aspectos sobresalientes de la nueva tecnología.

El primer tema a discutir es el de la última indicación de la punción aspiración de vellosidades coriónicas, (CVS) en embarazos detenidos, sus resultados citogenéticos y comparaciones con otras metodologías de análisis y el futuro en otras posibles causa de aborto espontáneo. Se presentarán aspectos del diagnóstico de holoprosencefalia con la posibilidad de conocer la etiología génica de dicha patología. Se tratarán diversos aspectos del diagnóstico genético preimplantatorio (PGD) tales como técnica, indicaciones, posibilidades y resultados. Se analizará la recientemente llegada de la reacción por fluorescencia cuantitativa de la polimerasa en cadena (QF-PCR) sus usos en el testeo de aneuploidias cromosómicas y dosaje génico en líquido amniótico. Por último se discutirán los aspectos sobresalientes en diagnóstico prenatal de la técnica de *microarrays*.

### CVS EN EMBARAZOS DETENIDOS

Lippold S. CEMIC Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas. Buenos Aires. Argentina.  
e-mail: sell@fibertel.com.ar

El aborto espontáneo es un evento muy frecuente en reproducción. Cuando se repite, ello genera evaluaciones médicas costosas y en su mayoría innecesarias. El estudio de cariotipo del embarazo

detenido otorga una información válida y concluyente que permite un mejor asesoramiento en cuanto al futuro reproductivo de la pareja. Se describirán los hallazgos citogenéticos en embarazos detenidos obtenidos a través de punción aspiración de vellosidades coriónicas,(CVS) en comparación con los hallazgos los obtenidos a través de material de raspado uterino. Se informará sobre las posibilidades futuras de probables causa de aborto como la inactivación selectiva del cromosoma X, los arreglos subteloméricos y anomalías génicas.

### HOLOPROSENCEFALIA EN DIAGNÓSTICO PRENATAL

Petracchi F. Sección Genética. Departamento de Ginecología y Obstetricia. CEMIC. Instituto Universitario. Buenos Aires. Argentina.  
e-mail: flor\_petra@yahoo.com

La holoprosencefalia es una malformación del sistema nervioso central que resulta de una división incompleta del prosencéfalo. Existen tres tipos de holoprosencefalia con grados crecientes de severidad: lobar, semilobar y alobar. También se ha descrito una variante interhemisférica más leve. La incidencia es de 1:16000 recién nacidos vivos y 1:250 embarazos. La mortalidad perinatal es frecuente en las formas severas de holoprosencefalia. Sin embargo, los individuos afectados con formas más leves pueden sobrevivir y suelen desarrollar problemas médicos severos: retardo mental, alteraciones neurológicas y endocrinológicas. La etiopatogenia es heterogénea e incluye causas monogénicas, cromosómicas y factores ambientales. Los factores ambientales que han sido asociados son la diabetes mellitus, y el alcohol materno, entre otros. Dentro de las anomalías de cromosomas, la trisomía 13 es la más frecuentemente asociada a esta anomalía del sistema nervioso central, si bien no es la única. Hasta en un 25 % de los casos puede asociarse a un síndrome génico como Smith Lemli Opitz, Pallister Hall o velocardiofacial. Existen múltiples genes asociados a holoprosencefalia no sindrómica y los 4 principales son SHH, ZIC2, SIX3, and TGIF. Se presentarán los datos de 28 casos de holoprosencefalia en diagnóstico prenatal con sus diagnósticos etiopatogénicas. Aunque diferentes etiologías pueden presentar la misma malformación, el pronóstico y riesgo de recurrencia difieren según la causa subyacente. Un adecuado diagnóstico etiopatogénico nos determinará un asesoramiento

genético adecuado.

---

### USE OF CHROMOSOME MICROARRAYS IN PRENATAL DIAGNOSIS

Bacino CA. Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine. USA.  
e-mail: cbacino@bcm.edu

The introduction of high-resolution chromosome microarray analysis (CMA) has allowed detection of clinically significant disorders beyond the ones provided by conventional G-banded chromosome analysis. With a single test, CMA can identify the abnormalities that are detectable by both routine chromosome analysis and multiple FISH analyses. For the past several years our laboratory has performed and analyzed over 40.000 postnatal samples and recently started to perform CMA on prenatal samples. CMA is now used in CVS and amniocentesis samples in the prenatal setting, to aid with the detection of chromosomal abnormalities. The studies were performed in DNA from CVS and amniocytes samples either by direct extraction or after they were cultured. If needed whole genome amplification was utilized. All samples in this study were run in parallel with chromosome studies. The information provided by CMA significantly enhanced the results obtained from karyotype analysis and maternal serum screens. Our laboratory has studied over 1.000 samples prenatally by CMA to this date. Among the samples analyzed from patients with abnormal ultrasound findings, CMA contributed to a diagnosis in 9.3% of cases but in addition detected an additional 3.7% of abnormalities representing genomic disorders that would have been missed otherwise by conventional techniques. Prenatal CMA will likely become first tier line of testing for the diagnosis of genomic disorders. We will discuss our experience with prenatal CMA with regards to detection, interpretation of copy number variations, and confirmation studies. We will also discuss new array designs that are being currently deployed in our laboratory.

---

### DIAGNÓSTICO GENÉTICO PREIMPLANTACIÓN (PGD)

Kopcow L. Pregna Medicina Reproductiva. Buenos Aires. Argentina.  
e-mail: lkopcow@pregna.com.ar

El PGD es una técnica que permite conocer parte de la información genética de los embriones mediante el análisis de una blastómera o células del trofoblasto. Este procedimiento se realiza antes de transferir los embriones logrados por Fertilización *in Vitro* al útero de la mujer. Se extrae una célula cada embrión que se encuentra en el tercer día post fertilización o varias células del trofoblasto cada embrión en día 5 (blastocisto). En dicho estadio la extracción de la célula no afecta la evolución del embrión. Sobre la/s célula/s extraída/s, se aplica una técnica para estudiar una determinada enfermedad génica (PCR) o para estudiar el número de cromosomas que posee cada embrión (FISH, aCGH o SNP array). En el primer caso se aplica a parejas que son portadoras de una enfermedad monogénica, y que no desean transmitir la enfermedad a sus hijos. Se estudia la mutación y se transfieren embriones libres de enfermedad. En el segundo caso, se aplica a parejas que por alguna razón generan embriones con anomalías cromosómicas y que evolucionan al aborto o no implantan, o para parejas portadoras de una enfermedad ligada al cromosoma X. Al transferir embriones normales cromosómicamente se incrementaría la tasa de implantación embrionaria y disminuiría el riesgo de aborto y de trisomías en la descendencia. En el caso de enfermedades ligadas al X, se seleccionan embriones del sexo que no presenta la enfermedad. En ambas situaciones al transferir embriones normales, se logra el objetivo de la técnica, que es lograr un embarazo que llegue a término con un recién nacido sano.

---

### UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) EN EL DIAGNÓSTICO PRENATAL

Vaglio A. Instituto de Genética Médica. Montevideo. Uruguay.  
e-mail: rquadr@dedicado.net.uy

Las técnicas de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) se aplican sobre las muestras de ADN extraído de pequeños volúmenes de vellosidad corial, líquido amniótico ó sangre fetal y los resultados se obtienen en 24-48 hs. Para el estudio prenatal de trisomías más frecuentes, la PCR fluorescente (o QF-PCR) se analizan secuencias de ADN fetal altamente polimórficas, (*Short Tandem Repeats* o STRs). Si bien el grado de acierto es mayor al 98% para las aneuploidías de los cromosomas



analizados, debe complementarse con el estudio citogenético convencional para evaluación de los demás cromosomas y, en caso de haberse detectado una trisomía, establecer su tipo (libre o translocación desbalanceada), para el asesoramiento genético para futuras gestaciones. Esta técnica no permite diagnóstico de translocaciones balanceadas ni mosaicos menores al 5%. Para el estudio de factores infecciosos El ADN amplificado de la muestra se corre en un gel de agarosa donde aparece una banda si tiene la misma secuencia de ADN conocido del germen en estudio. También puede utilizarse PCR a tiempo real. Para establecer el Rh(D) fetal Se analiza en el ADN fetal la delección del gene que determina el Rh(D) negativo en ocasión de cualquier procedimiento invasivo en madres Rh negativas no sensibilizadas. Por otra parte, puede hacerse en sangre materna de embarazadas Rh(D) negativas a partir de las 16 semanas de gestación.

## INNOVACIÓN EN LA GENÉTICA VEGETAL, ANIMAL Y HUMANA

Coordinador:

Eyhérbide GH. Estación Experimental Agropecuaria INTA Pergamino. CC31 Pergamino 2700. Argentina.

e-mail: geyherabide@pergamino.inta.gov.ar

La innovación, según el diccionario de la Real Academia Española, es la modificación de un producto y su introducción en un mercado. Innovar proviene del latín *innovare*, que significa acto o efecto de innovar, tornarse nuevo o renovar, introducir una novedad. La innovación va de la mano con la mejora continua. La diferencia es que en la mejora continua se ven resultados a corto plazo, y los cambios son graduales, mientras que en la innovación se notan grandes cambios y se pueden ver resultados a mediano plazo. Mientras que la mejora continua es orientada al proceso, la innovación va orientada al resultado final. Este simposio tiene el objetivo de presentar la óptica de la innovación, de la mano de reconocidos científicos en el campo vegetal, animal y humano, considerando que la genética, es la disciplina que mayor aporta y aportará al desarrollo vegetal, animal y humano en sus distintas particularidades.

## RECURSOS GENÉTICOS ACUÍCOLAS E INNOVACIÓN: DÓNDE ESTAMOS Y CUÁLES SON LOS DESAFÍOS

Gajardo GM. Lab. de Genética, Acuicultura & Biodiversidad. Universidad de Los Lagos, Osorno. Chile.

e-mail: ggajardo@ulagos.cl

La acuicultura es una revolución agrícola emergente considerando la rápida domesticación de algunas especies marinas observada recientemente, en comparación con la historia de las especies terrestres. Entre los beneficios futuros de la actividad estará proporcionar proteínas (y otros productos) de calidad para la alimentación de la creciente población mundial, rol que tradicionalmente cumplieron las pesquerías de una diversidad de especies, muchas actualmente sobre-explotadas e, incluso, amenazadas. Con relación a esto último, la acuicultura permitirá conservar la biodiversidad marina y dulceacuícola. No obstante, la presión de la globalización y del libre comercio asociado, junto al beneficio económico de la acuicultura que es prioritario para la naciones en desarrollo, demandarán innovación en diferentes ámbitos que son competencia de la genética y de sus diferentes

sub-disciplinas, para que el desarrollo intensivo de la actividad sea sustentable en el sentido trans-generacional del concepto, y en concordancia con los acuerdos internacionales para proteger la diversidad genética y los servicios ecosistémicos. Esta presentación discute el impacto de la acuicultura como agente selectivo no natural capaz de modificar significativamente el genoma de las especies y su implicancia para entender cuestiones fundamentales para la ciencia (¿cuáles genes o sectores del genoma están asociados a la domesticación?), pero también cuestiones aplicadas, relacionadas con la estabilidad del ecosistema que sostiene el desarrollo acuícola, que es compartido por múltiples usuarios.

## GENETIC ANALYSIS OF MILK FATTY ACIDS AND PROTEINS: ALTERING THE COMPOSITION OF COW MILK FOR IMPROVED HUMAN HEALTH

Lopez-Villalobos N. Institute of Veterinary, Animal and Biomedical Sciences, Massey University, Palmerston North, New Zealand.

e-mail: N.Lopez-Villalobos@massey.ac.nz

The quality of cow milk for human consumption is influenced by its fatty acid and protein composition. This paper provides a summary of genetic parameters (heritabilities and genetic correlations) for milk fatty acids and proteins estimated under a polygenic model established by Fisher in 1918 based on the Mendelian laws. This paper also provides an updated review on the genetic analysis of milk fatty acids and proteins using DNA technology. Advances in DNA technology have permitted the sequencing of the bovine genome, the identification of large numbers of genetic markers across the genome in the form of single nucleotide polymorphisms (SNP) and the genotyping of thousands of these SNPs on individual animals at low cost. Based on these advances, genomic selection emerged as a new methodology to perform genetic analysis of fatty acids and proteins. Systems biology is becoming the new method to perform genetic analysis of milk fatty acids and proteins integrating results from genomics, transcriptomics, proteomics, metabolomics and bioinformatics studies. A conclusion from this review is that the genetic analysis of milk fatty acids and proteins has been changing dramatically during recent years from a polygenic infinitesimal model towards a systems biology approach. Genetic engineering to change the composition of milk

towards more humanized milk can be feasible in the near future but a very important factor limiting the application of gene modification is that products from genetically modified animals are perceived as a risk by the consumer.

### **PREDICTION OF COMPLEX TRAITS USING DATA FROM RELATED AND UNRELATED INDIVIDUALS**

de los Campos G<sup>1</sup>, Y Klimentidis<sup>1</sup>, AI Vazquez<sup>1</sup>, D Sorensen<sup>2</sup>.  
<sup>1</sup>Section on Statistical Genetics, Biostatistics Department, University of Alabama at Birmingham, USA. <sup>2</sup>Department of Molecular Biology and Genetics - Center for Quantitative Genetics and Genomics, Aarhus University, Denmark.  
 e-mail: gdelosc Campos@gmail.com

The prediction of complex traits (CT) is relevant in many areas of application such as preventive and personalized medicine, plant and animal breeding and in conservation programs. Modern genotyping and sequencing technologies produce massive amounts of information about the genome of individuals. However, incorporating this wealth of data into models for prediction of CT poses several statistical challenges. One approach consists of regressing phenotypes on hundreds of thousands of markers concurrently (Whole-Genome-Regression, WGR). WGR has proved to be effective for prediction of CTs in animal and plant breeding populations, and in designs where training and validation samples are connected with familial relationships. Recently, there has been interest on the use of WGR for prediction of CT and diseases in humans. However, human populations differ greatly with respect to plant and animal breeding populations in aspects that can greatly affect the predictive performance of WGR. Using analysis, simulations and real data, we study how imperfect LD between markers and QTL affect the prediction accuracy of Genomic BLUP (GBLUP), a commonly used WGR method, using human data from related and un-related individuals. The consequence of imperfect LD between genotypes at markers and those at causal loci are mild with family data; however, imperfect LD between markers and QTL can impose a rather low limit on prediction accuracy when training and validation samples are nominally unrelated. Based on our results, we discuss avenues by which WGR models could be further improved.

### **INNOVACIÓN Y DESAFÍOS EN MEJORAMIENTO GENÉTICO VEGETAL. EL CASO DE MAÍZ EN ARGENTINA**

Eyhérbide GH. Estación Experimental Agropecuaria INTA Pergamino. CC31 Pergamino 2700. Argentina.  
 e-mail: geyherabide@pergamino.inta.gov.ar

Las limitaciones del área cultivable y las crecientes demandas obligan a acelerar la tasa de incremento de los rendimientos, bajo un escenario de costos energéticos en alza, cambio climático y crecientes demandas sociales por reducir las huellas ambientales. Manejo agronómico, genética y la interacción entre ambos han permitido aumentos del rendimiento, tanto en condiciones potenciales como limitadas por estrés. El manejo permitió mejorar la producción de biomasa, mientras que la genética y la interacción aumentaron la biomasa por unidad de superficie y el índice de cosecha, según regiones. La transgénesis ha tenido efectos importantes en la tecnología del cultivo, aunque no resultó suficiente para mantener o aumentar la tasa de crecimiento de los rendimientos nacionales. Incrementar las tasas actuales de crecimiento exige revisar cuáles caracteres deberían seleccionarse o ser objeto de transgénesis, analizando las experiencias disponibles en el caso del rendimiento y otros caracteres complejos. El uso de técnicas moleculares permite diseñar estrategias más eficientes de organización de la diversidad genética, además de profundizar el conocimiento sobre la relación genotipo-fenotipo, y las bases genéticas de la heterosis. Un mejor aprovechamiento de este fenómeno resultará en híbridos de mejor comportamiento y adaptación. A manera de ejemplo, hay evidencia experimental que permite especular sobre el efecto positivo que tendría en áreas templadas la selección para caracteres relacionados con el índice de cosecha como estrategia para mejorar el rendimiento.

## ASPECTOS CLÍNICOS, GENÉTICOS Y MOLECULARES DE LOS DESÓRDENES DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL Y DISGENESIAS GONADALES

Coordinadora:

del Rey G. Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE-CONICET), División de Endocrinología, Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez". Buenos Aires. Argentina.

e-mail: [graciadelrey@cedie.org.ar](mailto:graciadelrey@cedie.org.ar)

El término trastornos de la diferenciación sexual, reconocido como DSD, define una condición congénita en la cual la constitución cromosómica, desarrollo gonadal y sexo anatómico es atípico. La definición incluye niños nacidos con genitales ambiguos o síndromes cromosómicos como Turner o Klinefelter constituyendo disgenesias ováricas o testiculares respectivamente. Se estima que 1.7 % de los RN presentan un DSD. El desarrollo sexual involucra eventos en la cual participan factores de transcripción, moléculas de señalización y hormonas, cuya investigación se ha incrementado en los últimos años. Una nueva nomenclatura para DSD se estableció por consenso en la Conferencia de Chicago 2005 con el propósito de que su uso facilitara la comunicación entre profesionales de la salud y una mejor aceptación de la nueva terminología entre individuos afectados. Los términos intersexo, pseudohermafroditismo masculino, sexo reverso, pseudohermafroditismo femenino, virilización o masculinización de mujer XX fueron derogados y reemplazados por 46,XY DSD, 46,XX DSD o por ovotesticular DSD, según la afección. Esto permite considerar a pacientes DSD como un grupo heterogéneo con pronósticos y tratamientos diversos. El objetivo de este Simposio es brindar conocimiento no sólo de nuevas interacciones y genes involucrados en DSD a nivel fetal y su expresión en vida adulta, sino también de concientizar que el óptimo manejo de niños nacidos con genitales ambiguos o disgenesias gonadales requiere la intervención de pediatras, endocrinólogos, cirujanos, psicólogos y genetistas involucrados tempranamente en el mismo.

### ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL EN EL FETO XY

Rey R. Centro de Investigaciones Endocrinológicas (CEDIE-CONICET), División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez y Departamento de Histología, Biología Celular, Embriología y Genética, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Argentina.

e-mail: [rodolforey@cedie.org.ar](mailto:rodolforey@cedie.org.ar)

Las anomalías del desarrollo sexual (DSD por sus siglas en inglés) en el individuo XY pueden deberse a defectos en diferentes puntos de la cascada de diferenciación sexual fetal. El primer paso es la formación de los esbozos: conductos de Wolff (esbozos de los epidídimos, conductos deferentes y vesículas seminales), seno urogenital (vejiga, próstata y parte de la uretra) y esbozos de los genitales externos (pene, escroto). Muchos síndromes polimalformativos (por ejemplo, la agenesia peniana en el síndrome de Robinow por mutación de *ROR2* en 9q22.31) no se asocian con ningún problema endocrinológico. Estas son DSD malformativas. Luego, a partir del esbozo gonadal, se diferencian los testículos por la acción del gen *SRY* (en Yp11.31) y de otros genes del X (por ej. *ATRX* en Xq21.1, *MAMLD1* en Xq28) y autosomas (por ej. *SOX9* en 17q24.3, *DHH* en 12q13.12, etc.). Defecto en estos genes provocan una disgenesia gonadal con deficiente AMH y testosterona: el recién nacido presenta genitales internos y externos femeninos o ambiguos. Las células de Sertoli testiculares expresan AMH (19p13.3) que actúa sobre su receptor (*AMHR2* en 12q13.13) provocando la regresión de los conductos de Müller (esbozo del útero y trompas de Falopio). Las anomalías llevan al síndrome de persistencia de los conductos de Müller (genitales externos masculinos, con existencia de útero). Las células de Leydig testiculares expresan proteínas responsables de la síntesis de andrógenos, que actúa sobre el receptor de andrógenos (*AR* en Xq12). La acción androgénica provoca la virilización de los conductos de Müller, del seno urogenital y de los genitales externos. Fallas en este eje llevan a genitales externos femeninos o ambiguos, pero con la ausencia del útero.

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS DESÓRDENES DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Mutchinick OM. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", México, D.F., México.

e-mail: [osvaldo@unam.mx](mailto:osvaldo@unam.mx)

Los desórdenes de la diferenciación sexual (DDS) incluyen alteraciones somáticas y funcionales, las cuales pueden presentarse como único defecto, acompañados de alteraciones fenotípicas diversas

como parte de síndromes Mendelianos, cromosômicos ou formando parte de quadros de malformações múltiplas no sindrômicas. La etiología es compleja, afectan ambos sexos, pudiendo ser DDS externos como hipospadias, hipertrofia de clítoris, internos como agenesia de gónadas, hipoplasia de conductos Mülllerianos o Wolfianos o afectar estructuras internas y externas. La prevalencia al nacimiento es muy variable, aumentando la misma con la edad pues tanto los DDS funcionales como estructurales suelen hacerse evidentes con el desarrollo puberal e intento de reproducción del individuo, dependiendo la prevalencia de los métodos utilizados (clínicos, bioquímicos, citogenéticos, moleculares) de exploración diagnóstica. Datos del programa mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas (RYVEMCE) coordinado en nuestro Departamento de Genética pone en evidencia la importancia de los DDS. Resultados de nuestro estudio en 1, 161,510 recién nacidos (RN) muestra una prevalencia global de 7.65/10,000, siendo los DDS más frecuente el hipospadias (6.63/10,000 RN masculinos) y la ambigüedad de genitales (0.81/10,000). DDS síndrômicos citogenéticos comunes son los síndromes de Turner y Klinefelter y por alteraciones moleculares el de insensibilidad a andrógenos, el varón XX y disgenesias gonadales diversas.

mista e parcial XY o fenótipo gonadal e genital é semelhante: testículo disgenético associado a *streak* ou dois testículos disgenéticos, e ambigüidade genital interna e externa. Enquanto na DG mista há mosaico 45,X/46,XY e sinais da ST, na parcial o cariótipo é 46,XY homogêneo e pode haver mutações em genes como *SRY* e *NR5A1*. Em ambos os casos há risco de neoplasias gonadais. Finalmente, mutações ou deleção no gene *WT1* em indivíduos 46,XY podem determinar fenótipo feminino, pela presença de duas gônadas em fita (síndrome de Frasier), ou ambíguo, por testículos disgenéticos (síndrome de Denys-Drash, síndrome de genes contíguos *WAGR*) e associam-se a doença renal e alto risco de neoplasias gonadais e renais. As DG são, portanto, heterogêneas do ponto de vista genético e clínico, associam-se frequentemente a neoplasias, e seu diagnóstico precoce é fundamental para a conduta terapêutica.

---

## ASPECTOS CLÍNICOS, GENÉTICOS E MOLECULARES DAS DISGENESIAS GONADAIS

Maciel-Guerra AT. Departamento de Genética Médica, Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, Campinas, SP, Brasil.  
e-mail: atmg@uol.com.br

As disgenesias gonadais (DG) são distúrbios da diferenciação do sexo que podem ocorrer em indivíduos com constituição cromossômica normal (46,XX ou 46,XY) ou com anomalias de cromossomos sexuais. Neste grupo estão incluídas, além da síndrome de Turner (ST), as DG pura, mista e parcial XY, e aquelas associadas a doença renal. Nas DG puras (ou completas) a presença de duas gônadas em fita (*streaks*) leva à diferenciação de genitais internos e externos femininos e o diagnóstico é feito por atraso puberal. Podem ser 46,XX (herança autossômica recessiva) ou 46,XY (mutações nos genes *SRY* e *NR5A1*); nesses últimos há alto risco de neoplasias gonadais. Nas DG

## TEORÍA EVOLUTIVA: PASOS HACIA UNA NUEVA SÍNTESIS

Coordinador:

Gallardo MH. Instituto de Ciencias Marinas y Limnológicas, Universidad Austral de Chile, Casilla 567, Valdivia, Chile.

e-mail: mgallard@uach.cl

La Síntesis Evolutiva Moderna es una aproximación basada en la inercia intrínseca de la materia que requiere un operador externo (selección natural) para organizar el caos. Esta teoría ha demostrado la transmisión y cambios de las variantes alélicas entre generaciones (microevolución); pero deja sin explicación al cambio macroevolutivo. Por no contar con una teoría macroevolutiva, rechaza la factibilidad de las innovaciones organizacionales rápidas, a gran escala y busca su significación funcional en detalles moleculares. La imposibilidad de las trayectorias graduales para explicar la multicelularidad o los efectos epigenéticos transgeneracionales no tiene cabida en el neodarwinismo. Una nueva Teoría Evolutiva, más robusta está emergiendo de los intentos por explicar la embriología, la macroevolución y la homología, disciplinas marginadas de la síntesis Moderna. Basado en la termodinámica de no-equilibrio, este enfoque internalista sostiene que la materia viviente es una entidad activa, capaz de exhibir orden espontáneamente, por autoorganización. En esta nueva teoría, la macroevolución no es microevolución extendida. Es el círculo funcional organismo-ambiente involucrado en el desarrollo y la especificación celular el componente crítico en la formación de los taxa superiores. Son las entidades procesadoras de información (y no los genes) las unidades ontogenéticas cuyas alteraciones repercuten directamente en la evolución. Así como el descubrimiento de la dinámica subatómica sustituyó la física newtoniana por la Teoría de la Relatividad, el proceso evolutivo requiere un modelo interpretativo más amplio.

## TEORÍA DE LA SELECCIÓN NATURAL Y BIOLOGÍA EVOLUCIONARIA DEL DESARROLLO: CONVERGENCIA SIN SUBORDINACIÓN

Caponi G. Universidade Federal de Santa Catarina (Depto. de Filosofía). Brasil.

e-mail: gustavoandrescaponi@gmail.com

La ya consumada consolidación de la Biología Evolucionaria del Desarrollo implica una gran innovación conceptual cuyo impacto en el dominio de la Biología Evolucionaria aun no se ha hecho sentir en toda la magnitud y con toda la profundidad que seguramente habrá de tener. Pero esa no innovación no conlleva una impugnación de aquello que la Nueva Síntesis consideró como sus conquistas más relevantes. Estamos ante una gran transformación que tiene la forma de una concertación a ser articulada y no la forma de una revolución ante la cual sólo quepa plegarse o resistirse. La novedad en curso es importante porque la Evo-Devo entraña algo más que un nuevo capítulo de esa ciencia cuyas bases Darwin sentó en 1859. En la Biología Evolucionaria del Desarrollo se está articulando toda una nueva teoría sobre los fenómenos evolutivos. Una teoría distinta de la Teoría de la Selección Natural. Una teoría que, ofreciéndose como complementaria, y no como contraria o alternativa esta última, tampoco puede considerarse su mera subalterna. 'Distinta' no significa 'opuesta' o 'rival'; digo 'distinta' para reafirmar que esa nueva teoría no es una mera teoría auxiliar llamada a incrementar el poder explicativo de la Teoría de la Selección Natural. La teoría que se está perfilando en el dominio de la Evo-Devo persigue objetivos explanatorios que le son propios y que siempre fueron ajenos a la Teoría de la Selección Natural; y es justamente eso lo que la define como una teoría nueva e independiente. Pero es justamente en razón de esa independencia en sus objetivos explanatorios, que dicha teoría puede ser distinta de la Teoría de la Selección Natural, sin por eso oponérsele.

## NEODARWINISMO Y PANORAMA ACTUAL DE LA BIOLOGÍA EVOLUTIVA

Gallardo MH. Instituto de Ciencias Marinas y Limnológicas, Universidad Austral de Chile, Casilla 567, Valdivia, Chile.

e-mail: mgallard@uach.cl

La insatisfacción por la eficacia y el alcance de la Síntesis Evolutiva Moderna para explicar la macroevolución ha ido creciendo. Para la Síntesis Moderna, todo el cambio es gradual y la macroevolución es microevolución extendida. La selección natural externa dirige el proceso, el origen de las especies, y las adaptaciones. Estas premisas están en entredicho porque la afirmación *a priori* del rol directriz de la selección natural



y la incapacidad de poner a prueba hipótesis alternativas han convertido a la Síntesis en un programa adaptacionista, retórico y circular. La genética y la bioquímica señalan que la evolución ocurre por procesos no-adaptativos internos y que la arquitectura genómica no ha sido moldeada por selección natural. Las transiciones evolutivas están relacionadas con duplicaciones genómicas y no con mutaciones. La biología del desarrollo y la biología de sistemas demuestran la insuficiencia de los modelos lineales pues son los circuitos epigenéticos endógenos los que moldean los planes corporales, la morfogénesis, la diferenciación y la respuesta fisiológica. El neodarwinismo no ha podido probar el rol de la selección natural en el origen de las especies ni en el aislamiento reproductivo. Más aún, el adaptacionismo transgrede el método hipotético-deductivo y confunde adaptación con evolución. El estado del conocimiento actual está impulsando la formulación de una nueva teoría, cuyo marco conceptual más complejo y fenomenología más incluyente modifique las premisas y corrija las falencias del modelo actual en cuanto a sus causas, eficacia y alcance.

potencialidad explicativa de los modelos; c) los objetivos explicativos y las estrategias teóricas y empíricas de investigación; d) el realismo o el instrumentalismo en la representación. En épocas recientes la investigación en evolución motivó la aspiración a un esquema integrativo de explicación en biología -de carácter pluralista y no reductivo- que incluya los procesos de evolución y desarrollo. En el curso de dichos análisis ha quedado en disputa al propio concepto de explicación. Y también la posibilidad de extensión de la teoría sintética.

---

### **PLURALISMO EXPLICATIVO EN EVOLUCIÓN: DESAFÍOS FILOSÓFICOS**

Santilli E. Facultad de Filosofía. Universidad de Buenos Aires, Argentina.

e-mail: estela535@gmail.com

Los modelos explicativos del cambio evolutivo entrañan disputas teóricas y conceptuales que desbordan el ámbito científico. Diversos mecanismos son reconocidos y varias representaciones explican el mismo proceso. ¿Una o muchas causas de la evolución? Los genes y su importancia relativa son objeto de controversia en explicaciones de la evolución y el desarrollo. La especiación puede ser gradual o repentina. La postulación del pluralismo de unidades de selección remite a las relaciones entre niveles desde los genes a los sistemas ecológicos. Las transiciones evolutivas, el proceso de la vida unicelular a la vida multicelular, son consideradas novedades emergentes, efectos de la covarianza y de interacciones cooperativas y tal vez de herencia epigenética. ¿Puede la teoría sintética abarcar la explicación en biología evolutiva? El análisis de la estructura de la teoría de la evolución revela problemas filosóficos: a) la naturaleza de las entidades afectadas por la selección; b) la

## **CITOGENÉTICA DE PEIXES SULAMERICANOS ESTUDADA SOB DIFERENTES ASPECTOS: CITOEVOLUÇÃO, CITOTAXONOMIA E GENOTOXICIDADE**

Coordinadora:

Cestari MM. Universidade Federal do Paraná. Curitiba. Estado do Paraná. Brasil.

e-mail: margaces@ufpr.br

O genoma dos peixes tem ganhado cada vez mais destaque entre os pesquisadores, não só pela sua diversidade, distribuição global e posição basal na filogenia dos vertebrados, mas especialmente pela possibilidade de uso de novas tecnologias para acessar o genoma e os cromossomos. Além disso, diversos aspectos do estudo do material genético podem ser utilizados para avaliação ambiental e/ou avaliação de agentes xenobióticos que estão sendo colocados nos ambientes sem estudo da resposta biológica nos diferentes organismos. Neste Simpósio nos propomos a discutir a citogenética de peixes neotropias sob o ponto de vista citoevolutivo, citotaxonomico e genotóxico, tanto de água doce quanto estuarinos do sul do Brasil e da Argentina. Diversas espécies de peixes neotropicais podem ser utilizadas como modelos para estudo da diversidade cariotípica seja apenas em sua macroestrutura ou sob diferentes tipos de bandamentos cromossômicos, indo dos mais simples como banda C e RONS até a utilização de sondas específicas (18S e 5S) ou de genomas inteiros. Os peixes neotropicais também estão sendo utilizados para avaliar a qualidade da água em diferentes ambientes ou em forma de Bioensaios. Para tanto diferentes biomarcadores genéticos são utilizados para o estudo da genotoxicidade ambiental, tais como o teste de aberrações cromossômicas, o teste do micronúcleo písceo, o ensaio cometa de células sanguíneas e de tecidos alvos. Para tanto esta mesa redonda visa mostrar á comunidade científica Latino Americana o potencial que existe no estudo da genética em peixes neotropicais e sulamericanos. Apoio Financeiro: CNPq, Fundação Araucária e CAPES.

## **QUAL O TAMANHO DA VARIABILIDADE CARIOTÍPICA EM COMPLEXOS DE ESPÉCIES DE PEIXES NEOTROPICAIS?**

Ferreira Artoni R. UEPG. Brasil.

e-mail: rfartoni@uepg.br

Apresentaremos aqui a questão central sobre o tamanho da variabilidade cariotípica em alguns modelos de complexos de espécies com ampla distribuição pela América Neotropical, sob a luz da citogenética clássica e molecular. Tais modelos, centrados nos gêneros *Hoplias*, *Gymnotus* e *Astyanax*, foram selecionados porque possuem grande diversidade cariotípica refletida ao nível do número cromossômico, sistemas de cromossomos sexuais, cromossomos supranumerários e localização de DNA ribossomal e sequências repetitivas.

## **ESTUDIOS CARIOLÓGICOS BÁSICOS Y APLICADOS AL MONITOREO AMBIENTAL EN PECES DE LA ARGENTINA**

Fenocchio AS, MC Pastori, HA Roncati, J Caffetti, G Furnus. Universidad Nacional de Misiones, Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Félix de Azara 1552. CP 3300 Posadas, Misiones, Argentina.

e-mail: afenocch@fceqyn.unam.edu.ar

En Argentina la mayor biodiversidad íctica ocurre en ambientes Neotropicales, incluidos en la región Misionera y Eje Subtropical Potámico. Desde una perspectiva taxonómica, han sido estudiados peces pertenecientes a 11 Órdenes, no obstante los datos cariotípicos disponibles corresponden en su gran mayoría a especies de Characiformes y Siluriformes, como se esperaría dada la preponderancia de estos grupos en los ambientes naturales. Desde una visión biogeográfica, los datos cromosómicos disponibles corresponden en su mayoría a grupos distribuidos justamente en el Eje Subtropical y la región Misionera. Por otro lado, desde la perspectiva de la biodiversidad específica, la mayor diversidad cromosómica corresponde también al espacio geográfico antes mencionado. Es evidente la necesidad de incrementar la actividad prospectiva mediante diferentes recursos de muestreo a campo, permitiendo el acceso a una mayor cantidad de especies. En relación al uso de métodos citogenéticos aplicados al monitoreo ambiental, los peces constituyen buenos bioindicadores, ya que el hábitat que ocupan, ríos, lagos y otros cuerpos de agua, recibe desechos industriales, urbanos y el lavado de tierras agrícolas. Por otro lado, estos modelos biológicos aliados a ensayos de genotoxicidad pueden emplearse para evaluar el impacto de contaminantes sobre el material genético. Han sido analizadas diversas especies de peces mediante

de micronúcleos y alteraciones de la morfología nuclear, pudiendo constatarse que existen especies que se destacan nítidamente como bioindicadores (*Steindachnerina brevipinna*).

---

## A UTILIZAÇÃO DA CITOGENÉTICA PARA AVALIAÇÃO AMBIENTAL

Cestari MM. Universidade Federal do Paraná. Curitiba. Estado do Paraná. Brasil.

e-mail: margaces@ufpr.br

O estudo de ambientes impactados bem como de agentes xenobióticos através da análise do material genético (genotoxicidade) utilizando peixes sulamericanos como bioindicadores e biomonitores, está em franco desenvolvimento com diversos projetos de pesquisa em andamento como publicações em periódicos de alto impacto científico. Estes estudos são extremamente importantes para conhecermos as respostas biológicas possíveis de um ou vários agentes xenobióticos que estão presentes nos ambiente de água doce e estuarinos na região sul do Brasil. Peixes são excelentes bioindicadores de ambientes naturais (rios, lagos, estuários) quanto artificiais (reservatórios e bioensaios), pois através da avaliação destes animais utilizando diferentes biomarcadores genéticos podemos definir o estado de saúde deles e conseqüentemente a saúde dos homens que ingerem a água e deles se alimentam. Os biomarcadores genéticos mais utilizados para avaliar a genotoxicidade em peixes são o teste de micronúcleo písceo, ensaio cometa e aberrações cromossômicas. Este último com menor frequência devido ao pequeno tamanho dos cromossomos, grande número e dificuldade na obtenção de metáfases mitóticas. Além destas técnicas, hoje o Laboratório de Citogenética Animal e Mutagênese Ambiental da UFPR também aplica o ensaio cometa em células de diferentes tecidos (rim, fígado, brânquias e cérebro), aplica o teste do micronúcleo písceo corando as células com laranja de acridina (eritrócitos normo e policromáticos) e faz o ensaio de difusão do DNA.

Apoio Financeiro: CNPq e Fundação Araucária.

## NUEVAS PERSPECTIVAS EN BIOLOGÍA

Coordinador:

Palatnik J. IBR (Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario). Argentina.

e-mail: palatnik@ibr.gov.ar

Durante estos últimos años la investigación en Biología ha cambiado en muchos aspectos. Uno de ellos ha sido el descubrimiento de los ARN pequeños como reguladores de la expresión de genes en animales y plantas. El premio Nobel de Fisiología o Medicina justamente ha reconocido el tema del silenciamiento del ARN en año 2006. Hoy en día se considera que casi la mitad de los genes de humanos están regulados por ARN pequeños, siendo un proceso casi tan extendido como el *splicing* alternativo, y las potenciales aplicaciones terapéuticas avanzan día a día. Desde el punto de vista tecnológico, quizás el cambio más notable de estos últimos años sean las técnicas de secuenciación de alto rendimiento. Estas nuevas estrategias han cambiado radicalmente la manera de diseñar y analizar experimentos, poniendo grandes cantidades de datos a disposición de los investigadores. El acceso a estas tecnologías, por su costo y disponibilidad, es cada vez más fácil para laboratorios individuales. Este simposio intenta abordar estas nuevas perspectivas en la investigación en Biología y los participantes tienen líneas de investigación en uno u otro tema.

## ECOSISTEMAS ARCAICOS EN LA PUNA MODERNA: HISTORIAS DE GENES, GENOMAS Y METAGENOMAS AL EXTREMO

Fariás ME<sup>1</sup>, M Contreras<sup>3</sup>, N Rascova<sup>2</sup>, V Albarracín<sup>1</sup>, D Kurth<sup>1</sup>, M Gorriti<sup>1</sup>, O Ordoñez<sup>1</sup>, M Vazquez<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Laboratorio de Investigaciones Microbiológicas de Lagunas Andinas (LIMLA), Planta Piloto de Procesos Industriales Microbiológicos (PROIMI), CCT, CONICET, Tucumán. <sup>2</sup>Instituto de Agrobiotecnología Rosario (INDEAR), Rosario, Santa Fe, Argentina. <sup>3</sup>Centro de Ecología Aplicada Suecia 3304 Ñuñoa Santiago de Chile.

e-mail: mefarias2001@yahoo.com.ar

Las lagunas (L) de altura de la puna esta ubicadas rodeadas de desierto sobre los 2000 msnm. Las comunidades microbianas que evolucionaron en esos ecosistemas toleran condiciones extremas como grandes cambios de T° diarias, alta salinidad pH, RUV, baja presión de O<sub>2</sub>, altas concentraciones de As. Por esta razón estos ecosistemas son postulados como los más parecidos a los ambientes arcaicos de la Tierra primitiva o lo que podrían ser los ambientes

extraterrestres. A este conjunto de “coincidencias ambientales” hay que sumarle el descubrimiento en el año 2009 de estromatolitos vivos en Laguna Socompa, estos ecosistemas microbianos (EM) son los registros fósiles más antiguos del planeta (3.400 ma) que se encuentran creciendo en el ambiente más parecido a la tierra primitiva. En este trabajo presentamos el estado de conocimiento que hemos generado sobre estromatolitos en L. Socompa 3800 msnm (pH 9, 22% salinidad 35 mg/l<sup>-1</sup> As), y EM asociados precipitaciones de Gaylussita en L. Diamante ubicada en el cráter del Volcán Galán a 4750 a msnm (pH 10.5, salinidad 24%, y 125 mg/l<sup>-1</sup> As) y EM asociados a evaporitas de yeso y estromatolitos en el L. Tebenquiche y Brava en el salar de Atacama a 2000 msnm. Los análisis incluyeron microscopia electrónica, EDAX, y estudios de diversidad por pirosecuenciación del 16s rDNA junto con la metagenómica y su comparación con 5 genomas de bacterias extremófilas aisladas de estos ecosistemas. Los resultados encontrados demuestran que estos EM presenten una gran particularidad, y son fuente de fuertes endemismos, especiaciones y moléculas nuevas.

## PORQUE LA COMIDA, EL SEXO Y LOS VIAJES NOS EXPLICAN PORQUE HAY TANTAS ESPECIES BACTERIANAS

Souza Saldivar V, LE Eguiarte Fruns. Instituto de Ecología, Universidad Nacional Autónoma de México. CU Coyoacán 04510 México DF. 55 56229006.

e-mail: souza@servidor.unam.mx

Sabemos que la mayor parte de la historia de la vida en la tierra, el Precámbrico, se caracterizó por ser un ambiente pobre en fósforo y rico en azufre donde las comunidades microbianas que formaban tapetes y estromatolitos transformaron con los ciclos biogeoquímicos acoplados al planeta en un planeta habitable. Entonces, para poder entender porque hay tantas especies en el planeta actual tenemos que mirar a estas comunidades microbianas y desmenuzar las reglas del juego ecológico y evolutivo que ha permitido que estas comunidades sobrevivieran tantos miles de millones de años. En Cuatro Ciénegas Coahuila, México, los tapetes microbianos y los estromatolitos están vivos y son descendientes directos de las comunidades del Precámbrico, ya que en este sitio entró el mar desde las costas de Laurencia cuando se abrió Pangea hace 220 millones de años. Las comunidades microbianas

ancestrales persistieron y evolucionaron en las aguas ultraoligotróficas continentales de lo que ahora es el oasis más diverso del mundo. Para poder entender la diversidad y la función de estas comunidades complejas estudiamos 3 tapetes microbianos y 2 estromatolitos con metagenómica, por otra parte tenemos datos de diversidad genética, genómica comparada y ecología de numerosas especies del sitio. Si lo que lo que determina la enorme diversidad del planeta esta regulado por cuanta comida hay, con quien y que tanto intercambia genes y que tan lejos viajas. Entonces, en Cuatro Ciénegas, como no hay comida, existe un gran aislamiento reproductivo y geográfico y eso explica su enorme diversidad y endemismo.

---

#### **SMALL RNA-REGULATED PATHWAYS ASSOCIATED WITH VEGETATIVE AND REPRODUCTIVE ORGAN DEVELOPMENT IN PLANTS**

Nogueira FTS. Instituto de Biociencias, UNESP, Botucatu, SP, Brazil.

e-mail: ftsnogue@ibb.unesp.br

Plants, unlike animals, are extremely plastic in responding to changes in the environment and they can shape their own development. Plants are capable to generate new tissues/organs throughout their entire life cycle. The establishment and development of such tissues/organs depend upon several physiological and molecular processes that take place inside the cells. Our research group is interested in studying the formation of vegetative and reproductive organs as well as how plants shape these organs in response to the environment. More specifically, we are interested in understanding the molecular mechanisms that underline the formation of these organs. Several genetic “players” are involved in such mechanisms, including transcription factors, epigenetic factors and non-coding RNAs. Small non-coding RNAs (sRNAs) of 19-25 nt in size regulate transcriptionally and post-transcriptionally gene expression, shaping the transcriptome and the proteome of the cells. We have identified sRNAs associated with sugarcane (an important Brazilian biofuel crop) axillary bud dormancy and development. We identified for example an emerging new class of sRNAs called tRNA-derived fragments or tRFs that may have roles in cell differentiation. We are also studying the roles of specific microRNA-regulated pathways in tomato fruit and leaf development.

---

#### **UV IRRADIATION, DNA DAMAGE AND ALTERNATIVE SPLICING**

Muñoz MJ. Laboratorio de Fisiología y Biología Molecular, FCEN and IFIBYNE, UBA-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

e-mail: mmunoz@fbmc.fcen.uba.ar

DNA is the only biopolymer that is neither disposable nor recyclable, and therefore must be repaired when damaged. DNA damage triggers specific intracellular signal cascades, lesion repair mechanisms and gene regulatory events that may result in cell cycle arrest or apoptosis. Transcriptional regulation and alternative pre-mRNA splicing have been identified as crucial targets of signal cascades triggered by DNA damage. We have previously shown that UV irradiation (UVC, 254 nm) causes the hyperphosphorylation of the carboxy terminal domain (CTD) of RNA polymerase II (pol II) large subunit, which slows transcriptional elongation rate and affects alternative splicing of a subset of genes through the kinetic coupling of transcription and splicing. UV mutagenesis is a critical step in the generation of different forms of skin cancer, which develops almost exclusively in sun exposed areas. Since UVC radiation is fully filtered by the ozone layer, we are extending our studies to UVB light (305 nm), the most harmful solar radiation that reaches the Earth’s surface. Consistent with our model, we found that UVB irradiation of human keratinocytes in culture promotes CTD hyperphosphorylation being this modification necessary for the observed changes in AS. Finally, while both UVC and UVB lights cause similar types of mutagenic DNA lesions, i.e., cyclobutane pyrimidine dimers (CPD) and (6-4) photo-products (6-4 PP), the relative distribution of these lesions varies with the kind of UV light. Transcriptome analysis of UVC and UVB treated keratinocytes will shed light on specific CPD or 6-4 PP response pathways.

---

#### **PARTICIPACIÓN DE MICROARNs EN COMPLEJOS PROCESOS BIOLÓGICOS**

Palatnik J. IBR (Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario). Argentina.

e-mail: palatnik@ibr.gov.ar

Los organismos multicelulares como las plantas y



los animales necesitan de un preciso control espacio-temporal de la expresión génica, tanto durante el desarrollo, en la respuesta a estímulos ambientales y en la defensa de su genoma. Al menos parte de esta regulación es llevada adelante por ARN pequeños. Estas moléculas pueden regular la estabilidad otros ARN, la traducción del ARNm y dirigir modificaciones epigénéticas sobre el ADN. Los microARNs tienen alrededor de 21 nt de longitud y conforman uno de los grupos más importantes de ARN pequeños. Primeramente son sintetizados como precursores con estructura de tallo y burbuja, que son cortados por complejos especializados para liberar al microARN. Estos ARN pequeños se asocian luego con proteínas ARGONAUTAs. Los microARNs guían a estos complejos hacia otros ARN blanco que tienen complementariedad de bases y causan la degradación o inhibición traduccional de los ARNm *target*. Tanto en animales como en plantas, la función de los microARNs es esencial y en humanos se considera que regulan al 40% de los genes. En plantas, la mayoría de los microARNs conservados evolutivamente regulan el crecimiento, el desarrollo y la señalización por hormonas, algunos de ellos llegan a estar conservados incluso en musgos. Nuestro laboratorio estudia el control de la proliferación y diferenciación celular en plantas por microARNs, y en particular las funciones de los microARNs miR319 y miR396. Se presentara una perspectiva general sobre el rol de los microARNs en la regulación de la expresión génica y en particular durante el desarrollo de las plantas.

## GENÉTICA Y BIOENERGÍA

Coordinador:

Acevedo A. Instituto de Suelos. Centro de Investigación de Recursos Naturales. INTA Castelar, Argentina.

e-mail: aacevedo@cnia.inta.gov.ar

El propósito del simposio es dar a conocer un estado del arte del proceso de conversión de biomasa a bioetanol. Se expondrán estrategias de intervención implementadas en distintos países para cumplimentar las etapas que hacen a este proceso. En este sentido, las etapas que integran esta plataforma de conversión vegetal en biocombustible son desarrolladas por una o más instituciones de investigación, por lo que en este resumen se cita lo más destacado de cada una de ellas. Como punto de partida se exponen aspectos relacionados con la elección de la biomasa para producir bioetanol y alternativas de pretratamientos de residuos agrícolas y forestales con ácidos, solventes, líquidos iónicos puros y reciclados y hongos de pudrición blanca. La dificultad para hidrolizar biomasa lignocelulolítica radica en la composición y propiedades intrínsecas de sus paredes celulares. Al respecto, se presentan los últimos avances en estructura y arquitectura de la pared celular de la caña de azúcar, así como un mecanismo que la planta usa para degradar su propia pared celular. Análogamente se describen diferentes estrategias para la obtención de genes y microorganismos celulolíticos a partir de diferentes ecosistemas celulolíticos naturales. Dado que la selección de los mejores genotipos para su transformación en biocombustibles requiere evaluar la variabilidad de la sacarificación en colecciones vegetales, se describe el desarrollado de una plataforma de análisis, totalmente automatizada, capaz de evaluar la sacarificación y la digestibilidad de la lignocelulosa en tales genotipos.

### ELECCIÓN DE BIOMASA Y OBTENCIÓN DE ENZIMAS CON CAPACIDAD CELULOLÍTICA PARA PRODUCIR BIOETANOL

Alberto Acevedo<sup>1</sup>, Daniel Grasso<sup>1</sup>, Paola Talia<sup>2</sup>, Eleonora Campos<sup>2</sup>, Ángel Cataldi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Suelos, Centro de Investigación de Recursos Naturales

<sup>2</sup>Instituto de Biotecnología, Centro de Investigaciones en Ciencias Veterinarias y Agronómicas

Autor expositor aacevedo@cnia.inta.gov.ar

El proceso de conversión de material lignocelulolítico

en etanol requiere comúnmente de cuatro etapas básicas: 1) elección de la biomasa, 2) tratamiento termoquímico de la biomasa lignocelulolítica cruda para transformar los polímeros complejos en productos más accesibles a la digestión enzimática; 3) producción y aplicación de enzimas especiales que hidrolizan los polisacáridos de pared celular a una mezcla de azúcares simples y 4) fermentación, mediada por bacterias o levaduras para convertir los azúcares en etanol. Si bien estas etapas son interdependientes entre sí, y se trabaja en el desarrollo de un modelo que las integre; en esta presentación se abordan sólo las etapas primera y tercera. En la primera etapa se discuten los múltiples factores que hacen a la elección de la biomasa como fuente de materia prima para la producción de bioetanol.

En el marco de la tercera etapa se presentan resultados obtenidos siguiendo estrategias bioquímicas, microbiológicas y genómicas para la obtención de genes y microorganismos celulolíticos a partir de diferentes reservorios de biodiversidad. Para elegir los nichos ecológicos a explorar se tuvieron en cuenta ecosistemas celulolíticos naturales, tales como suelos de bosques e intestino de insectos fitófagos. Especial interés acapararon estos nichos ecológicos autóctonos por presuponer el acceso a una diversidad aún no explorada. En este plan de trabajo se espera que los avances obtenidos contribuyan a la puesta en marcha de un modelo de proceso de conversión de biomasa lignocelulolítica en etanol.

*Agradecimientos: investigación financiada por los proyectos PNEG 1 y PNEG 1411 del INTA y de Cooperación Bilateral INTA - EMBRAPA Bioenergía*

### PRODUCCIÓN DE BIOETANOL A PARTIR DE MATERIAL LIGNOCELULÓSICO Y MACROALGAS

Lienqueo Contreras ME. Departamento de Ingeniería Química y Biotecnología, Universidad de Chile, Beauchef 850, Santiago, Chile.

e-mail: mlienqueo@ing.uchile.cl

El uso de los combustibles fósiles cada vez se hace más complejo, dándole un mayor espacio al uso de nuevas alternativas energéticas de carácter renovables y con menor impacto en el medio ambiente. Como alternativa y/o suplemento a la gasolina del transporte terrestre aparece el bioetanol, que tiene un mayor octanaje y permite una mejor combustión. En Chile aparece la inquietud de producir bioetanol

de segunda y tercera generación debido al potencial biomásico que existe en el país y por ser una alternativa vigente para su desarrollo. El presente trabajo se mostrarán los avances desarrollados en las etapas de pretratamientos y sacarificación de la biomasa. En el caso de pretratamiento para material lignocelulósico (residuos agrícolas y forestales) se han evaluado alternativas de pretratamientos ácidos, con solventes, con líquidos iónicos puros y reciclados y hongos de pudrición blanca. Mientras que para macroalgas (verdes y cafés) se ha evaluado pretratamiento ácido. Por otra parte, para la etapa de sacarificación sea trabajado con enzimas comerciales y se han aislado nuevos genes de celulasas provenientes de hongos nativos y expresándolos en *E. coli*. Una vez aplicado los procesos de pretratamiento, sacarificación y fermentación, en el mejor de los casos se han logrado niveles de producción de etanol superiores al 66% del teórico. Resultados alentadores que permiten seguir investigando para mejorar el proceso.

Agradecimientos: Departamento de Investigación y Desarrollo, a la Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas de la Universidad de Chile.

### IMPROVING BIOMASS FOR BIOREFINERIES

Gomez LD<sup>1</sup>, P Marriott<sup>1</sup>, C Whitehead<sup>1</sup>, R Sibout<sup>2</sup>, H Hofte<sup>2</sup>, SJ McQueen-Mason<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Center for Novel Agricultural Products, University of York. UK. <sup>2</sup>Institut National de la Recherche Agronomique, Versailles. France.  
e-mail: ldg2@york.ac.uk

The polysaccharides that make the plant lignocellulosic biomass can be broken down to produce a range of sugars that can, subsequently, be used for establishing a biorefinery based on biomass. These raw materials would constitute a new industrial platform both, sustainable and carbon neutral, to replace the fossil fuel dependency. The recalcitrance to deconstruction observed in lignocellulosic materials is produced by several intrinsic properties of plant cell walls. Crystalline cellulose is embedded in matrix polysaccharides such as xylans and arabinoxylans, and the whole structure is encased by the phenolic polymer lignin. The lignin fraction has emerged as one of the main bottlenecks for the saccharification of cell walls. The selection of the best genotypes for processing into biofuels requires the screening of populations to evaluate the variability in saccharification. These tasks require a high throughput approach and at the University of York we have developed an analytical

platform that can perform saccharification analysis in a 96-well plate format, and allows the screening of lignocellulose digestibility in large populations of samples. The reaction volumes were scaled down for the pretreatments, enzymatic hydrolysis and sugar determination, to allow large numbers of samples to be assessed rapidly in an automated system. The aim of this project is to map genes that alter the digestibility of energy crops lignocellulose in order to provide genetic markers for selection of the best genotypes for industrial applications.

Acknowledgements: This work was funded by FP7 RENEWALL and by BBSRC projects BB/G016178 and BB/G016194.

### FINDING THE WAY TO PRODUCE PLANTS CAPABLE TO DEGRADE THEIR OWN WALLS FOR APPLICATIONS IN BIOENERGY

Buckeridge MS. Laboratory of Plant Physiological Ecology, Institute of Biosciences, Department of Botany, University of São Paulo, Brazil. National Laboratory of Science and Technology of Bioethanol (CTBE), CNPEM, Campinas, São Paulo, Brazil.

email: msbuck@usp.br

Cell wall recalcitrance hampers the carbohydrate hydrolysis and its further use in fermentation process. However, there are some phenomena in which plants degrade their own cell wall and understanding how plants trigger these mechanisms, which enzymes are produced, when and where they act is the key to improve biomass pre-treatment for cellulosic ethanol. To reach that goal, my group is investigating the aerenchyma formation in roots of sugarcane. The degradation of cell walls has been studied using a mixture of techniques that include alkali fractionation, mono and oligosaccharide analyses, glycomic profiling and polysaccharide topology with immunofluorescence. We found that aerenchyma formation includes loss of 40% of the cross section area of the parenchyma cells. Beta-1,3-,14 glucan and pectins are the most apparent changes during cell wall degradation. The regulation of the transcriptome and proteome related to this natural cell wall degradation process is under investigation. We found that nitrogen and phosphorous delay aerenchyma formation. Ethylene seems to be directly involved with induction of Programmed Cell Death in parenchymatic cells and there are indirect evidence that auxin might play a role in the induction of hydrolases. ERF transcription factors of the classes RAV, MYB, ERF1/ERF2 and NAC



were found to be associated with the process of aerenchyma formation. With this information we are starting to open the way to design strategies to induce cell wall changes by means of genetic transformation in the future.

Financed by FAPESP (2010/17104-5)– INCT-Bioetanol (FAPESP 2008/57908-6 and CNPq 574002/2008-1).

## **SIMPOSIO ALAMCTA REPARACIÓN DE DAÑO GENÉTICO E INESTABILIDAD CROMOSÓMICA**

Coordinador:

Zamorano-Ponce E. Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias, Universidad del Bío-Bío, Casilla 447, Chillán. Chile.

e-mail: ezamoran@ubiobio.cl

El término “reparación” de ADN engloba procesos muy complejos, evolutivamente muy conservados, cuya principal función consiste en permitir que la información genética se transcriba y se replique eficientemente fielmente en las sucesivas generaciones de células. Por ello, una pérdida del equilibrio entre el daño genómico y la capacidad de la célula para reparar el mismo, ya sea por saturación de los sistemas de reparación o por alteración de genes implicados en la estabilidad del genoma, conlleva a una elevada tasa de mutaciones y consecuentemente a inestabilidad genómica. La reparación por excisión de nucleótidos (NER) corrige una gran diversidad de lesiones, las principales incluyen: las inducidas por luz UV, aductos y algunas formas de daño oxidativo. Este proceso de reparación involucra al menos a 30 proteínas en un mecanismo parecido al a “copiar y pegar”. Las consecuencias de un defecto en algunas de esas proteínas NER son evidentes en tres síndromes recesivos: Xeroderma pigmentosum (XP), Síndrome de Cockayne (CS) y Tricotodistrofia (TTD). A su vez este importante mecanismo de reparación, regulado vía p53, estaría implicado en la corrección de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 sindicados como mutados en el 5-10% de los cánceres de mama y, tal como se propone, el funcionamiento correcto de toda su maquinaria, protegería a la célula de las aneuploidías y aberraciones cromosómicas. En este simposio se informan importantes evidencias tocantes a NER y se discuten los avances del conocimiento en el tema de reparación de ADN e inestabilidad cromosómica.

---

## **ANEUPLOIDÍA, AMPLIFICACIÓN CENTROSOMAL Y REPARACIÓN DEL ADN: MECANISMOS CON UNA CAUSA COMÚN**

Olivero OA. National Cancer Institute, NIH. USA.

e-mail: oliveroo@exchange.nih.gov

The nucleoside reverse transcriptase inhibitor AZT, induces genotoxic effects that include micronucleus (MN) formation, and centrosomal amplification (CA, >2 centrosomes /cell). Using cultured

mesenchymal-derived fibroblasts from  $Xpa^{-/-}$  and  $Xpa^{+/+}$  C57BL/6J mice, we demonstrated that  $Xpa^{-/-}$  cells have enhanced CA and MN formation. To explore the role of XPA, a protein involved in NER initiation, in processing of AZT-induced genotoxic damage, bone marrow fibroblasts from these mice were cultured and exposed *in vitro* to AZT for 24 hr. CA and MN formation were examined by immunohistochemical (IHC) staining using anti-pericentrin and anti-CREST antibodies, respectively. Cells with MN staining positive for CREST (CREST/MN) were presumed to have lost intact chromosomes. After exposure of cells to 0, 10, 100  $\mu$ M AZT,  $Xpa^{+/+}$  cells had 1.08, 1.16, and 2.03% of cells positive for CREST/MN, while  $Xpa^{-/-}$  cells had 5.34, 6.03, and 4.25% of cells positive for CREST/MN, respectively, ( $p < 0.05$  for 0 and 10  $\mu$ M AZT). Similarly,  $Xpa^{+/+}$  cells exposed to 0, 10, 100  $\mu$ M AZT had 12.2, 15.2, and 19.7% of cells with CA, while  $Xpa^{-/-}$  cells had 18.0, 28.7 and 33.9% of cells with CA, respectively ( $p \leq 0.05$ ). These data show that both aneuploidy and centrosomal dysfunction occur as a consequence of exposure of mesenchymal cells to physiological (10  $\mu$ M AZT) and higher concentrations of AZT. Because the frequencies of both CREST/MN and CA were significantly enhanced in AZT-exposed cells lacking XPA, the data implies that intact NER protects against both aneuploidy and centrosomal aberrations.

#### GENOTIPOS Y FENOTIPOS EN ENFERMEDADES CON DEFECTOS EN LA REPARACIÓN DEL DAÑO AL ADN

Spivak G. Biology Department, Stanford University, Stanford CA 94306, USA.

e-mail: gspivak@stanford.edu

La luz solar abarca un espectro muy amplio de radiaciones. Los rayos ultravioletas B y C son atenuados por la capa de ozono, pero aún así llegan a la superficie del planeta y causan la dimerización de pirimidinas en el ADN; las lesiones más frecuentes son el dímero ciclobutano de pirimidinas (CPD), y el fotoproducto 6-4. La reparación de estas lesiones se realiza a través de reparación por escisión de nucleótidos (NER) en el genoma en general (reparación por escisión global, GGR) y en las hebras de ADN transcritas (reparación acoplada a la transcripción, TCR). Los síndromes de Cockayne, xeroderma pigmentosa, tricotodistrofia y sensibilidad-UV son enfermedades hereditarias

con extraordinaria sensibilidad al sol, causadas por mutaciones en uno de los genes que codifican proteínas involucradas en GGR o en TCR.

Los pacientes con síndrome de Cockayne (CS) se caracterizan por deficiencias neurológicas y del desarrollo, microcefalia y envejecimiento prematuro, mientras que individuos con sensibilidad-UV ( $UV^S$ ) solo sufren quemaduras de sol e hiperpigmentación. La respuesta de células de CS y  $UV^S$  a la irradiación con UV es muy similar: baja supervivencia, falta de TCR, y GGR normal. Las células de CS son hipersensibles a tratamientos con oxidantes. Usando el ensayo Cometa-FISH, hemos determinado que la lesión oxidativa 8-oxoguanina está sujeta a TCR en células normales, mientras que las células de CS son defectuosas en esta vía. La detención de la transcripción puede resultar en apoptosis; los síntomas de CS podrían ser causados por excesiva muerte celular en tejidos y órganos críticos.

#### AVANCES RECIENTES EN EL ROL DE LA REPARACIÓN DEL ADN EN CÁNCER DE MAMA

Dutil J<sup>1</sup>, L Morales<sup>2</sup>, M Bayona<sup>3</sup>, J Perez-Mayoral<sup>1</sup>, A Pacheco<sup>1</sup>, R Guerrero<sup>4</sup>, D Sidranski<sup>4</sup>, JL Matta<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Department of Biochemistry, Ponce School of Medicine & Health Sciences.

<sup>2</sup>Department of Physiology and Pharmacology, Ponce School of Medicine & Health Sciences

<sup>3</sup>Department of Public Health, Ponce School of Medicine & Health Sciences. <sup>4</sup>Otolaryngology-Head and Neck Cancer Research, John Hopkins School of Medicine. USA.

e-mail: jdutil@psm.edu

Complex interactions between common genetic variants and environmental factors are expected to underlie the majority of breast cancer (BC) cases. The DNA repair capacity (DRC) protects the integrity of the genome. Accumulation of DNA damage is a critical step towards tumorigenesis, but the molecular causes underlying variability in DRC remain poorly understood. In 2006, a large case-control cohort study was initiated in Puerto Rico to assess the role of DRC on BC risk from an epidemiological and molecular perspective. The underlying hypothesis was that susceptibility to BC might partly result from inter-individual variability in cellular DRC. We have assessed the role of genetic variants (SNPs and CNVs) and epigenetic regulation in controlling DRC levels and BC risk. Compared to women without ( $n=606$ ) cancer, women with BC ( $n=385$ ) showed an average decrease of 52% in their DRC levels ( $p < 0.001$ ). DRC as a measure of BC risk showed

a sensitivity of 76.2% and specificity of 77.8% ( $p = 0.0004$ ). We have identified SNPs and CNVs regulating the DRC of the cells. When we modeled the combined effect of multiple genetic variants that each independently affected DRC on cancer risk, we observed incremental augmentations in BC risk with increasing number of risk genotypes at those loci ( $P = 0.01$ ), which correlate with a progressive decrease in DRC values. We have also examined in plasma of controls ( $n=200$ ) and BC patients ( $n=132$ ) gene-specific methylation in five genes (*MAL*, *FKBP4*, *VGF*, *OGDHL*, *KIF1A*) showing cancer-specific methylation in breast tissues. *KIF1A* had the largest and the only statistically significant difference between women with low and high DRC. Women with methylated *KIF1A* and *OGDHL* respectively had 90% and 70% less chance of having low DRC. These results possibly suggest genetic and epigenetic control mechanism linked to DRC and BC risk in Puerto Rican women.

## GENÉTICA Y CÁNCER

Coordinadora:

Larripa I. Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires. Argentina.

e-mail: ibl@hematologia.anm.edu.ar

La conclusión principal que emerge de los estudios genéticos en cáncer es que las alteraciones genómicas de las células tumorales están distribuidas de una forma no aleatoria. Los genes involucrados en los reordenamientos genéticos de las células neoplásicas son indudablemente los responsables de la etiopatogenia del proceso oncológico. Entre los genes principalmente implicados en el desarrollo tumoral se encuentran los proto-oncogenes, asociados a proliferación celular y los supresores de tumor cuya inactivación lleva a la pérdida del control de la proliferación. El clonado de los puntos de ruptura detectados en los estudios citogenéticos y moleculares ha permitido identificar genes de fusión que codifican para nuevas proteínas quiméricas o mutaciones puntuales que generan proteínas truncadas o con cambio de un amino ácido. Muchas de estas proteínas alteradas tienen características de factores de transcripción, induciendo desregulación en la señalización de sus genes blanco. Tanto los tumores de mama como los del sistema nervioso central pueden ser de origen hereditario o esporádico en ambas patologías se han detectado genes supresores de tumor involucrados a saber: BRCA1, BRCA2 y NF1, NF2 respectivamente. En estas patologías las alteraciones genéticas de ambos alelos pueden ser adquiridas en forma somática (tumores esporádicos) o transmitirse vía germinal, induciendo susceptibilidad en el huésped, y luego la segunda mutación en el tejido afectado (tumores hereditarios). Dentro de las estrategias antineoplásicas empleadas para corregir la función y/o modificar la expresión del gen afectado a nivel somático se encuentra la terapia génica, la cual intenta incrementar la eficacia terapéutica.

---

## TERAPIA GÉNICA PARA EL CÁNCER

Rojas Martínez A. Facultad de Medicina y Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL). Monterrey, México.

e-mail: arojasmtz@gmail.com

La terapia génica es un área en activo desarrollo en la que se busca superar la eficacia antineoplásica que ofrecen las terapias estándares, junto con una actividad selectiva y segura que se asocie a

eventos adversos mínimos y de severidad leve. El increíble repertorio de alteraciones genéticas, bioquímicas, celulares, tisulares, inmunológicas, etc. asociadas al proceso de progresión tumoral ofrece a los investigadores la posibilidad de explorar una amplia gama de genes terapéuticos insertados en varios tipos de vectores. La terapia génica se define como la introducción de DNA exógeno dentro del núcleo de la célula con el objeto de modificar la expresión génica para: 1) corregir la función de un gen mutado, 2) obstruir la expresión de un gen e 3) inducir la expresión de proteínas foráneas con propiedades terapéuticas. Estos tres propósitos pueden guiar el diseño de terapias antineoplásicas. Los investigadores han planteado diversas aproximaciones experimentales para el tratamiento de los tumores usando diversos genes y vectores, entre los cuales destacan los siguientes: 1) terapia suicida (citotoxicidad condicionada), 2) inmunoterapia; 3) reversión fenotípica, 4) terapia de silenciamiento génico, 5) terapia anti-neoangiogénica, 6) terapia viral (oncolítica), 7) terapias combinadas. En esta conferencia se explicarán los principios básicos de la terapia génica, los propósitos de la terapia génica antitumoral y las estrategias antineoplásicas enlistadas previamente. Algunas de estas serán explicadas con proyectos que estamos adelantando en los laboratorios de la UANL.

---

### **BASES GENÉTICAS DEL CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO EN CHILE: ANÁLISIS DE GENES BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2 Y BRIP1**

Carvallo P. Departamento de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.  
e-mail: pcarvallo@bio.puc.cl

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en Chile, en mujeres, y por lo tanto constituye un problema de salud relevante. Las principales causas genéticas del cáncer de mama y/u ovario han sido atribuidas a mutaciones en la línea germinal, en los genes de alta penetrancia BRCA1 y BRCA2. Los diversos estudios realizados hasta ahora han podido determinar que la frecuencia de familias que presentan mutaciones en estos genes es variable en las diversas poblaciones, y dan cuenta de un 15 a un 70% de los casos. En Chile, hemos realizado el rastreo de mutaciones en estos genes, en 100 familias con cáncer de mama y/u ovario, y

hemos encontrado que un 20% de éstas presentan una mutación, con un porcentaje similar en BRCA1 y BRCA2. Además hemos analizado la presencia de rearrreglos genéticos en estos genes a través de la técnica de MLPA, no encontrando alteraciones patogénicas en los casos analizados. Otros genes, cuyas mutaciones presentan una moderada penetrancia para el cáncer de mama, y que han sido analizados en otras poblaciones son ATM, PALB2 y BRIP1. Realizamos el análisis molecular de estos tres genes en las familias de nuestro estudio. Para el gen ATM se encontraron diversos polimorfismos y variantes alélicas, entre los cuales c5557G>A (D1853N), presentó asociación al cáncer de mama. El análisis de los genes PALB2 y BRIP1 en las familias de nuestro estudio reveló la presencia de algunas variantes alélicas y polimorfismos descritos para otras poblaciones, sin embargo ningún cambio presentó asociación al cáncer de mama.

---

### **ALTERACIONES GENÉTICAS EN TUMORES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFÉRICO: NEUROFIBROMATOSIS**

Ferrer MM. Lab. Neurobiología Molecular-Div. Neurocirugía-HCJSM-UBA. Argentina.  
e-mail: mferrer@fmed.uba.ar

Las Neurofibromatosis (NF) son síndromes tumorales de origen hereditario o esporádico (no hereditario) con fenotipos complejos, que comprenden manifestaciones tumorales y no tumorales, siendo la característica común a todos ellos la aparición de tumores que se inician en las células de Schwann del sistema nervioso. Si bien las tres formas reconocidas de neurofibromatosis (NF1, NF2 y Schwannomatosis) se caracterizan por el desarrollo de tumores en SN, las bases genéticas y la patogénesis son claramente diferentes. NF1 y NF2 son desórdenes que afectan a 1/3000 y 1/25000 personas respectivamente. Los genes responsables son supresores tumorales; el gen *nf1* localizado en el cromosoma 17q11 codifica para una proteína denominada neurofibromina mientras que el gen *nf2* está ubicado en el cromosoma 22q12.2 y da lugar a una proteína denominada merlina o schwannomina. La Schwannomatosis ha sido reconocida como una entidad diferente recientemente, se conoce muy poco de sus bases genéticas y moleculares. En el 30-60% de los casos familiares el gen responsable del inicio de los tumores es *SMARCB1/INI1*



localizado en el cromosoma 22q11.23. Los tumores de las neurofibromatosis se consideran benignos pero su localización ocasiona una morbilidad muy significativa. El diagnóstico molecular es preciso y permite excluir familiares en riesgo o detectar en forma temprana, pre-sintomática, la predisposición a desarrollar tumores que es esencial para un tratamiento precoz y mejorar la calidad de vida del paciente.

## FILOGEOGRAFIA E SUAS APLICAÇÕES À CONSERVAÇÃO DE VERTEBRADOS SUL-AMERICANOS

Coordinadora:

Pires de Mendonça Dantas G. Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil.

e-mail: dantagpm@gmail.com

A Filogeografia é uma disciplina que tem como objetivo explicar e conhecer os padrões e processos que afetam à distribuição das linhagens genéticas das espécies em um contexto geográfico, a partir da reconstrução de suas histórias. Através deste conhecimento podemos obter informações essenciais para descrever a biodiversidade e nos basearmos para a realização de projetos de manejo, onde precisamos considerar à existência ou não de linhagens independentes no local de conservação. Estudos filogeográficos vêm crescendo nos últimos anos, inclusive dentro da região neotropical, onde os vertebrados têm sido um dos principais modelos de estudos. Vertebrados são compostos por uma grande diversidade de organismos que apresentam características biológicas muito distintas de reprodução, locomoção e alimentação. Essas características são extremamente importantes para a compreensão de como as espécies se comportam frente às mudanças ambientais. Vários eventos climáticos e geológicos têm sido invocados para explicar a corrente distribuição das espécies na América do Sul, entre eles podemos citar a formação dos refúgios Pleistocênicos, o soerguimento da cordilheira dos Andes, a formação de grandes rios, as oscilações no nível do mar e mudanças de correntes oceânicas. Dessa forma, discutir os padrões observados até o momento é importante para a formulação de hipóteses evolutivas e para continuidade da pesquisa nessa área.

## FILOGEOGRAFÍA DE AVES PASSERIFORMES DE AMÉRICA DEL SUR

Cabanne GS. Museo Argentino de Ciencias Naturales. Argentina.  
e-mail: gscabanne@yahoo.com

El objetivo del presente trabajo fue revisar los estudios filogeográficos realizados con aves Passeriformes de América del Sur, dando énfasis a la Selva Atlántica y Amazónica. La mayoría de los estudios abordan la sistemática y evolución del grupo. En conjunto, los estudios encontraron muchos linajes independientes crípticos, que son aquellos no reconocidos por la

taxonomía clásica y los caracteres externos, como ser plumaje y tamaño de cuerpo. Esto fue mas frecuente en la selva Amazónica, donde la aves serían más antiguas que en la Selva Atlántica. A su vez, los principales modelos de diversificación sustentados para la región Amazónica fueron el modelo de los ríos como barreras al flujo génico y el modelo de la laguna Amazónica. En la Selva Atlántica el efecto de los ríos como barreras no fue importante para la diversificación, a diferencia de la evolución en refugios Pleistocénicos, que sí fue sustentada. Para este bioma también hubo cierto sustento para la diversificación por selección entre gradientes ambientales. Además, los estudios mostraron que las características ecológicas de las aves afectan a su diversificación. Por ejemplo, las aves del estrato selvático alto son mas propensas a cruzar barreras geográficas que las aves del estrato medio y bajo, lo que se refleja en una menor diversificación del primer grupo. Los estudios filogeográficos contribuyeron a la sistemática de las aves de América del Sur, he indicaron que la evolución del grupo fue afectada por las características ecológicas de cada grupo de ave y por cambios paleoclimáticos y paleogeográficos.

## FILOGEOGRAFIA DE VERTEBRADOS DA MATA ATLÂNTICA

Mello Martins F. Departamento de Zoologia, Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo. Brasil.  
e-mail: felipemartins1305@usp.br

Em 2011, Martins publicou um estudo que utilizou dados publicados sobre filogeografia de vertebrados para testar o modelo Carnaval-Moritz (CM) de dinâmica histórica da Floresta Atlântica da costa brasileira. Este modelo estima que mesmo durante o último máximo glacial (cerca de 21000 anos antes do presente) havia uma mata contínua e sempre verde na região central da atual distribuição do bioma (entre os rios São Francisco e Doce), e ao sul do Rio Doce o modelo não previa uma área contínua de floresta: apenas possíveis refúgios em regiões úmidas de altitude estariam presentes. O estudo lançou mão de sequencias mitocondriais presentes na literatura que foram submetidos ao mesmo conjunto de análises que inclui análises coalescentes e de demografia histórica. As espécies estudadas definiram duas zonas de contato secundário: uma correspondente ao Rio Doce e outra heterogênea mais ao sul congruente com o modelo CM. As populações do sul mostraram possuir menor  $N_e$  e também, na maioria dos casos,

um sinal de expansão demográfica. As datas de divergência e de expansão demográfica foram estimadas para o Pleistoceno. Todos estes resultados apoiam o modelo CM. De acordo com a análise de HABC, é possível atribuir a divergência a apenas um evento. Esta apresentação tem como objetivo não só apresentar os resultados obtidos com a meta-análise de dados da Mata Atlântica mas também atualizar estes dados frente aos mais recentes estudos filogeográficos neste bioma e como se encaixam em relação ao modelo CM.

### **DIVERSIDADE, ESTRUTURA POPULACIONAL E FILOGEOGRAFIA DE CETÁCEOS E PINÍPEDES DA AMÉRICA DO SUL**

Oliveira LR. Laboratório de Ecologia de Mamíferos, Programa de Pós-Graduação em Biologia, Diversidade e Manejo de Vida Silvestre, Universidade do Vale do Rio dos Sinos (UNISINOS), Avenida Unisinos, 950, São Leopoldo, RS, Brasil.  
e-mail: lari.minuano@gmail.com

Os mamíferos aquáticos sul-americanos contemplam um dos grupos taxonômicos mais diversos e ameaçados da fauna de mamíferos do mundo, como algumas espécies de golfinhos, baleias e de peixes-boi. Até recentemente a maioria dos estudos de mamíferos aquáticos sul-americanos estava restrito à ecologia e aspectos gerais de sua biologia. Contudo, através do uso de marcadores moleculares e de complexas análises genéticas novas e importantes informações para o gerenciamento e conservação da diversidade sul-americana têm sido geradas principalmente no que tange a resolução de incertezas taxonômicas, estruturação populacional, filogeografia e definição de áreas e espécies prioritárias para conservação. Nos últimos anos um número crescente de trabalhos desenvolvidos por pesquisadores sul-americanos vem sendo publicado em periódicos nacionais e internacionais, contribuindo de maneira significativa para o conhecimento e a conservação da biodiversidade brasileira. Neste sentido a realização deste simpósio com pesquisadores especializados na área da genética da conservação de distintos grupos de vertebrados tem por objetivo informar a comunidade científica sobre os últimos avanços sobre o *status* taxonômico, o grau de estruturação populacional e a diversidade genética de espécies importantes da fauna sul-americana, muitas das quais estão atualmente ameaçadas de extinção. Minha parte do

presente simpósio pretende chamar a atenção da comunidade científica para os principais estudos e avanços na área da genética da conservação dos mamíferos aquáticos sul-americanos, com ênfase em pinípedes e cetáceos. Além disso, pretende demonstrar as linhas de estudos prioritários com marcadores moleculares para determinadas áreas geográficas, espécies e lacunas de conhecimento visando à identificação das unidades de manejo, tendências populacionais e monitoramento do comércio ilegal. Esta apresentação é a síntese do meu artigo recentemente publicado no periódico *Mammal Review* em 2012.

### **FILOGEOGRAFIA DE AVES MARINHAS NA AMÉRICA DO SUL, TENDO COMO MODELO OS GAIVOTÕES, OS PINGUINS DE MAGALHÃES E HUMBOLT**

Dantas GPM<sup>1,2</sup>, FS Almeida<sup>2</sup>, GM Cardoso<sup>2</sup>, LC Tormena<sup>2</sup>, LR Oliveira<sup>3</sup>, JÁ Vianna<sup>4</sup>, DA Gonçalves<sup>5</sup>, E Frere<sup>6</sup>, EA Crespo<sup>7</sup>, G Luna-Jorquera<sup>8</sup>, A Simeone<sup>9</sup>, JS Morgante<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais. <sup>2</sup>Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, Brasil. <sup>3</sup>Universidade do Vale do Rio Sinos, Brasil. <sup>4</sup>Pontificia Universidad Católica de Chile. <sup>5</sup>Universidad Católica del Sur, Chile. <sup>6</sup>Universidad de la Patagonia Austral, Argentina. <sup>7</sup>Centro Nacional Patagónico. <sup>8</sup>Universidad Católica del Norte, Chile.  
e-mail: dantasgpm@gmail.com

Aves marinhas são definidas como aquelas espécies que dependem do mar para sobreviver, seja como habitat ou como fonte de recurso alimentar. Na América do sul encontramos mais de 90 espécies entre residentes e migratórias. Apesar da grande biodiversidade observada nesse grupo e da ampla distribuição de muitas de suas espécies, pouco se conhece sobre a genética de populações e os processos evolutivos que têm atuado sobre o grupo. Dentro desse contexto o presente estudo propôs comparar a variabilidade genética entre três espécies de aves marinhas do continente Sul-Americano: os gaivotões (*Larus dominicanus*), os Pinguins de Magalhães (*Spheniscus magellanicus*) e os Pinguins de Humboldt (*S. .humboldt*) com uma abordagem *multiloci*. As gaivotas e os pinguins apresentam padrões de diversidade genética distintos. Os gaivotões apresenta baixa variabilidade genética em *loci* mitocondriais e nos microssatélites ao longo de toda a sua distribuição na América do Sul. Entretanto, os dados de 7 introns nucleares demonstram alta diversidade genética e sinais de expansão populacional tanto nos testes de neutralidade como

nas análises de Skyline plots. Por outro lado, os pinguins de Magalhães e Humboldt apresentam grande diversidade genética nos *loci* mitocondriais e nucleares (introns e microssatélites) e também apresentam sinais de expansão populacionais através dos testes de neutralidade. Assim podemos concluir que os pinguins e o gaivotão apresentam alta diversidade na América do Sul e sinais de expansão populacional provavelmente decorrente do período pós-glacial.

Financiamento: FAPESP, CNPq, CONICET, FUNDECYT.

---

### **FILOGEOGRAFÍA DE VERTEBRADOS CHILENOS: ALTO ENDEMISMO Y DESCONOCIMIENTO**

Vianna JA. Pontificia Universidad Católica de Chile, Facultad de Agronomía e Ingeniería Forestal, Departamento de Ecosistemas y Medio Ambiente. Chile.  
e-mail: jvianna@uc.cl

Chile presenta un alto grado de endemismo debido a su aislamiento geográfico, limitado por la cordillera de los Andes al este, el océano Pacífico al oeste, el desierto de Atacama al norte y el estrecho de Magallanes al sur. La región central de Chile es reconocida por su marcada topografía y alta diversidad de especies, incluyendo reptiles. La filogeografía de la culebra de cola larga (*Philodryas chamissonis*) es consistente con este patrón. Para esta especie encontramos cuatro ESU (Unidades Evolutivamente Significativas), tres de ellas presentes en la región central de Chile. Esto posee gran implicancia en la conservación, ya que es la región de mayor densidad de población humana. Además encontramos una barrera geográfica marcada en el Río Maipo para esta especie. Dos diferentes ESU también fueron descritas en el sur de Chile para el pequeño ciervo, pudú, debido al factor histórico de aislamiento en la Isla de Chiloé comparado con el continente. Esta información se complementa con datos bibliográficos que diferencian el tamaño entre las poblaciones de la isla y el continente, lo cual debería ser considerado en programas de cautiverio y translocación de la especie. Los hielos durante el último máximo glacial, cubrieron a los 42° S latitud a nivel del mar cubriendo toda la región de islas y fiordos del sur de Chile. Éstos impactaron la fauna nativa de diversas formas y generando diferentes patrones. Estos son algunos de los estudios que han incrementado la información de las especies distribuidas en Chile y que deberían ser considerados en programas de conservación.



## **SIMPOSIO ALAMCTA LOS VEGETALES COMO FUENTES DE PROTECCIÓN Y/O ANTIGENOTOXICIDAD**

Coordinadora:

Carballo MA. Citogenética Humana y Genética Toxicológica-CIGETOX-INFIBIOC- Depto. de Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica (FFyB), Universidad de Buenos Aires (UBA), Junín 956 (1113), Cdad. Autónoma de Bs.As., Argentina.  
e-mail: macarballo@ffyb.uba.ar

El conocimiento sobre las plantas y sus propiedades curativas fue transmitido de una generación a la otra y de una cultura a la siguiente, perteneciendo de esta forma no a un hombre o una mujer como individuos, sino a la humanidad toda. El uso de las plantas medicinales como fuente de principios activos en la medicina humana tiene una historia sobresaliente ya que al comienzo del uso de tratamientos racionales para las enfermedades humanas, la evidencia de los documentos médicos nos muestra que las medicinas eran obtenidas de fuentes naturales. En los últimos años se ha despertado gran interés, especialmente en los países en vías de desarrollo, en el uso de las plantas medicinales para el tratamiento de enfermedades. Este fenómeno se debe a que las mismas son accesibles sin prescripciones, y a que la gente cree que son menos tóxicas y más seguras así como más naturales y menos costosas que las drogas manufacturadas. A pesar de los siglos de tradición, la fitoterapia -tratamiento de las enfermedades por plantas frescas, secas o sus extractos- ha evolucionado y más aún, ganado prestigio y eficacia, especialmente en los últimos tiempos ya que se aproxima a las normas y los usos que exige la medicina. Sin embargo, de los miles de plantas utilizadas en la etnofarmacología, muy pocas han sido evaluadas en cuanto a su toxicidad y/o eficacia. El interés en las plantas medicinales está focalizado en el aislamiento de nuevas moléculas biológicamente activas para su uso en la industria farmacéutica, como suplemento dietario o alimento, en el marco de la búsqueda de una vida más saludable.

## **EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD PROTECTORA DE EXTRACTOS VEGETALES DE LA FAMILIA VERBENACEAE**

López Nigro MM, E Portmann. MA Carballo. CIGETOX-INFIBIOC Dpto. Bioquímica Clínica, Facultad de Farmacia y Bioquímica-UBA. Buenos Aires, Argentina.

e-mail: mmlopeznigro@gmail.com

Los principios activos presentes en extractos de Plantas Medicinales Argentinas de uso común pueden ser altamente beneficiosos o producir efectos adversos para la salud por lo que es de suma importancia la evaluación del riesgo-beneficio de su consumo. Las hojas de *Aloysia gratissima* var. *schulziana* y *Lippia integrifolia* son utilizadas en medicina tradicional y popular en forma de infusiones y cocimientos para el tratamiento de desórdenes gastrointestinales como digestivas, antiespasmódicas y estomacales. Estudios previos en nuestro laboratorio demostraron que los extractos presentan ausencia de citogenotoxicidad y elevada capacidad antioxidante debido al contenido de polifenoles. Se presentan aquí los resultados obtenidos en la evaluación del posible efecto protector de los extractos vegetales de Lippia y Aloysia sobre el daño al ADN inducido *in vitro* por peróxido de hidrógeno en linfocitos de sangre periférica humana mediante *test* de cometa; e *in vivo* por Ciclofosfamida en médula ósea y células de sangre periférica de ratones empleando el *test* del micronúcleo y el ensayo cometa. Los resultados demostraron que los extractos presentan capacidad protectora tanto *in vitro* como *in vivo* para ambas metodologías empleadas, lo que estaría avalando el uso de las tisanas como agente protector ante el daño al ADN.

## **GENOTOXICIDAD Y ANTI GENOTOXICIDAD DE PLANTAS DE LA ALTURA EN BOLIVIA**

Rodrigo Lira G. Unidad de Vigilancia Ambiental y Genotoxicología, Instituto de Biología Molecular y Biotecnología, Facultad de Ciencias Puras y Naturales, Universidad Mayor de San Andrés. La Paz - Bolivia.  
e-mail: gloryrodrigo@yahoo.es; mutagentox@yahoo.com

Hoy en día el 75% de la población mundial utiliza las plantas medicinales para tratamientos de diferentes dolencias. La OMS ha insistido en que el uso de plantas medicinales puede ser de gran aplicación en la atención primaria de los sistemas de salud, pero sobre bases científicas que sustenten seguridad, efectividad y calidad requeridas para la administración en humanos. Bolivia tiene una alta biodiversidad localizada en diferentes condiciones ambientales y altitudes y una gran tradición en el uso de plantas en el tratamiento de enfermedades, conocimiento reconocido como patrimonio de la humanidad por la UNESCO el 2003. Pese a todo

esto pocos estudios han sido desarrollados con el objetivo de validar el conocimiento tradicional, verificando la seguridad de su uso y dirigiéndolos a la búsqueda de plantas bolivianas que tengan potencial actividad biológica. En el presente estudio nuestro laboratorio ha aplicado el *Test* de Ames que utiliza a *Salmonella thypimurium*; el *Test* de Micronúcleos en *Vicia faba*; el *Test* de Mutación y Recombinación Somática que emplea a *Drosophila melanogaster* y el *Test* de Electroforesis en una célula *ex vivo*, hemos estudiado la genotoxicidad y/o antigenotoxicidad de plantas utilizadas en la farmacopea tradicional boliviana como son *Hypseocharis pimpinellifolia*, *Baccharis latifolia*, *Baccharis genistelloides*, *Baccharis incarum*, *Mutisia acuminata*, *Cestrum parqui*, *Opuntia sorensii*, *Parastrephia lepidophylla*, *Rheedia acuminata* y *Ambrosia arborescens* entre otras.

Agradecimientos a la OEA y ASDI por financiar algunos de estos estudios.

#### PLANTAS MEDICINALES PARAGUAYAS CON EFECTO ANTIGENOTÓXICO

Fernández V<sup>1</sup>, D Fernández<sup>1</sup>, D Franco de Diana<sup>1</sup>, MC Vega Gómez<sup>2</sup>, L Sales<sup>1</sup>, J Alfonso<sup>2</sup>, A Mojoli Le Quesne<sup>2</sup>, A Gómez<sup>1</sup>, N Bobadilla<sup>1</sup>, C Barboza<sup>1</sup>, D Monges<sup>1</sup>, M Martínez<sup>3</sup>, D López<sup>4</sup>, Vera M<sup>5</sup>. <sup>1</sup>Laboratorio de Mutagénesis Ambiental, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. <sup>2</sup>Centro para el desarrollo de la Investigación Científica (CEDIC). <sup>3</sup>Laboratorio de Fitoquímica. Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. <sup>4</sup>Departamento de Matemática, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. <sup>5</sup>Laboratorio de Botánica, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

e-mail: vfernandez@facen.una.py; virginiafernandezperalta@gmail.com

En las poblaciones rurales e indígenas del Paraguay se utilizan plantas en tratamientos alternativos de varias enfermedades. Estas son empleadas en forma de infusiones, macerados, decoctos; conocimientos transmitidos de padres a hijos (Fernández et al., 2009). Existen picos de estrés inducidos por cambios hemodinámicos del organismo, que inhiben la respuesta inmune celular y son relevantes para el pronóstico de enfermedades como el cáncer y otras (Palomo G et al., 2009). De acuerdo a esto se ha seleccionado *Psidium guajava* L. (Guayaba); *Genipa americana* L. (Ñandypa); *Allophylus edulis* (Koku); *Aloysia gratissima* (Poleo'i), *Phoradendron cfr. bathoryctum* (Ka'avo tyre'y), *Eugenia uniflora*

L. (Ñangapiry). *Acrocomia aculeata* (coco). Con extractos acuosos y etanólicos se realizaron bioensayos de toxicidad aguda y crónica utilizando *Allium test* y ensayos en fibroblastos de la línea celular NCTC-929 a diferentes concentraciones. Se midieron los índices mitótico, de fases y la duración del ciclo celular. Se observó que células tratadas con estas plantas no presentan diferencias significativas con relación a los índices mitótico y de fases, pero si en C-metafase a la menor concentración. Para determinar el efecto antigenotóxico se utilizó la técnica de *Allium test*; a diferentes concentraciones y tiempos de exposición. Raíces de *Allium cepa* fueron sometidas a un estrés oxidativo donde la genotoxicidad es elevada en el ciclo celular, evaluando efectos en la restauración del mismo por acción de las plantas utilizadas.

#### LA INFUSIÓN DE BOLDO PREVIENE LA FORMACIÓN DE FOCOS DE CRIPTAS ABERRANTES INDUCIDOS POR AZOXYMETANO EN RATONES (*Boldo leaves infusion prevents azoxymethane-induced Aberrant Foci Crypts in mice*)

Zamorano-Ponce E<sup>1</sup>, P Lagos<sup>1</sup>, J Alarcón<sup>2</sup>, J Fernández<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Laboratorio de Genética Toxicológica (GENETOX), Departamento de Ciencias Básicas, Facultad de Ciencias, Universidad del Bío-Bío, Casilla 447, Chillán. Chile. <sup>2</sup>Laboratorio de Productos Naturales, Universidad del Bío-Bío sede Chillán. Chile.

e-mail: ezamoran@ubiobio.cl

*Peumus boldus*, Mol., es un árbol endémico chileno con efectos digestivo, hepato-protector y anti-inflamatorio- probados. Antecedentes previos indican que la infusión previene daño genético en ratones medido por el "ensayo del cometa". En este estudio se evaluó la capacidad quimiopreventiva de la infusión total, así como de boldina y catequina separadamente sobre la formación de focos de criptas aberrantes (FCA) inducidos por azoxymetano. Con este objetivo, se emplearon ratones juveniles *Mus musculus* (Balb/c), los que fueron separados en nueve grupos experimentales (n=10 cada uno). **I**) No tratados, **II**) tratados con agua, **III**) tratados con infusión total de hojas de boldo al 5%, dos veces al día, **IV**) tratados con dos inyecciones intraperitoneales (ip) de azoxymetano (AOM), una por semana (15 mg/kg), **V**) pre tratados con infusión por 30 días y luego dos inyecciones ip. AOM **VI**) tratados con boldina, dos veces al día (50 mg/kg), **VII**) pre tratados con boldina por 30 días y luego



dos inyecciones ip de AOM, **VIII**) tratados con catequina, dos veces al día y **IX**) pre tratados con Catequina por 30 días y luego dos inyecciones ip de AOM. En la décima semana después de la primera dosis de AOM se evaluó el número total de FCA. Se compararon  $\chi$  y SD mediante los estadísticos Wilcoxon y U- Mann-Whitney. Valores  $p < 0,01$  fueron considerados significativos. El análisis químico para la determinación cuantitativa de boldina y catequina mediante HPLC en la infusión total, señala que el efecto preventivo descrito para la infusión puede explicarse debido al contenido del flavonoide en la misma.

## GENÓMICA Y TRANSCRIPTÓMICA DE GENES INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE LA PUBERTAD EN MAMÍFEROS

Coordinador:

Dr. Guillermo Giovambattista

IGEVET - CONICET - Facultad Cs. Veterinarias UNLP

Durante las últimas décadas, numerosos estudios genómicos mapearon QTLs, SNPs y genes asociados a caracteres de crecimiento, calidad de res y de la carne. Sin embargo, y a pesar de su importancia económica, los caracteres reproductivos han quedado relegados, probablemente por la dificultad de registrarlos rutinariamente y porque su inclusión en las evaluaciones genéticas es muy reciente. El impacto de estos caracteres en la rentabilidad de la empresa ganadera es de suma importancia y actualmente se presta especial atención a la precocidad sexual tanto en machos como en hembras por su asociación con la fertilidad durante toda la vida productiva. La selección a favor de la precocidad sexual acorta los tiempos generacionales, incrementa la eficiencia de producción y disminuye los costos en los sistemas de cría. En bovinos para carne, la selección a favor de una mayor precocidad es particularmente importante en regiones subtropicales y tropicales donde existe un importante componente de genética cebuina, cuya madurez sexual es más tardía respecto a las razas británicas. Por otra parte, el conocimiento de los eventos desencadenados durante el inicio de la pubertad y sus mecanismos de regulación, son de importancia en varias disciplinas de las ciencias biológicas: endocrinología, neurología, reproducción, genética médica, entre otras. Finalmente, cabe mencionar que ciertas enfermedades humanas tales como menarca, hipogonadismo hipogonadotrópico e insuficiencia adrenal son consecuencia de mutaciones en genes involucrados en el desarrollo de la pubertad. En conclusión, el presente simposio pretende abordar el estudio de la pubertad y de la precocidad sexual desde distintos enfoques: genómica, transcriptómica, neuroendocrinológica y mejoramiento animal.

Technologies. <sup>2</sup>Queensland Alliance for Agriculture and Food Innovation, Centre for Animal Science at the University of Queensland, Brisbane, Qld 4067 Australia. <sup>3</sup>Commonwealth Scientific and Industrial Research Organization, Division of Animal, Food and Health Sciences, Brisbane, Qld 4067 Australia. <sup>4</sup>Cobb-Vantress Inc, PO Box 1040, Silioam Springs, Arkansas 72761, United States of America. <sup>5</sup>Colorado State University, Department of Animal Sciences, Fort Collins, CO 80523-1171, United States of America.  
e-mail: m.fortes@uq.edu.au

La adaptación a climas tropicales de las razas de origen *Bos indicus* es de importancia para el sostenimiento adecuado de ganaderías en zonas tropicales como el Norte de Australia. Sin embargo, la precocidad sexual de los *Bos indicus* es considerablemente menor que la de razas de origen *Bos taurus*. Las estimas de heredabilidad para la edad a la pubertad indican que existe la posibilidad de desarrollar sistemas para el mejoramiento genético. En este trabajo presentamos una metodología analítica basada en la biología de sistemas, con el propósito de crear redes génicas a partir de los resultados de estudios de asociación. La metodología fue aplicada a la disección genética de la pubertad en tres razas: Brahman, Brangus y una raza híbrida tropical de Australia. Los resultados de asociación de cerca de 50 mil SNP a lo largo de varios fenotipos relacionados, incluido la edad a la pubertad, se engloban en lo que denominamos 'Association Weight Matrix' (AWM). Los elementos  $\{i,j\}$  de la AWM corresponden al efecto normalizado del SNP en la fila 'i' (que representa un gen) en el fenotipo de la columna 'j'. Con la AWM, se genera una red génica basada en la co-asociación de pares de genes a lo largo de los fenotipos considerados. A la red se explora hasta encontrar las rutas biológicas predominantes y los factores de transcripción más relevantes. Entre ellos, destacamos *PLAG1*, *ZNF462*, *LCORL*, *STAT6*, *ZFH4*, *ZMAT3* y *IGF1R* que estimamos como candidatos a reguladores de rutas biológicas responsables de la edad a la pubertad, incluidas 'axon guidance', 'ErbB signaling', 'glutamate and GABA activity'. Las rutas aludidas afectan la secreción de GnRH, lo cual es esencial para iniciación de la pubertad.

## ASOCIACIÓN GENÓMICA Y USO DE TEORÍA DE NETWORK PARA LA DISECCIÓN GENÉTICA DE LA PUBERTAD EN BOVINOS

Fortes MRS<sup>1,2</sup>, AA Reverter<sup>1,3</sup>, R J Hawken<sup>4</sup>, M Thomas<sup>5</sup>, SA Lehnert<sup>1,3</sup>. <sup>1</sup>Cooperative Research Centre for Beef Genetic

## GENÓMICA Y TRANSCRIPTÓMICA DE GENES INVOLUCRADOS EN EL DESARROLLO DE LA PUBERTAD EN MAMÍFEROS

Lirón JP. Instituto de Genética Veterinaria (IGEVET), CCT La

Plata–CONICET-Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.  
e-mail:juanpedroliron@gmail.com

La hipótesis generalmente aceptada sobre el control genético de la pubertad sexual en mamíferos se basa en la existencia de un reloj biológico determinado por una red jerárquica de genes que controlan la activación central del sistema GnRH. Sin embargo, es bien conocido que la activación del eje hipotalámico-hipofisario-gonadal (HPG) en la pubertad y su posterior funcionamiento en la edad adulta, es extremadamente sensible a diferentes señales endógenas ambientales, que interactúan con los genes reguladores centrales para definir con precisión el momento de la pubertad. Estos factores incluyen el estado de las reservas de energía y el estado metabólico del organismo. En un sistema de cría extensiva de bovinos como el principalmente utilizado en la Argentina, los caracteres reproductivos, entre ellos la precocidad sexual, constituyen un factor económico importante. En los toros existen importantes diferencias intra e interraciales en el inicio de la pubertad. Sin embargo, existen escasos trabajos que describen polimorfismos puntuales (SNPs) o marcadores genéticos asociados a la edad de pubertad en machos. En este trabajo se describen los avances obtenidos por nuestro laboratorio y otros grupos de investigación sobre el estudio de asociación de caracteres reproductivos, principalmente pubertad temprana masculina, con la variabilidad genética obtenida mediante dos tipos de metodologías: i) búsqueda de nuevos SNPs mediante secuenciación directa de ADN en genes candidatos, y ii) asociación genómica, utilizando *microarrays* de SNPs de alta densidad (750K) con la edad de pubertad en animales de la raza Angus.

Progresos importantes fueron observados en características ligadas a la conformación de canal, deposición de grasa subcutánea y musculatura. Sin embargo, los progresos observados en cualidades ligadas a la reproducción de los bovinos, las ganancias tienen sido muy modestas. Las hembras de la raza Nelore (*Bos indicus*) son conocidas por un cierto retardo en su madurez sexual. ¿Pero ese retardo é genético o de naturaleza ambiental, en especial nutricional? Observaciones de decenas de miles de hembras Nelore jóvenes, expuestas a toros entre 12 y 16 meses de edad apuntan que determinados padres tienen fuerte influencia sobre la tasa de preñez de sus hijas. Algunos padres dejan más de 60% de sus hijas preñadas a esa edad, mientras otros dejan ninguna hija embarazada, aun que de los mismos grupos de contemporáneos. Estas evidencias muestran que hay un componente genético importante en la precocidad sexual de hembras de esta raza. Los estudios de la probabilidad de preñez temprana en Nelore revelaran heredabilidad de más de 50%, comprobada por el progreso genético cuando se selecciona para este rasgo. Investigaciones en andamio revelan que la utilización de marcadores de ADN producen importantes incrementos en la exactitud de las predicciones de valores genéticos de los animales. Otras características, que consideren la producción de las vacas en su vida productiva tienen surtido efectos interesantes. Actualmente hay muchas fincas en Brasil con tasas de preñes precoces de más de 50%, resultado de la selección, y también de mejor nutrición y manejo de los rebaños. La selección para precocidad sexual tiene resultados importantes para incremento de productividad.

## SELECCIÓN POR FERTILIDAD Y PRECOCIDAD SEXUAL EN *Bos indicus*

Sterman Ferraz JB<sup>1</sup>, J Pereira Eler<sup>1</sup>, F Marcondes de Rezende<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Universidade de São Paulo, Brasil, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Grupo de Melhoramento Animal e Biotecnologia. <sup>2</sup>Universidade Federal de Uberlândia, Instituto de Genética e Bioquímica, Campus Avançado Patos de Minas, Patos de Minas, MG. Brasil.

e.mail: jbferraz@usp.br

Los programas de mejora animal, en especial los de ganado de carne *Bos indicus*, tienen presentado suceso para las características como ganancia de peso, perímetro escrotal, y algunos rasgos morfológicos.

## BIOINFORMÁTICA PARA EL MEJORAMIENTO DE CULTIVOS

Coordinador:

Caccamo M. The Genome Analysis Centre (TGAC), Norwich Research Park, Norwich NR4 7UH, Reino Unido.

e-mail: mario.caccamo@tgac.ac.uk

Los avances de la última década en tecnologías de secuenciación han abierto nuevos horizontes para la aplicación de genómica en biotecnología y agricultura. El costo de secuenciación continua reduciéndose y la capacidad para generar datos creciendo a un ritmo exponencial permitiendo implementar estudios más ambiciosos. Es hoy posible generar suficiente secuencia para poder catalogar y caracterizar marcadores genéticos para genomas de cultivos reconocidos por las dificultades en la aplicación de métodos basados en datos genómicos. En particular los genomas de los cereales tienen características complejas como el trigo y la caña de azúcar que son poliploides. Otro ejemplo es el genoma de la cebada que aunque es diploide contiene un número elevado de retrotransposones que representan ca. 80% del genoma de 5 gigabases, un caso típico en los cereales. Mapas genéticos de alta calidad constituyen herramientas fundamentales para poder implementar estudios que permitan asociar alelos con fenotipos como resistencia a pestes y patógenos. Esta revolución en la generación de datos sin embargo se ha traducido en un cambio en el paradigma para el análisis de la información. El volumen de datos crece a un ritmo acelerado ejerciendo una continua presión sobre las plataformas de almacenamiento y los algoritmos para manipular y ensamblar las secuencias. En este simposio analizaremos las oportunidades que han surgido recientemente con ejemplos de actuales programas aplicadas a importantes cultivos tales como trigo, maíz y la familia de las Solanaceae que incluye el tomate y la papa. El foco será en las técnicas para procesar los datos y en las limitaciones actuales con la oportunidad de discutir la importancia del desarrollo de estándares en los formatos de archivos para el intercambio de datos, el desarrollo de software abierto (*open-source*), y la implementación de bases de datos que permitan acceso eficiente y efectiva a la información. Finalmente discutiremos también como desarrollar herramientas de visualización para poder representar fielmente grandes volúmenes de datos.

## ENSAMBLADO Y ANOTACIÓN DE GENOMAS DE CEREALES

Caccamo M. The Genome Analysis Centre (TGAC), Norwich Research Park, Norwich NR4 7UH, Reino Unido.

e-mail: mario.caccamo@tgac.ac.uk

Las nuevas tecnologías de secuenciación tienen la capacidad de generar colecciones masivas de datos en poco tiempo y a un bajo costo. La calidad de las secuencias es sin embargo limitada ya que son cortas y presentan en algunos casos errores sistémicos. La posibilidad de generar ensamblados *de novo* con secuencias cortas para genomas de especies eucariotas es todavía un problema sin solución satisfactoria. Alguno de los recientes avances en los algoritmos para ensamblados ofrecen alternativas para poder representar grandes colecciones de datos en la memoria principal de computadoras. En particular estas nuevas técnicas permitieron trabajar con genomas complejos de cultivos como la cebada (diploide 5Gb) o el trigo (hexaploide 17Gb). En el caso del trigo la estrategia actual consiste en secuenciar cada cromosoma independientemente para reducir la complejidad del problema. Este esfuerzo es coordinado por el consorcio internacional para el genoma del trigo (IWGSC, siglas en inglés). Es también posible secuenciar ARN mensajero y de esa forma generar catálogos que revelan información sobre regiones codificantes y actividad de transcripción. Otro uso de secuenciación es la posibilidad de focalizar el esfuerzo en regiones que permitan comparaciones entre individuos de una misma especie. Un ejemplo es el uso de enzimas de restricción para reducir la complejidad del genoma y poder usar marcadores secuenciados en un número de individuos o cultivos para implementar estudios sobre poblaciones.

## BIOINFORMÁTICA Y TECNOLOGÍAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA PARA DETECCIÓN DE EVENTOS TRANSGÉNICOS EN MAÍZ

Sanchez-Flores A. Unidad Universitaria de Apoyo Bioinformático, Universidad Nacional Autónoma de México. México.

e-mail: alexsf@ibt.unam.mx

En los últimas décadas, el tema de los organismos genéticamente modificados (OGMs) se ha convertido en un tema de controversia no solo a

nivel científico sino también a nivel económico y social. El uso de OGMs presenta ventajas y desventajas, pero independientemente de ellas, debe estar bajo la más estricta regulación y seguimiento. Debido a que los cada OGMs esta modificado con un proceso y gen o genes diferentes, es necesario desarrollar metodologías especializadas para evaluar su inocuidad y riesgos. En particular, las plantas genéticamente modificadas se cultivan en varias partes del mundo y representan una cantidad importante del alimento a nivel mundial. En el caso del maíz, aproximadamente un 26% de los cultivos en el mundo son de maíz transgénico o genéticamente modificado (GM). Debido a que la legislación cambia en cada país, la introducción y uso de diferentes tipos de maíz GM no son permitidas o siguen regulaciones específicas. Por lo tanto, es importante desarrollar métodos de detección y evaluación de eventos transgénicos en los cultivos de maíz. Con el uso de las nuevas tecnologías de secuenciación masiva de ADN, es posible diseñar métodos efectivos que nos permitan detectar eventos transgénicos en maíz y su localización en el genoma. Aunado a esto, el desarrollo de herramientas bioinformáticas, que permitan integrar y analizar los datos obtenidos de la secuenciación masiva, es fundamental para evaluar la inocuidad de los OGMs o bien detectar posibles cambios que resulten en efectos nocivos para la salud humana o el ecosistema.

---

#### **THE SUCEST-FUN DATABASE: BIOINFORMATICS RESOURCES FOR SUGARCANE BIOTECHNOLOGY**

Mendes Souza G. Universidade de São Paulo (USP). Brasil.  
e-mail: glmsouza@iq.usp.br

We aim to apply a systems biology approach to the study of sugarcane regulatory networks in the context of its genetic diversity and adaptation to the environment. The integration of biological data from different sources and association between genetic and physiological responses under different conditions can reveal new gene functions and provide knowledge for breeding programs. The SUCEST-FUN Project Database (<http://sucest-fun.org>) is being developed to provide a uniform schema, minimizing heterogeneous data representation. Suitable semantics and query translation techniques are being designed to associate function and biological knowledge to genes. The transcriptome data has been curated, resulting in the generation of

catalogues (Protein Kinases, Protein Phosphatases, Cell Wall and Transcription Factors). To study gene expression we customized a platform representing 16,786 genes. Around 350 experiments and more than 130,000 differentially expressed datapoints have been integrated with metabolic pathways. We also have available physiological measures for more than 30 experiments. Through the analysis of different cultivars, genes associated with sucrose content, yield, lignin, CO<sub>2</sub> and drought have been identified. Currently, tools are being developed to determine signaling and interaction networks in grasses. We also have available sugarcane genome sequencing and ChIP-Seq data (10.8Gb) that is being used to identify gene promoters.

---

#### **POPULATION LEVEL ANALYSIS TO MOVE FROM MASSIVE SEQUENCE DATA SETS TO APPLICATION**

Francis D. The Ohio State University, OARDC, Wooster, OH, USA.

e-mail: francis.77@osu.edu

Translating genome sequence data into applied outcomes in plant genetics often involves linking to crop improvement programs. This presentation will provide an example linked to tomato trait discovery and improvement. To assess the distribution of genetic variation and inform future plant breeding, “next generation” sequence data were generated for transcribed sequences from six tomato varieties and analyzed in a single nucleotide polymorphism (SNP) discovery pipeline. A public SNP array was developed from these analyses using allele frequency data as a principle criterion. To address hypotheses about the distribution of variation, a panel of 410 accessions ranging from land-race and vintage classes to elite parents was assembled. Variation was visualized relative to both genetic maps (units in cM) and physical maps (base pair) as minor allele frequency, loading contribution to principal components, and Fst-outlier as determined by deviation from the expected Fst/He ratio. These analyses revealed regions of the genome that appear to be under selection due to human activity (plant breeding). Some of these regions are expected as they contain known introgressions; others provide unexpected insight into the biology of cultivated populations. Describing and mapping variation in regulatory regions, promoters, also offers a means to identify regions of the genome under selection.



The increasing availability of full genome sequence for multiple accessions and varieties provides a means to mine the promoter space and assess those promoters that may be contributing to diversity within crop plants.



## FARMACOGENÉTICA. AVANCES DE LA GENÓMICA EN LA APLICACIÓN CLÍNICA

Coordinadora:

Moya G. Genos, Genética Pediátrica y Periconcepcional. Pontificia Universidad Católica Argentina, Buenos Aires, Argentina.

e-mail: moya@genos.com.ar

La farmacogenética estudia las bases genéticas de la respuesta a fármacos y sostiene la promesa de un farmacoterapia que sea individualizada en la selección del fármaco y su dosis. La base de la variabilidad interindividual reside en las múltiples variables y combinaciones de la información genética. Los avances en las herramientas moleculares, y en bioinformática, tanto para la estrategia de genes candidatos como para la secuenciación masiva del genoma, y en la asociación de los marcadores moleculares y las manifestaciones clínicas han permitido un amplio desarrollo del área en los últimos años. Las diferentes estrategias utilizadas tienen limitaciones, dificultades y fortalezas. Pero todas deben ser validadas en forma independiente antes de ser aplicadas en la práctica clínica. Para ello, deben ser tenidos en cuenta dos aspectos de su aplicación. Por un lado, su validación analítica y clínica, reproducibles en estudios poblacionales amplios y adecuados, con sensibilidad y especificidad demostrada para la predicción del resultado. Por otro, la adecuada utilidad médica, los médicos que los solicitan deben entender sus implicaciones y limitaciones en la toma de decisiones clínicas, basados en un trabajo interdisciplinario entre farmacólogos clínicos, biólogos moleculares, genetistas clínicos, y especialistas en clínicas médicas, y en bases de datos regionales que permitan validar los resultados, integrarlos con los datos clínicos y estudiar la efectividad clínica de aplicar la FG. Estas estrategias facilitarán la integración del conocimiento FG en la práctica médica.

## INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS DE WARFARINA: UN ACERCAMIENTO A LA MEDICINA TRASLACIONAL

Esperón P. Facultad de Química Depto. de Bioquímica Clínica Universidad de la República

Comisión Honoraria Salud Cardiovascular. Montevideo, Uruguay.

e-mail: pesperon,@fq.edu.uy

Los medicamentos anticoagulantes cumarínicos

constituyen el tratamiento utilizado mundialmente para la prevención de eventos tromboembólicos. Dentro de ellos la warfarina es uno de los anticoagulantes orales más usados en la terapéutica médica. Sin embargo, la dosificación requiere un monitoreo serológico estricto debido a su rango terapéutico estrecho y la potencial gravedad de sus efectos adversos. Las dos variantes genéticas más importantes con implicaciones clínicas son CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3. Los individuos que presenten estas variantes tienen más probabilidades de necesitar dosis más bajas de warfarina, y tienen un mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas en tratamiento con dosis estándar. La warfarina ejerce su efecto farmacológico inhibiendo la regeneración de la  $\gamma$ -glutamil carboxilación por acción sobre la epoxi-vitamina K reductasa (VKORC1) cuyo gen presenta diversos polimorfismos que modulan la dosis diaria requerida. Recientemente se ha visto que el metabolismo de la vitamina K realizado por CYP4F2 presenta un impacto mensurable sobre los requerimientos de dosis estables de warfarina. Realizamos dos estudios: uno retrospectivo y otro prospectivo de modo de analizar la relación dosis/presencia de polimorfismos en estos genes así como la evaluación y utilización de algoritmos que los incluyen lo que asegura un régimen de dosis más ajustado que el puramente empírico. La determinación genotípica cobra cada vez más utilidad clínica como guía médica para la rápida prescripción de las dosis apropiadas de warfarina tendiendo de esa forma a evitar las complicaciones derivadas del manejo incorrecto de este tipo de medicamentos.

## BÚSQUEDA DE MARCADORES PREDICTIVOS DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS EN SUJETOS CON DEPRESIÓN

Fiedler JL. Laboratorio de Neuroplasticidad y Neurogenética. Depto. Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. Chile.

e-mail: jfiedler@ciq.uchile.cl

La depresión es una patología asociada a una disfunción en circuitos neuronales acompañada por una reducción en el factor neurotrófico BDNF asociada al aumento en los niveles de glucocorticoides (GCs), probablemente por una sobreactivación del eje hipotálamo/hipófisis/adrenal (HHA). La activación del eje HHA, promueve la secreción de ACTH la que estimula la secreción

de GCs desde la suprarrenal, esteroides que interactúan con sus receptores (GRs) en el eje HHA, inhibiendo su activación. El aumento del cortisol en sujetos depresivos chilenos podría explicarse por disfunciones en la retroalimentación negativa del eje mediada por variantes del GR. Determinamos que SNPs funcionales descritos en el gen del *GR* (*NR3C1*) no están representados en la población de estudio. Más aún, los sujetos depresivos suprimen la secreción de cortisol con un agonista del GR lo que sugiere una función normal del receptor. En sujetos que responden al antidepresivo, presentan una mayor secreción de ACTH inducida por un agonista del receptor de arginina-vasopresina. A su vez, determinamos que el SNP Val/Met descrito para el gen del *BDNF* es protector para la depresión y que los sujetos Val/Val tienen mayor probabilidad de responder a los antidepresivos y los respondedores presentan un incremento en los niveles de *BDNF* circulantes en las primeras semanas de tratamiento. Estos resultados sugieren que la medición temprana de niveles basales de cortisol, de *BDNF* asociada a polimorfismos genéticos puede constituirse en marcadores de respuesta a antidepresivos.

FONDECYT N°1040937, VID MULT-05/08-2

carcinógenos, metabolismo de hormonas esteroideas y de diferentes agentes quimioterapéuticos. Los genes *GSTT1* y *GSTM1* están ausentes en una gran proporción de la población. El gen *GSTP1* tiene un polimorfismo de nucleótido único que cambia la isoleucina 105 por una valina y reduce la actividad catalítica y la termoestabilidad de la enzima. La delección homocigota de los genes *GSTT1* y *GSTM1* y la variante *GSTP1* 105Val provocan una disminución de la capacidad metabolizadora del organismo. Encontramos que estos polimorfismos aumentan el riesgo a presentar una recaída y con una menor sobrevida libre de recaída en ambas patologías, sin embargo la diferencia fue significativa solo en los pacientes con cáncer de próstata. La genotipificación de los pacientes podría convertirse en una herramienta hacia la medicina personalizada.

---

### **LOS POLIMORFISMOS DE LAS GLUTATIÓN-S-TRANSFERASAS (GST) COMO MARCADORES DE RECAÍDAS EN CÁNCER DE PRÓSTATA Y LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.**

Cotignola J. Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. IQUIBICEN, CONICET. Argentina.

[jcotignola@qb.fcen.uba.ar](mailto:jcotignola@qb.fcen.uba.ar)

Los polimorfismos genéticos son cambios en la secuencia del ADN para los cuales las diferentes variantes, llamadas alelos, tienen una alta frecuencia en la población. Los polimorfismos genéticos ocurren naturalmente y están dispersos por todo el genoma de un organismo. Estas variaciones pueden causar pequeñas modificaciones de ciertas proteínas en condiciones de salud. Sin embargo, frente a una situación patológica como la presencia de un tumor, estas pequeñas alteraciones podrían tener una gran significancia clínica. Por lo tanto, los polimorfismos son de particular interés dentro del ambiente médico y científico. Las Glutati6n-S-Transferasas (GSTs) son enzimas metabolizantes de fase 2 involucradas en la detoxificaci6n de especies reactivas del ox6geno,



**BAG**  
Journal of  
Basic & Applied Genetics

---

# TALLERES

---

