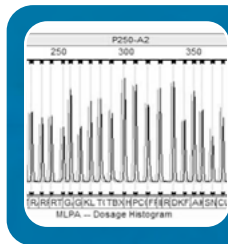




BAG
Journal of
Basic & Applied Genetics

COMUNICACIONES LIBRES



GMED

GENÉTICA MÉDICA

GMED 1

ESTUDO MOLECULAR DOS COMPONENTES DA VIA HGF/MET EM INSULINOMAS

Murat CB, MAHZ Fortes, D Giannella-Neto, MLC Corrêa-Giannella, RR Giorgi. Laboratório de Endocrinologia Celular e Molecular (LIM-25) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

e-mail: cahuebm@gmail.com

Insulinomas são tumores neuroendócrinos pancreáticos raros caracterizados clinicamente por um quadro de hiperinsulinemia e hipoglicemia. O diagnóstico maligno torna-se difícil através das características morfológicas e imuno-histoquímicas; apenas o fenótipo invasivo e a presença de metástase são as formas confiáveis para o diagnóstico diferencial entre tumores malignos e benignos. Ainda mais, os aspectos moleculares envolvidos no desenvolvimento e progressão tumoral não estão bem esclarecidos. Este estudo teve por objetivo avaliar a expressão do mRNA dos componentes da via HGF/MET: o ligante HGF, seu receptor c-MET, as proteínas ativadoras do HGF (HGFA e matriptase) e suas proteínas inibidoras (HAI-1 e HAI-2). A expressão gênica foi investigada por RT-qPCR em 27 amostras de insulinomas (15 tumores benignos, seis benignos intermediários, três carcinomas e três metástases). Os resultados demonstram o aumento da expressão dos genes *HGF* e *MET* e a baixa expressão de *HAI-1* nos insulinomas malignos e metástases quando comparados aos benignos em estágio inicial. Foi observada também a correlação positiva entre os níveis de mRNA dos genes *HGF* e *MET* e os índices Ki-67 e mitose, bem como a correlação inversa do gene *HAI-1* em relação ao *HGF* e índice mitótico. Nenhuma amostra apresentou expressão detectável do mRNA do *HGFA*. Portanto, este estudo demonstra a hiper-regulação dos genes *HGF* e *MET* e a hiporregulação de *HAI-1* em insulinomas malignos, o que implica estes genes como potenciais marcadores moleculares na diferenciação maligna dos insulinomas, bem como possíveis alvos terapêuticos.

GMED 2

HALLAZGO CLÍNICO DE HIPOTIROIDISMO EN UNA MUESTRA DE 50 PACIENTES CON SÍNDROME DE WILLIAMS BEUREN

Mercado G¹, M Gutierrez², IL Valencia¹. ¹ Centro Nacional de Genética Médica, A.N.L.I.S. "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos

Aires, Argentina, ²Servicio de Genética, Hospital de Niños "Pedro de Elizalde", Buenos Aires, Argentina.

e-mail: gnmercado2@yahoo.com

El SWB OMIM (194050) es una enfermedad genética poco frecuente, cuya incidencia es de 1 cada 7.500 RN, es un cuadro multisistémico, presenta rasgos clínicos característicos faciales, baja talla, anomalías cardíacas, comportamiento llamativo, retraso mental leve con importante déficit visoespacial y notorias habilidades verbales. La región crítica de delección abarca un segmento de 1,5-1,8 Mb en 7q11.23, contiene unos 26 genes, incluido el gen de la elastina. Realizamos un trabajo retrospectivo evaluando 50 pacientes; examen físico, confirmación citogenética-molecular de la delección y evaluación cognitiva- emocional. Durante el 2008 al 2011; presentaron delección confirmada por FISH, sin anomalías cromosómicas en el cariotipo 50/50, la edad diagnóstica fue entre 3 y 5 años; 39.3% presentó cardiopatía congénita aislada, estenosis aórtica supra-avalvular y estenosis pulmonar periférica, el resto cardiopatías mixtas; 7/50 microcefalia; 16/50 hernias; 10/50 malformaciones del sistema urinario; 5/16 neuroimágenes patológicas; 4/50 con iris estrellado; 3/48 hipercalcemia transitorias; 11/50 hipotiroidismo y 9/9 graves alteraciones visoespaciales. A partir de estos estudios, destacamos la importancia del seguimiento y control clínico de estos pacientes principalmente por la detección temprana del hipotiroidismo, patología asociada que en la última década aumentó su incidencia del 2% al 37.5% según la literatura.

GMED 3

INSENSIBILIDAD COMPLETA A LOS ANDRÓGENOS Y MICROTIA EN 1 INTEGRANTE DE UNA FAMILIA CON 9 MUJERES XY

Herreros MB, N Monjagata, E Torres, S Rodriguez, E Estigarribia, S Fernandez. Departamento de Genética-Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud-IICS- Universidad Nacional de Asunción-UNA.

e-mail: maranp-4@hotmail.com

La insensibilidad completa a los andrógenos (CAIS) es un desorden genético raro ligado al cromosoma X, caracterizado por un fenotipo femenino y genotipo masculino. Los derivados Mullerianos están ausentes o son rudimentarios y los testículos no descendidos.

La microtia, es una malformación de la aurícula, caracterizada por la presencia de una aurícula pequeña y dismórfica, usualmente acompañada de un conducto auditivo externo estrecho, cerrado o ausente. Puede ocurrir en forma aislada o como parte de un síndrome y es más común en varones. En algunos casos es de causa genética y se trasmite de una forma no ligada al X. Se reporta el caso de una paciente de 26 años de edad, que consulta por amenorrea primaria y microtia unilateral, con el conducto auditivo externo cerrado. Su hábito es femenino, los genitales externos femeninos, con escaso desarrollo de mamas y escaso vello pubiano y axilar. Cariotipo: 46, XY. Ella forma parte de una familia con nueve integrantes con fenotipo femenino y cariotipo masculino. La presencia de CAIS con Microtia es una situación muy rara, de la cual encontramos un solo reporte en la literatura. Es de gran importancia realizar el diagnóstico certero de estos casos, para proceder al asesoramiento genético familiar y poder hacer diagnósticos precoces en los próximos probables casos familiares.

GMED 4

45,X/46XY.SÍNDROME DE TURNER. REPORTE DE CASO

Monjagata N, E Torres, S Rodriguez, MB Herreros, S Fernandez, E Estigarribia. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud.

e-mail: normonjagata@hotmail.com

El Síndrome de Turner, es una enfermedad cromosómica descrita por primera vez por el Dr. Henry Turner en 1983. Clínicamente se manifiesta por estatura baja, cuello alargado, cubitus valgo e infantilismo sexual. Tiene una prevalencia de 1 en 1800 a 5000 recién nacidos vivos femeninos y se caracteriza por la ausencia total o parcial del segundo cromosoma X. Actualmente se reconocen variedades en de presentación citogenética, siendo la más común la monosomía del cromosoma X (Cariotipo 45,X) Menos frecuentes son los mosaicismos, entre los que se incluyen cromosomas marcadores que corresponderían a fragmentos o a la totalidad de un cromosoma Y; la presencia de este cromosoma le confiere al paciente características fenotípicas y genotípicas masculinas. Se reporta el caso de una niña de 14 años de edad que presentó un cariotipo en mosaico 45,X/46,XY, con fenotipo de Síndrome Turner. Madre de 32 años, padre de 32 años, no consanguíneo. Acude a la consulta por ausencia de vello axilar y pubiano y no desarrollo

de mamas. La paciente nace con genitales ambiguos, labios abiertos, en bolsa derecha testículo atrofiado; el testículo izquierdo en pelvis que fueron extirpado a los 6 meses de vida. Se realiza una revisión de la literatura y se propone el asesoramiento genético adecuado de la paciente con este cariotipo.

GMED 5

MODULADORES GENÉTICOS E BIOQUÍMICOS DA RESPOSTA TERAPÊUTICA DA HIDROXIUREA NA ANEMIA FALCIFORME

Silva DGH^{1,2}, E Belini-Junior¹, GCS Carrocini¹, LS Torres¹, O Ricci-Junior³, CLC Lobo⁴, CR Bonini-Domingos¹, EA Almeida².

¹Universidade Estadual Paulista - UNESP, Departamento de Biologia, Laboratório de Hemoglobinas e Genética das Doenças Hematológicas, São Paulo, Brasil, ²Universidade Estadual Paulista - UNESP, Departamento de Biologia, Laboratório de Biomarcadores de Contaminação Ambiental, São Paulo, Brasil, ³Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, Departamento de Medicina, São Paulo, Brasil, ⁴Instituto Estadual de Hematologia "Arthur de Siqueira Cavalcanti"-HEMORIO, Rio de Janeiro, Brasil.

e-mail: dangrunig@gmail.com

Este estudo avaliou os efeitos dos haplótipos β^S e dos níveis de hemoglobina Fetal (Hb F) sobre marcadores do estresse oxidativo e sua relação com uso de hidroxiurea (HU) em pacientes com anemia falciforme (AF). Os grupos estudados foram compostos por 13 pacientes com AF sob uso de HU e 15 não tratados com HU. A identificação dos haplótipos β^S foi feita por meio de PCR-RFLP e a análise dos parâmetros bioquímicos, por meio de métodos espectrofotométricos [peroxidação lipídica (TBARS) e capacidade antioxidante total (TEAC) e atividade das enzimas catalase e GST) e cromatográficos (níveis de glutatona plasmática). Dentre os haplótipos encontrados, o Bantu apresentou a maior frequência (48,2%), seguido pelo haplótipo Benin (32,1%). Também foi observada a presença do haplótipo Camarões (1,8%), raro na população brasileira, e de haplótipos atípicos (19,7%). O efeito protetor da Hb F foi confirmado em pacientes com AF, pois o aumento de sua concentração culminou na diminuição de 41,3% dos níveis de TBARS ($r=-0.74$, $p=0.01$). Os demais parâmetros bioquímicos avaliados não apresentaram expressão diferencial dentre os haplótipos identificados. A presença do haplótipo Bantu relacionou-se com os maiores níveis de TBARS, porém conferiu aumento dos níveis de Hb F em 52,6% ($p=0,030$), quando comparados com dos pacientes com o mesmo perfil

molecular não tratados com HU. Os pacientes com haplótipo Bantu mostraram o pior quadro oxidativo, porém apresentaram melhor resposta terapêutica ao uso HU. O efeito farmacológico da HU apresentou resposta “haplótipo-dependente”.

GMED 6

TRISOMÍA PARCIAL 20Q. DIAGNÓSTICO PRENATAL Y DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA DEL RECIÉN NACIDO

Quaglio P¹, I Aranda², S Carbognani¹, A Quaglio¹, H Quaglio¹.

¹Centro del Litoral Genética Médica, ²CEDIG Centro de Diagnóstico Genético.

e-mail: quagliopatria@igl-genetica.com.ar

Introducción: Reportamos un caso de Trisomía 20q parcial, resultado de una inversión pericéntrica de origen materno, diagnosticado prenatalmente por biopsia de vellosidades coriales y amniocentesis. Realizamos descripción fenotípica del recién nacido. **Materiales y Métodos:** Primigesta joven que consulta por embarazo de 23 semanas de edad gestacional con anomalías fetales ecográficas: higroma quístico y ectasia renal bilateral. Se realiza biopsia de vellosidades coriales, amniocentesis y cariotipos parentales, demostrándose un cariotipo materno 46,XX,inv(20)(p13-q12) y un cariotipo fetal 46,XX,-20+rec(20)dupq(q12-qter), interpretándose como un recombinante producto de una inversión pericéntrica de origen materno. **Resultado:** Recién nacida prematura con frente pequeña, puente nasal ancho, nariz bulbosa, pabellones auriculares de implantación baja con helix displásicos, cuello corto, manos y dedos anchos. Cardiopatía congénita compleja y dilatación pielocalicial bilateral que fallece pocos días luego del nacimiento. Fenotipo compatible con Trisomía parcial 20q. **Conclusión:** Según la bibliografía consultada, nuestra paciente es uno de los pocos casos descriptos en la literatura que se realizó diagnóstico prenatal por biopsia de Vellosidades Coriales y Amniocentesis.

GMED 7

GASTROSQUISIS Y MADRE ADOLESCENTE

Campaña H¹, ML Ermini², MS Pawluk¹, M Rittler³, JA Gili³, FA Poletta³, SC Scala¹, EG Villalba¹, JS López Camelo^{1,3}. ¹Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE), La Plata, Argentina, ²Hospital Italiano, La Plata, Argentina, ³Dirección de Investigación, CEMIC, Buenos Aires.

e-mail: hcampa@imbice.org.ar

La gastrosquisis (GQ) es un defecto de la pared

abdominal de etiopatogenia desconocida. Sus características más llamativas son un aumento de la frecuencia a través del tiempo y su asociación con edad materna muy joven. **Objetivo:** Identificar características epidemiológicas en madres adolescentes (MA) que han tenido hijos con GQ con respecto a MA de RN con otros defectos. **Material:** Fueron incluidos RN con edad materna menor de 20 años, obtenidos de 3.390.212 nacimientos en 163 maternidades del Eclamc, durante el período 1982-2010. La muestra consistió en 21.992 RN controles y 2.323 RN con una de 6 anomalías aisladas seleccionadas (GQ, onfalocelo, espina bífida, hidrocefalia, labio leporino c/s paladar hendido y síndrome de Down) obtenidos de 664.777 RN de MA. **Métodos:** Se calcularon las tendencias seculares, se identificaron regiones con alta frecuencia de RN con GQ y se compararon 29 factores de riesgo entre las anomalías. **Resultados:** Se observó un aumento significativo de la tendencia secular de GQ e hidrocefalia, mientras que los demás defectos se mantuvieron estables. Una alta frecuencia de GQ fue identificada en tres regiones: Río de Janeiro y este de Minas Gerais-Sao Paulo en Brasil y Caldas-Cundinamarca en Colombia. Las MA de RN con GQ presentaron mayor frecuencia de pérdidas fetales previas, prematuros, bajo peso, etnia afroamericana y consumo de medicamentos, alcohol y tabaco con relación a los otros defectos seleccionados. **Conclusiones:** Las MA de RN con GQ presentan características epidemiológicas diferentes a las MA de los otros defectos seleccionados.

GMED 8

IMPACTO DE LA CONDICIÓN SOCIOECONÓMICA ADVERSA SOBRE DEFECTOS DEL DESARROLLO EN ARGENTINA

Pawluk MS¹, H Campaña¹, SC Scala¹, E Villalba¹, JS López Camelo^{1,2}. ¹Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE), La Plata, Argentina, ²Dirección de Investigación, CEMIC, Buenos Aires.

e-mail: mpawluk@imbice.org.ar

Objetivo: Evaluar el impacto de las condiciones sociales adversas (CSA) en dos niveles jerárquicos para 28 defectos del desarrollo: a nivel regional y a nivel individual. **Material:** La muestra consistió en 18.431 recién nacidos (5087 casos y 13.344 controles sanos), seleccionada de la base de datos del ECLAMC, la que fue obtenida de 546.129 nacimientos, ocurridos en 39 hospitales de 25

municipios de Argentina, durante el periodo 1992-2001. Métodos: Identificación de agregados geográficos según NBI (AG). Creación de un Índice de Nivel Socioeconómico Individual (INSI) utilizando variables latentes (Lisrel). Análisis de frecuencia y su tendencia en cada AG (regresión de Poisson). Evaluación del impacto de las CSA en la ocurrencia de los defectos del desarrollo seleccionados por su mayor frecuencia en AG desfavorable, tanto a nivel regional como individual, bajo un enfoque caso-control (regresión logística). Resultados: A nivel regional (AG), en el agregado desfavorable se observó una tendencia en aumento de las anomalías: labio leporino c/s paladar hendido (LL/PH), agenesia pectoral y bajo peso al nacimiento. Sólo se observó en el defecto LL/PH un aumento del riesgo a medida que disminuyó el nivel socioeconómico individual (INSI). Mientras que en los tres defectos el riesgo aumentó al tener las dos condiciones desfavorables (AG más INSI). Conclusión: Labio leporino, agenesia pectoral y bajo peso al nacimiento presentan un riesgo incrementado frente a la exposición de las dos condiciones desfavorables en forma conjunta.

GMED 9

MORTALIDAD INFANTIL NEONATAL Y POS NEONATAL POR MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN ARGENTINA (1998-2009)

Bronberg RA¹, EL Alfaro², J Gili³, JE Dipierri². ¹Área de Genética Médica y Poblacional, Hospital General de Agudos Ramos Mejía, Ciudad de Buenos Aires, ²Instituto de Biología de la Altura, S. S. de Jujuy, ³Laboratorio de Epidemiología Genética, CEMIC, Ciudad de Buenos Aires.
e-mail: rabronberg@intramed.net

En este trabajo se analiza la tendencia secular de los componentes neonatal y postneonatal de la mortalidad infantil por malformaciones congénitas en la Argentina. Se trata de un estudio ecológico que recurre a fuentes de datos provenientes de los certificados de recién nacidos vivos y de defunción en menores de 1 año de edad del periodo 1998-2009 (Ministerio de Salud). Se calculó para Argentina, las 5 regiones geográficas (NOA, NEA, Centro, Cuyo y Patagonia) y CABA, la Tasa de Mortalidad Infantil por Malformaciones Congénitas (TMIMC) neonatal y postneonatal, la tendencia secular y la variación del riesgo entre los subperiodos 1998-2001 y 2006-2009 mediante regresión de Poisson. La tendencia secular de la TMIMC neonatal y posneonatal en Argentina en todo el periodo es negativa y

estadísticamente significativa. Considerando el periodo 2006-2009 con respecto al periodo 1998-2001 se observó una reducción significativa de la TMIMC neonatal y posneonatal del 12 y 19% respectivamente. A nivel regional para todo el periodo se observó una tendencia secular negativa significativa de la TMIMC neonatal y posneonatal en NOA y Centro, neonatal en NEA y Cuyo y posneonatal en CABA. Los resultados indicarían que en Argentina la reducción de la mortalidad infantil por malformaciones congénitas obedecería fundamentalmente a la disminución del componente postneonatal, debido probablemente a la erradicación de las causas exógenas asociadas. La heterogeneidad interregional del comportamiento de las TMIMC neonatal y postneonatal reflejaría desigualdades sanitarias y socioeconómicas existentes.

GMED 10

ASOCIACION ARGENTINA DE SÍNDROME DE CORNELIA DE LANGE. AVANCES Y PROYECTOS

Quaglio A¹, R Valdez², P Quaglio¹. ¹Centro del Litoral Genética Médica (Rosario, Santa Fe, Argentina), ²Hospital Militar Central (Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina).
e-mail: alquaglio@yahoo.com.ar

Introducción: El Síndrome de Cornelia de Lange es una patología genética, multisistémica, caracterizado clínicamente por baja talla proporcional, retraso mental, características faciales típicas, hirsutismo y variabilidad de malformaciones mayores y menores. Material y Métodos: La Asociación Argentina de Síndrome de Cornelia de Lange esta formada actualmente por 40 familias. Los objetivos son proporcionar el marco institucional que permita mejorar el manejo de patologías asociadas, inserción social, asistencia y apoyo a las familias y mejoramiento de calidad de vida. Durante el año 2011 se designó a un médico genetista como referente. Se realizó la primera reunión de familias y la asistencia a la Conferencia Mundial en Dinamarca designando Argentina como próxima sede en el año 2013. Conclusión: El Síndrome de Cornelia de Lange es una patología con heterogeneidad genética y clínica. Las familias argentinas se asociaron para ser escuchados y ofrecer a sus hijos una mejor calidad de vida. Los médicos genetistas debemos apoyarlos y brindarles asesoramiento desde nuestra experiencia, invitando a todos los interesados a sumarse.

GMED 11

PREVALENCIA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS DURANTE UN AÑO EN UNA MATERNIDAD PÚBLICA DE SALTA

Vilte MP^{1,2}, MD Ruiz², A Cazón², C Barbaran², M Del Barco².
¹Hospital "Dr Arturo Oñativia", ²Hospital Publico Materno Infantil.
 e-mail: paolavilte@yahoo.com

Introducción: Las malformaciones congénitas (AC) constituyen el 1-3% de los nacimientos y es la 2° causa de mortalidad infantil en la Argentina. Desde 2009 se registran las anomalías congénitas mayores, aisladas y múltiples (2 o más malformaciones que no pueden atribuirse a síndrome, secuencia o asociación y se encuentran en distintos sistemas o regiones corporales) con inclusión del S. de Down (SD). Nuestra institución adhirió al RENAC (Registro Nacional de Anomalías Congénitas) desde octubre del 2010. **Objetivos:** Conocer la prevalencia de las AC, los diferentes tipos y frecuencias, y la incidencia del SD en los nacimientos institucionales. **Material y métodos:** Estudio epidemiológico con diseño descriptivo y transversal. Con protocolos del RENAC se registraron desde octubre del 2010 a septiembre del 2011 todas las AC y los bebés con SD en la sala de partos y diferentes sectores de la Unidad de Neonatología. **Resultados:** sobre 8512 RN vivos y muertos se describieron 142 RN malformados, de los cuales se excluyó un caso con anomalía menor. De las 141 malformaciones restantes 110 pacientes (78%) tuvieron AC mayores aisladas y 31(21%) AC múltiples. Se estableció la prevalencia por 10.000 RN, el orden de frecuencia fue 31 (36‰) casos de cardiopatías, de las cuales 21 fueron aisladas y 10 asociadas; 17 casos (19,9‰) de fisuras de labio y paladar de las cuales 14 eran aisladas y 3 asociadas. Síndrome de Down 24 casos (28,2‰). **Conclusión:** La prevalencia de RN con anomalías congénitas es del 1,66% en este periodo (Intervalo de confianza 1,39-1,95) y la del SD de 2,8‰

GMED 12

ANÁLISIS DE SUSCEPTIBILIDAD Y FACTORES ASOCIADOS A FISURAS ORALES EN REGIONES DE ALTA FRECUENCIA EN LATINOAMERICA

Gili JA¹, FA Poletta¹, B Comas¹, L Gimenez¹, JS López Camelo^{1,2}.
¹Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas-ECLAMC en Centro de Educación Médica e

Investigaciones Clínicas-CEMIC, BsAs, ARG, ²ECLAMC en Instituto Multidisciplinario de Biología Celular-IMBICE, La Plata, ARG.

e-mail: jagili79@gmail.com

Un agregado de geográfico de malformaciones congénitas, es un exceso de casos de defecto específico en una región específica. **Objetivos:** Estimar la susceptibilidad (S) genética-ambiental y los factores de riesgo asociados a fisuras orales (FO) en agregados geográficos de alta frecuencia. **Métodos:** La muestra incluye 5308 casos con FO, ocurridos en 5.073.011 nacidos vivos de más de 500gr de 233 hospitales de 10 países sudamericanos, durante el periodo 1982-2011 en la red ECLAMC. Para los agregados se implementa el método *spatial scan statistic* de Kulldorf. Se calculó la susceptibilidad de cada agregado geográfico y de un perfil de factores sociodemográficos dentro de cada *cluster*. La susceptibilidad se calculó con el método de Khoury, y se calculó el exceso de casos FO para determinados perfiles. **Resultados:** Se detectaron 5 regiones de alta frecuencia para FO. Región 1: comprendida por hospitales de Bolivia y Norte de Chile. Región 2: Hospitales de Ecuador. Región 3: Belo Horizonte, Brasil. Región 4: Campinas, Brasil. Región 5: Tucumán y NOA, Argentina. Región 6: Patagonia, Chile-Argentina. **Conclusiones:** Este abordaje podría ayudar a identificar factores genéticos y/o ambientales presentes en las poblaciones que en riesgo que componen el agregado geográfico.

GMED 13

SEQUENCING OF EXON 1 OF THE FOXO3 GENE IN PATIENTS WITH MYELODYSPLASTIC SYNDROME

Freitas PC¹, O Ricci Jr², ML Nogueira³, AC Fett-Conte⁴.
¹Departamento de Biología, Universidade Estadual Paulista, UNESP/IBILCE, S. J. Rio Preto, SP, Brasil, ²Departamento de Medicina III, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP, S. J. do Rio Preto, SP, Brasil, ³Departamento Doenças Dermatológicas, Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP, S. J. do Rio Preto, SP, Brasi, ⁴Departamento de Biología Molecular, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP/FUNFARME, S. J. do Rio Preto, SP, Brasil.
 e-mail: paulacuri.bio@gmail.com

Myelodysplastic syndrome (MDS) comprise a group of heterogeneous clonal hematopoietic cell disorders characterized by ineffective hematopoiesis,

peripheral-blood cytopenia, hypercellular bone marrow (BM) and increased risk of transformation to acute myeloid leukemia. They are classified in 8 categories by the WHO. The annual incidence is estimated at about 2-12 cases per 100,000 individuals in the general population and up to 50 cases per 100,000 in over 60-year-old individuals. Some genes are also associated to the etiology and prognosis of MDS. Although not previously studied in MDS, a tumor suppressor, the *FOXO3*, is one of the most commonly expressed genes in normal hematopoietic tissue. Changes in this gene may therefore result in abnormal hematopoiesis; mutations in exon 1 have already been associated with other types of cancer. The aim of this study was to investigate mutations in exon 1 of the *FOXO3* gene in BM cells from patients diagnosed with some type of MDS. The DNA was extracted from BM, amplification was achieved by PCR and direct sequencing was performed. No mutations were detected in exon 1, but the 159C>T polymorphism was detected in 10 (41.7%) of 24 patients and in 7 (29.2%) of 24 healthy controls (statistically non-significant). Mutations in exon 1 of *FOXO3* and the 159C>T polymorphism do not appear to be associated with MDS. The latter even appears to be a common finding in the general population. However, the frequency of this polymorphism requires further investigations in other groups of patients before excluding any possible relationship with MDS.

GMED 14

SÍNDROME DE GENES CONTIGUOS RESULTADO DE DELECCIÓN DISTAL A Xp22.3

del Rey G¹, S Gottlieb¹, S Copelli², C Barreiro³, R Coco⁴. ¹CEDIE-CONICET, Centro de Investigaciones Endocrinológicas. División de Endocrinología. Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez., ²Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad CAECE., ³Servicio de Genética, Hospital de Pediatría Prof Dr "JP Garrahan.", ⁴Instituto de Medicina Reproductiva, Fecunditas. Buenos Aires. Argentina.
e-mail: graciadelrey@cedie.org.ar

Delección de genes adyacentes a Xp22.2-Xpter por translocación Xp;Yq es causa de síndrome de genes contiguos en varones. El fenotipo afectado depende de la extensión de la delección Xp22 presentando manifestaciones clínicas asociadas como dismorfias faciales, talla baja, síndrome Kallmann, ictiosis y retardo mental. Las t(Xp;Yq) son anomalías raras resultado de recombinación meiótica aberrante.

Mujeres portadoras son normales excepto talla baja y fértiles. Presentamos un paciente de 17,04 años de edad quien consultó a 1,07 años por micropene y criptorquidia bilateral, portador de t(Xp;Yq) de origen materno. Primera gesta de padres sanos no emparentados, segunda pareja de la madre. Con la primera tuvo dos AE y una niña normal. La 1ra consulta: Talla(-1.97SDS); Peso(-1.34SDS); PC(-1.58SDS). Facies peculiar, cuello corto, mamilas separadas, ictiosis parcial. Requirió orquidopexia bilateral. En el seguimiento evaluación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal confirmó hipogonadismo hipogonadotrófico. A 17,04 años presentó caracteres sexuales secundarios, testículos atróficos y trastornos del sueño. Dishabilidad intelectual. Estudios de cariotipo del propósito: 46,Y,der(X)t(X;Y)(p22.3;q11.2)mat.ish der(X)(Xpter-;Yqter+) presentando nulisomía Xp22.3-Xpter y duplicación Yqh. Madre: 46,X,der(X)t(X;Y)(p22.3;q11.2) dando monosomía Xp22.3-Xpter y presencia Yqh, evidenciada por BC y análisis molecular del Y. Si bien la correlación genotipo-fenotipo para genes delecionados es compleja, inferimos que los signos clínicos del paciente resultan de delección de genes contiguos distal a Xp22.

GMED 15

COPY NUMBER VARIATIONS (CNV) IN EXONS 4 AND 5 OF THE NRXN1 GENE IN INDIVIDUALS WITH AUTISTIC SPECTRUM DISORDERS (ASD)

Bossolani-Martins AL¹, PP Nascimento¹, GT Giunco², DBA Rosan³, MR Passos-Bueno⁴, AC Fett-Conte³. ¹Departamento de Biología, Universidade Estadual Paulista, UNESP/IBILCE, S. J. Rio Preto-São Paulo, ²FIPA, Catanduva-São Paulo, Brasil, ³FAMERP/FUNFARME, São José do Rio Preto-São Paulo, Brasil, ⁴USP, São Paulo-São Paulo, Brasil.
e-mail: patyppn.bio@gmail.com

Autistic Spectrum Disorders (ASD) are a group of neuropsychiatric disorders characterized by impairment in communication skills and social interaction, behavior marked by repetition, stereotypes and very limited interests. The etiology is complex and heterogeneous with a strong genetic component. The genes associated with predisposition include synaptic genes in the temporal association cortex such as NRXN1 involved in neurotransmission. This paper describes a patient with infantile autism identified in an initial genetic study of 25 patients with idiopathic ASD, who

presented a change in copy number variations (CNV) in exons 4 and 5 of the *NRXNI* gene. Family members were interviewed and the family history was investigated including pregnancies. Additionally, karyotyping by GTG banding, a molecular biology investigation of *FMRI* gene mutations and an evaluation of CNV in the *NRXNI* gene by Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) using the P379 commercial kit (MRC, Holland) were carried out. The karyotyping and results of *FMRI* gene mutation testing were normal, but the individual had microdeletions in exons 4 and 5 of the *NRXNI* gene. CNVs in synaptic genes, such as those found in this study, have been associated with susceptibility for ASD. About 1% of patients present this genomic change, independent of exome studies. As CNVs in synaptic genes are possibly involved in the autism phenotype, this region deserves further investigation.

GMED 16

ASSOCIAÇÃO DA GRAVIDADE DA DOENÇA FALCIFORME COM O POLIMORFISMO C677T NO GENE DA METILENOTETRAHIDROFOLATO REDUTASE

Belini-Junior E¹, DGH Silva¹, JV Okumura¹, LS Torres¹, CLC Lobo², AMM Queiroz², EA Almeida¹, CR Bonini Domingos¹. ¹UNESP/LHGDH—Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto/SP, ²HEMORIO-Rio de Janeiro/RJ.
e-mail: belini.jnr@gmail.com

A doença falciforme (DF) é caracterizada por alto grau de variabilidade fenotípica dependente de fatores genéticos e ambientais. Para agrupar variáveis que influenciam na gravidade da DF e correlacionar com os polimorfismos genéticos vários modelos estatísticos têm sido elaborados. O objetivo deste trabalho foi agrupar os pacientes de acordo com a gravidade da doença (leve, moderado e grave) e avaliar a influência do SNP C677T da enzima tetrahydrofolato redutase (MTFHR) no fenótipo dos doentes. As 60 amostras, dos pacientes provenientes do HEMORIO/RJ, foram submetidas à técnica de PCR-RFLP para o diagnóstico da DF e da detecção do SNP C677T. A gravidade da DF foi obtida por meio da calculadora de gravidade (disponível em <http://bu.edu/sicklecell/projects>) e a classificação da doença, de acordo com o risco de morte, foi: GRAVE (valores ≥ 0.6 de até 40 anos e > 0.8 acima de 40 anos), MODERADO (valores entre > 0.4 a < 0.5) e LEVE (valores ≤ 0.4). A frequência

do alelo mutante para o polimorfismo C677T dentro do grupo LEVE, MODERADO e GRAVE foi 7.14%, 22.2% e 34.84%, respectivamente. Realizamos a diferença de frequência entre os três grupos e verificamos que o grupo grave apresentou maior frequência, seguido pelo grupo moderado e por último o leve ($p < 0.0001$). A calculadora de gravidade para a DF foi útil e demonstrou que a presença do SNP C677T teve associação com o fenótipo grave, portanto essa ferramenta poderá ser útil para estudos de associações fenótipo - genótipo em genes candidatos, prognósticos e explorar opções terapêuticas em doenças complexas como a DF.

GMED 17

RECURRENCIA FAMILIAR EN PREMATUROS: FACTORES DE RIESGO AMBIENTALES Y CARACTERÍSTICAS PERINATALES ASOCIADAS

Giménez LG^{1,2}, HB Krupitzki², EG Gadow², JA Gili^{1,2}, B Comas^{1,2}, VR Cosentino^{1,2}, C Saleme³, JC Murray⁴, JS Lopez Camelo^{1,2,5,6}. ¹ECLAMC, ²Dirección de Investigación, CEMIC, ³Maternidad Nuestra Señora de la Merced, Tucumán, ⁴Department of Pediatrics, University of Iowa, ⁵IMBICE, ⁶INAGEMP, Instituto Oswaldo Cruz.
e-mail: gimenezlucasgabriel@gmail.com

La etiología del parto prematuro (PTB) es compleja y heterogénea, e involucra factores genéticos y/o ambientales. Antecedentes genéticos maternos y/o fetales, contribuyen al PTB, esto se ha evidenciado por estudios familiares, de heredabilidad en gemelos, cruces generacionales, análisis de hermandades, disparidades raciales y estudios de asociación genéticos caso-control. El objetivo es evaluar el impacto de agregación genética en las características ambientales, sociodemográficas y clínicas según grado de recurrencia familiar. Se realizó un estudio retrospectivo en la maternidad “Nuestra Señora de la Merced”, Tucumán, Argentina. Se examinaron 348 prematuros, no-malformados, nacidos de mujeres multíparas. Se aplicó un score a la historia familiar descrito por Khoury, y las familias fueron clasificadas en: baja, media, o alta agregación genética. Las familias de baja agregación mostraron una mayor frecuencia de infecciones maternas del tracto urinario, antecedentes maternos de abortos espontáneos previos y un mayor número de parejas con tiempo de cohabitación < 1 año. Las familias con un alto nivel de agregación tuvieron una frecuencia significativamente mayor de complicaciones durante el embarazo, tales como diabetes,

hipertensión y trastornos inmunológicos. Las historias reproductivas fueron diferentes entre los grupos con diferente carga genética, sugiriendo una respuesta diferencial basados en la susceptibilidad genética-ambiental y la activación de diferentes vías fisiopatológicas que intervienen en la determinación de la edad gestacional del embarazo en cada mujer.

cluster estadísticamente significativo. El análisis CUSUM no mostró aumento significativo para otras AC. Conclusión: La prevalencia fue mayor a la observada en otros registros. No puede descartarse que ésta sea la frecuencia histórica en nuestro país por no existir un registro amplio y un monitoreo sistemático de casos previos.

GMED 18

REGISTRO NACIONAL DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS (RENAC): ABORDAJE DE UNA ALARMA POR AUMENTO DE LA PREVALENCIA DE SIRENOMELIA

Groisman B¹, M Viltz², AM Tocci³, A Puss Barraza⁴, I Camacho⁵, C Saleme⁶, D Rottenberg⁷, MC Arbones⁸, MR Córdoba⁹, J Gili¹⁰.

¹Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), Ministerio de Salud, ²Hospital Público Materno Infantil, Salta, ³Hospital Argerich, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ⁴Hospital Paroissien, Provincia de Buenos Aires, ⁵Maternidad 25 de mayo, Catamarca, ⁶Maternidad Nuestra Señora de las Mercedes, ⁷Hospital Santojanni, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ⁸Maternidad Sardá, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, ⁹Hospital Vidal, Corrientes, ¹⁰Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC)-CEGEBI-CEMIC.

e-mail: bgroisman@gmail.com

Introducción: La sirenomelia es una anomalía congénita (AC) definida por la presencia de un miembro inferior único medial. Su prevalencia es de 1 a 2 en 100.000 nacimientos. **Objetivo:** Describir el abordaje de una alarma por aumento de la prevalencia de recién nacidos con sirenomelia en el período noviembre-2009 a diciembre-2011. **Material y Métodos:** Frente a la alarma, la coordinación del RENAC evaluó cada reporte para determinar si cumplía con la definición de caso, desarrolló un cuestionario especial para evaluación de factores de riesgo y material explicativo para los médicos responsables del RENAC. Se analizaron los cambios temporales por el método de sumas acumulativas (CUSUM) y la presencia de clusters. **Resultados:** Se reportaron 12 casos, de los cuales 1 se descartó por no cumplir con la definición. Considerando 11 casos confirmados sobre 181.927 nacimientos, la prevalencia fue de 6,04 por 100.000 nacimientos. No se detectó ningún factor de riesgo común en los casos. El método CUSUM demostró una prevalencia mayor a la esperada (1 en 50.000 nacimientos) desde noviembre-2010 en adelante. Utilizando denominadores de nacimientos poblacionales se demostró un aumento entre enero y abril-2011. El análisis de agregados geográficos no mostró ningún

GMED 19

SNPS ASSOCIADOS COM SUSCEPTIBILIDADE À MENINGITE BACTERIANA E DESENVOLVIMENTO DE TERAPIA ADJUVANTE COM EXTRATO DE ROMÃ

Fontes FL¹, TA da Silva¹, JTA de Melo¹, DML Pinheiro¹, LG Coutinho¹, S Leib², LF Agnez-Lima¹. ¹Laboratório de Biologia Molecular e Genômica, DBG, UFRN-Natal, Brasil, ²Institute for Infectious Diseases, University of Bern, Bern, Switzerland. e-mail: lfagnez@ufnet.br

A meningite bacteriana (MB) é uma doença infecciosa que constitui um problema de saúde pública, levando-nos a analisar polimorfismos (SNPs) em genes envolvidos na fisiopatologia da doença, incluindo *TNF* -308G/A, *TNF* -857C/T, *IL8* -251A/T, *AADAT*+401C/T e *MMP9*-1562C/T, *APE1* Asn148Glu, *OGG1*Ser326Cys e *PARP1* Val762Ala. Além disso, na tentativa de desenvolver uma terapia adjuvante para a MB, foi testado em modelo celular o extrato de romã. Pacientes com MB e sem MB (CTRL) foram genotipados para os SNPs acima citados. Cito/quimiocinas foram dosadas no líquido dos pacientes. Células U937 foram submetidas a estresse inflamatório com LPS e tratadas com o extrato de romã em diferentes concentrações. Cito/quimiocinas foram dosadas e o padrão de expressão de proteínas envolvidas no processo inflamatório foi analisado por Western Blotting. Não foram encontradas diferenças significativas na distribuição individual entre pacientes com MB e CTRL das variantes *TNF* -857C/T, *IL8* -251A/T, e *MMP9* -1562C/T, no entanto, foi observada uma maior frequência do SNP em *TNF*-308G/A no grupo CTRL, sugerindo um possível papel protetor contra a doença. Genótipos combinados mostraram associação com maior risco de ocorrência da MB. O tratamento com os extratos da romã diminuiu os níveis de alguns moduladores inflamatórios e da proteína de reparo de DNA APE1. Nossos dados indicam a influência da variabilidade desses genes na susceptibilidade à MB, além de viabilizar uma nova terapia adjuvante contra o estresse oxidativo durante

a doença, o que poderá diminuir as consequências associadas à MB.

GMED 20

PREVALENCE OF BERARDINELLI-SEIP SYNDROME IN THE NORTHEAST BRAZIL: A MOLECULAR APPROACH

Medeiros LBA¹, VKC Dantas¹, VKSC Dantas², JTA Melo¹.
¹Universidade Federal do Rio Grande do Norte - Faculdade de Ciências da Saúde do Trairi, ²Associação dos Pais e Portadores da Síndrome de Berardinelli (ASPOBERN).
 e-mail: julliane@facisa.ufrn.br

Berardinelli-Seip Syndrome (BSS) is a rare autosomal disease characterized by near complete absence of adipose tissue, resulting in disturbs on carbohydrates and lipids metabolism, insulin resistance, mental retard and premature aging. It was registered 250 cases of BSS around the world and the Northeast Brazil representing the higher prevalence of BSS in the world. However, it is unclear the epidemiological distribution of BSS patients in the Northeast Brazil. Additionally, the genetic defects responsible for premature aging development in BSS patients are unknown. In this context, the aim of this research is to map the exact distribution of BSS patients in the Northeast Brazil and to understand the molecular mechanisms related to premature aging development. We observed that 39 from 250 cases have been registered in the Northeast Brazil, representing 16% of BSS prevalence in the world. Additionally, 80% of BSS patients are localized at Rio Grande do Norte State, mainly in the Seridó region (41.93%). We also observed that 56.3% of BSS patients are female. On the other hand, since premature aging is associated with DNA damage caused by free radicals accumulation, we will investigate the occurrence of non synonymous polymorphisms (SNPs) that may alter the function of critical DNA repair enzymes, as APE1, PARP-1 and OGG1. These enzymes, in addition to their important DNA repair function, also perform an important role as inflammatory regulators. Therefore, the SNPs analysis will contribute to our understanding of the DNA repair role in the pathophysiology of BSS.

GMED 21

ESTUDIO DE UNA TRANSLOCACIÓN CROMOSÓMICA FAMILIAR MEDIANTE TÉCNICAS CITOGENÉTICAS

Del Puerto AA, RH Lucero. Instituto de Medicina Regional. Universidad Nacional del Nordeste.
 e-mail: alexiadelpuerto84@gmail.com

Las translocaciones balanceadas ocurren con una incidencia de 1 por cada 500 nacimientos. Pueden ser detectadas durante un control prenatal o cuando se realiza el cariotipo a los progenitores de pacientes con translocaciones desequilibradas. Se llevó a cabo un estudio familiar a partir de un paciente que presentaba múltiples malformaciones congénitas: retraso psicomotor y mental, anomalías cardíacas y pulmonares, micropene, cuello corto, y características faciales dismórficas incluyendo hipertelorismo, mejillas prominentes, puente nasal ancho y plano. El análisis cariotípico reveló un cromosoma 7 derivado. Con el objeto de verificar el carácter hereditario de tal anomalía cromosómica, y debido a la existencia de antecedentes de muerte en el periodo postnatal y malformaciones congénitas en la familia del propósito, se analizaron varios integrantes de tres generaciones distintas. Se pudo constatar que el desbalance cromosómico presente en el caso índice se originó como consecuencia de una translocación balanceada materna t(3,7) (p23;q36), que también estaba presente en un miembro de la generación anterior. Se utilizaron técnicas citogenéticas de rutina: cultivo de linfocitos de sangre periférica y bandedo GTG (400-550 bandas). También se llevó a cabo una revisión bibliográfica de los distintos casos reportados, verificando que las malformaciones del paciente se asocian con el síndrome de trisomía 3p.

GMED 22

ALTERACIONES GENÓMICAS EN EWING/ PNTS Y TUMORES RABDOIDES

Mampel A¹, M Dimaría¹, S Fúrfuro², G Nalda³, J Ramirez¹, M Echeverría¹, L Ortiz⁴, M Marino², J Oliva⁴, A Vargas¹. ¹Instituto de Genética UNCuyo Mendoza, ²Laboratorio de Análisis de DNA UNCuyo Mendoza, ³Servicio de Oncología Mendoza, ⁴Área de Anatomía Patológica Mendoza Argentina.
 e-mail: amampel@hotmail.com.ar

Algunos sarcomas y tumores neuroectodérmicos primitivos se caracterizan por rearrreglos balanceados y desbalanceados que involucran el brazo largo del cromosoma 22. Esto provocaría una alteración del número de secuencias en esa región. Dichas alteraciones pueden asociarse a pérdida de expresión génica y a una conducta biológica tumoral agresiva y de mala evolución clínica. El objetivo de este trabajo es investigar la presencia de deleciones/duplicaciones de 22q11 en Ewing/PNTs y tumores rabdoides. Para ello se realizó un estudio transversal evaluando

12 inclusiones tumorales de origen pediátrico provenientes del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Pediátrico “Dr. H. J. Notti”. Las piezas incluidas fueron tipificadas histológicamente por medio de las coloraciones convencionales. Se obtuvo ADN de fragmentos neoplásicos por curetaje de las piezas tumorales incluidas en parafina/histoplast al 10%. Se aplicó la técnica de MLPA (*Multiplex Ligation Probe Amplification*) para 22q11, Kit SALSA MLPA P250-B1 DiGeorge probemix (MRC Holland). Los productos obtenidos fueron sometidos a electroforesis capilar en un secuenciador ABI3130 y analizados con el software GeneMarker 1.6. Resultados: se detectaron deleciones de 22q11 en 6 de las muestras analizadas, duplicaciones en 3 de ellas y en 1 no se encontró alteración. Conclusiones: la aplicación de MLPA en las muestras tumorales estudiadas permitió detectar deleciones y duplicaciones en las secuencias 22q11 analizadas, resultado que puede ser utilizado como una herramienta adicional en el diagnóstico de estas neoplasias.

GMED 23

DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO POSNATAL DE SÍNDROME DE BRIDAS AMNIÓTICAS EN RECIÉN NACIDA POLIMALFORMADA

Echeverría MI¹, A Penissi², JM Ramirez¹, A Mampel¹, AL Vargas¹. ¹Instituto de Genética. Facultad de Ciencias Médicas. UNCUYO, ²Instituto de Histología y Embriología. Facultad de Ciencias Médicas. UNCUYO.
e-mail: miecheve@fcm.uncu.edu.ar

Las bandas amnióticas pueden causar una disrupción en la morfogénesis resultando en la destrucción de un órgano o interfiriendo en su desarrollo. De etiología aún poco clara, el síndrome de bridas amnióticas incluye un amplio espectro de malformaciones congénitas. Se presenta el caso de una recién nacida polimalformada, producto de un embarazo gemelar biamniótico, cuya hermana gemela nació sana y normal. El estudio ecográfico prenatal demostró la presencia de oligoamnios, holoprosencefalia, malformaciones craneofaciales y anomalías digitales, complejo malformativo que llevó a sugerir una etiología cromosómica. La probando falleció a los once días de vida a causa de las malformaciones del sistema nervioso. Al examen físico posnatal se confirmó FLAP bilateral, anoftalmía izquierda, craneosquisis y anomalías constrictivas y reduccionales digitales incluyendo sindactilia. Presentaba dos bandas fibrosas adheridas

a piel de la cabeza y de la mano derecha. El resultado del cariotipo fue 46,XX. Una muestra de estas bandas se fijó en formaldehído al 10%, en buffer PBS. Se la incluyó en parafina, se coloreó con hematoxilina-eosina y se observó en microscopio óptico. El estudio histológico informó: estructura de tejido conectivo denso irregular revestida por células epiteliales tipo amnioblastos. Si bien en este caso la presencia de oligoamnios y la gemelaridad dificultaron el diagnóstico prenatal de síndrome de bridas amnióticas, la presencia de los apéndices descriptos y su descripción histológica permitió dar asesoramiento genético a la familia.

GMED 24

SÍNDROME DE JACOBSEN EN DOS HERMANOS POR TRANSLOCACIÓN MATERNA: CARACTERIZACIÓN CLÍNICO-CITOGENÉTICA

Gutiérrez CM¹, A Laudicina², R De Bellis³, G Martino⁴, G del Rey³. ¹Sección Genética, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, ²Lexel S.L., ³CEDIE-CONICET, Centro de Investigaciones Endocrinológicas, División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, ⁴Servicio de Neurología, Hospital Elizalde, Buenos Aires, Argentina.
e-mail: marinagut@gmail.com

El Síndrome de Jacobsen (SJS) es una haploinsuficiencia causada por deleción terminal 11q23.3. El 85% de los casos son de novo y el resto resultado de segregación anómala por translocación balanceada familiar en la mayoría. Incidencia 1/100000 RN. Clínicamente presentan retraso del desarrollo, mental y de crecimiento, dismorfias faciales, malformaciones viscerales y trombocitopenia. Presentamos dos hermanos varón y mujer (CI;CII), hijos de pareja joven no consanguínea en los que describimos SJS. Al examen físico CI: 2,1 años; talla 85 cm (P10), PC 50,5cm (P50). CII:1,1 años; Talla 75cm (P50); PC 50 cm (>2 DS). Ambos trigonocefálicos, fontanela anterior puntiforme, hipertelorismo ocular, ptosis palpebral. Puente nasal ancho con nariz corta y columela larga, orejas rotadas, philtrum largo, boca en V, labio superior fino, retraso madurativo. En el seguimiento presentaron episodios convulsivos. CII fallece durante una convulsión a los 15 años. En la actualidad CI 17 años con RM profundo, aorta bicúspide y frecuentes sangrados. El estudio citogenético en SP con BG mostró en ambos un cromosoma der(11) t(11;13) presentando monosomía parcial 11q y trisomía parcial 13q resultado de translocación recíproca materna t(11;13)

(q24.1;q22.1). FISH con sonda subtelomérica 11q presentó dos señales fluorescentes correspondientes a 11q25 en extendidos cromosómicos maternos y una sola señal en CI y CII, confirmando en ellos la del(11qter). La presente comunicación es un aporte al SJS por translocación, siendo la delección 11q24.1 crítica para su expresión fenotípica.

GMED 25
EL REGISTRO NACIONAL DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA ARGENTINA (RENAC): PREVALENCIA DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Groisman B¹, P Barbero¹, MP Bidondo¹, JA Gili², R Liascovich¹.
¹Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), Ministerio de Salud, ²Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC)-CEGEBI-CEMIC.
 e-mail: bgroisman@gmail.com

Introducción: El RENAC es un sistema de vigilancia de AC en Argentina. Uno de sus objetivos es producir conocimiento epidemiológico para monitorear las tasas de prevalencia de AC específicas, detectar clusters geográficos y/o temporales, generar hipótesis sobre causas y evaluar intervenciones. **Objetivo:** describir las tasas de prevalencia de AC mayores específicas en el RENAC y compararlas con las reportadas por el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) y por el *European Concerted Action on Congenital Anomalies and Twins* (EUROCAT). **Material y métodos:** la fuente de datos corresponde a los recién nacidos con AC reportados por el RENAC entre 01-11-2009 y 30-09-2011. Las diferencias con los otros registros en las tasas prevalencia de AC específicas se analizaron mediante scores Z. **Resultados:** En un total de 132.273 recién nacidos examinados se reportaron 2.685 casos, de los cuales 2.396 presentaban AC mayores resultando una prevalencia de 1,81% (IC 95%: 1,74% - 1,88%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de 27/37 AC con respecto al ECLAMC y de 17/31 AC con respecto al EUROCAT. **Discusión:** El valor de la prevalencia total de recién nacidos con AC mayores se halla dentro de lo esperado. Para la mayoría de las AC específicas, no se observaron diferencias significativas entre el RENAC y los otros registros. Las diferencias encontradas podrían atribuirse a aspectos operativos y/o a diferencias reales de prevalencia dependiendo de cada AC.

GMED 26
REGISTRO NACIONAL DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA ARGENTINA (RENAC): DISEÑO Y FUNCIONAMIENTO OPERATIVO

Groisman B¹, P Barbero¹, MP Bidondo¹, JA Gili², R Liascovich¹.
¹Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), Ministerio de Salud, ²Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC)-CEGEBI-CEMIC.
 e-mail: bgroisman@gmail.com

Introducción: En Argentina las anomalías congénitas (AC) han aumentado su importancia relativa como causa de mortalidad infantil. Sin embargo, en el sistema estadístico no se recolecta información sobre su prevalencia. **Objetivo:** presentar el RENAC iniciado por el CNGM en el marco del Programa “Red Nacional de Genética Médica”. **Material y Métodos:** El RENAC es un sistema de vigilancia de AC de base hospitalaria. En cada hospital, dos neonatólogos supervisan la detección y descripción de recién nacidos (RN) con AC mayores. Los datos recolectados en un formulario especial son enviados mensualmente a través de un foro web a la coordinación, para su control de calidad, codificación y difusión mediante reportes periódicos. **Resultados:** Se diseñó el formulario y el manual operativo, se realizaron 6 talleres de capacitación y se produjo el 1er reporte anual. Entre el 01-11-2009 y el 30-04-2012 ingresaron al RENAC 107 / 120 (89%) hospitales públicos con ≥ 1.000 partos anuales de las 24 jurisdicciones del país. **Discusión:** El RENAC tiene dos objetivos generales: producir información sobre AC y detectar precozmente RN afectados para aumentar su accesibilidad al tratamiento oportuno. El conocimiento producido involucra tanto la generación de contenidos epidemiológicos, como su aplicación práctica a nivel local. En base al diseño del RENAC se discuten los criterios de evaluación de un sistema de vigilancia de la salud: simplicidad, flexibilidad, aceptabilidad, calidad, sensibilidad, valor predictivo positivo, representatividad, oportunidad y estabilidad.

GMED 27
REGISTRO NACIONAL DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA ARGENTINA (RENAC): USO DE TECNOLOGÍAS DE

INFORMACIÓN Y COMUNICACIÓN

Bidondo MP¹, P Barbero¹, B Groisman¹, JA Gili², R Liascovich¹.
¹Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS), Ministerio de Salud, ²Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC)-CEGEBI-CEMIC.
 e-mail: bgroisman@gmail.com

Introducción: El RENAC es un sistema de vigilancia de anomalías congénitas (AC) en Argentina. Uno de sus objetivos es detectar precozmente recién nacidos (RN) afectados para aumentar su accesibilidad al diagnóstico y tratamiento oportuno. **Objetivo:** Describir el uso de Tecnologías de Información y Comunicación (TICs) en el RENAC como herramienta de soporte a la atención. **Material y métodos:** El RENAC utiliza foros de comunicación online. Tiene 2 tipos de foros. Los foros exclusivos de cada hospital se usan para enviar los reportes mensuales e interactuar con la coordinación; los foros comunes se usan para aspectos operativos, discusión de casos y recursos académicos. **Resultados:** Entre septiembre-2010 y diciembre-2011 se abrieron 75 foros de hospitales y 5 comunes, que incluyeron 852 temas y 1804 mensajes. Las interacciones fueron: 1) solicitud de aclaraciones sobre casos descriptos, 2) sugerencia de estudios complementarios para favorecer el proceso diagnóstico, 3) pautas de asistencia al manejo inicial del RN con AC de alta morbimortalidad; 4) facilitación del acceso del paciente a servicio/s de genética local/es. Se presentarán ejemplos de los 4 tipos. **Discusión:** El intercambio a través del Foro es una intervención en un contexto clínico, con aprendizaje no presencial y flexible a la disponibilidad de los profesionales. Esta estrategia se basa en considerar que los procesos de comunicación-acción son parte del sistema de vigilancia, donde los participantes aplican los conocimientos producidos para mejorar su gestión local y la accesibilidad de la población a la atención.

GMED 28

TRANSLOCACIÓN X-A EN UN VARÓN CON AZOOSPERMIA

Poli MN^{1,2,3}, LA López Miranda³, P Fernández Iriarte^{1,2}, GJ Zanier³, C Iudica³, ED Gil³, JHM Zanier³, R Coco⁴. ¹Laboratorio de Genética, Depto Biología FCEyN, Universidad Nacional de Mar del Plata, ²CONICET, ³Asociación de Genética Humana (AGHU) Mar del Plata, ⁴FECUNDITAS.
 e-mail: noeliamdp@gmail.com

Las translocaciones recíprocas X-A generalmente afectan la fertilidad en ambos sexos y en los varones

portadores la azoospermia es un hallazgo común debido a que la mayoría de los espermatoцитos con anomalías en el apareamiento meiótico abortan la espermatogénesis, aunque existen casos publicados con oligozoospermia severa-moderada. Presentamos un paciente con azoospermia de 31 años que concurre a la consulta por esterilidad. Examen físico sin particularidades. Se realizó cariotipo bandedo G en sangre periférica, el cual evidenció una translocación recíproca entre uno de los cromosomas 1 y el X: 46,Y,t(X;1)(q22.1;p22.1)(20). Se realizaron las microdelecciones Yq en las regiones AZFa,b,c y d con PCRs múltiples de los siguientes STSs: sY84, sY86, sY127, sY134, sY145, sY152, sY153, sY254, sY255, sY1191 y sY1291. Como control se amplificaron los genes SRY y ZFY. Se observó la integridad de las regiones AZF pero la ausencia de amplificado para SRY, aunque el FISH con sonda específica de SRY evidenció su existencia en la región normal del brazo corto del Y. El paciente está decidiendo acceder a la biopsia testicular con el propósito de recuperar espermatozoides y efectuar un procedimiento ICSI. El paciente fue informado acerca del riesgo cromosómico aumentado en la fecundación, en caso de producir espermatozoides, como consecuencia de segregaciones anormales del cuadrivalente meiótico, y de las posibilidades del recurrir al diagnóstico preimplantatorio previo a la transferencia embrionaria o al diagnóstico prenatal convencional.

GMED 29

FAMILIA ARGENTINA CON OFTALMOPLEJÍA EXTERNA PROGRESIVA AUTOSÓMICA DOMINANTE ASOCIADA A MUTACIÓN F478I EN C10orf2

Avila S¹, J Salman¹, A Mampel², B Wen³, M Hirano³, S Di Mauro³, R Carrero Valenzuela⁴. ¹Hospital Provincial Neuquén, ²Instituto de Genética Universidad Nacional de Cuyo, ³H. Houston Merritt Clinical Research Center for Muscular Dystrophy and Related Diseases, Department of Neurology, Columbia University, ⁴Orientación Genética del Departamento Biomédico, Facultad de Medicina de la UNT San Miguel de Tucumán, Argentina.
 e-mail: silvia347@gmail.com

La oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante, variedad 3 (OPEA3) (OMIM 609286), es una afección que usualmente comienza en la edad adulta con debilidad de la musculatura extraocular e intolerancia al ejercicio, y que también puede cursar con debilidad muscular proximal en miembros, ataxia, neuropatía periférica, cardiomiopatía, cataratas, depresión y anomalías endocrinológicas. Se

caracteriza por la presencia de múltiples deleciones en el ADN mitocondrial del músculo esquelético, y se ha asociado a mutaciones de *C10orf2* (OMIM 606075) en 10q24.31. Describimos una familia argentina afectada durante al menos 2 generaciones por OPEA3, en la cual las manifestaciones clínicas incluyen oftalmoplejía externa progresiva que compromete la totalidad de la musculatura extrínseca del ojo, y sobre todo al elevador del párpado, cardiomiopatía y debilidad muscular progresiva. Se observa variabilidad fenotípica en los diferentes individuos afectados. Las biopsias musculares resultaron consistentes con miopatía mitocondrial. La investigación de mutaciones germinales en ADN orgánicamente extraído de sangre periférica evidenció la mutación F478I en *C10orf2*, previamente descrita por Virgilio y col (1). También hemos aislado ADN muscular para completar la caracterización del cuadro. Este trabajo fue financiado en parte con los subsidios CIUNT 26/1403.

GMED 30
TRISOMÍA 3Q RESUTANTE DE UNA TRANSLOCACIÓN DESBALANCEADA (3;13) DE NOVO. REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

Martínez Taibo C, MP Vilte, SG de la Fuente. Programa de Genética Médica, Hospital de Autogestión "Dr. Arturo Oñativia", Provincia de Salta.

e-mail: cmartineztaibo@yahoo.com.ar

La duplicación parcial del cromosoma 3, específicamente la trisomía del brazo largo dup(3q) es extremadamente rara. Siendo menos rara la duplicación de una parte del brazo largo, 3q21-qter, la cual causa un síndrome caracterizado por múltiples malformaciones congénitas. Reportamos un caso donde la duplicación involucra al brazo largo del cromosoma 3 en su totalidad (3q10-3qter). Presentamos un propósito femenino de 2 días de vida derivada por presentar dismorfias y opacidad corneal bilateral. 3° gestación de padres no consanguíneos EM:33, EP:28 años. Polihidramnios en ecografía de 2° trimestre. Apgar 6/7. PN: 2.750. Dificultad respiratoria con requerimiento de oxígeno. Al examen físico presenta braquicefalia, facies redonda, cabello de implantación muy baja en frente y nuca, glabella prominente, cejas arqueadas, hipertelorismo ocular, hendiduras palpebrales en arco, leucocoria bilateral, puente nasal elevado ancho, narinas antevertidas, columela corta, comisuras labiales horizontales, hipertrofia

gingival superior e inferior, hipoplasia malar, orejas de implantación baja displásicas, cuello muy corto, miembros superiores con acortamiento rizomérico, manos con dedos superpuestos y pliegue palmar transversal bilateral, pies en aducción reductible, hipertonía generalizada. Ecografía cerebral con ventrículos laterales no dilatados comunicados en su porción posterior, formando un ventrículo único con el tercero. Fallece en el período neonatal. El estudio cromosómico revela 46,XX,der(13)t(3;13)(q10;q10) dup(3)(q10qter) dn. Los cariotipos de la madre y el padre resultaron normales.

GMED 31
RELACIÓN DE LOS HAPLOTIPOS LIGADOS A LA HBS CON LOS SÍNTOMAS Y LA HbF EN PACIENTES CON ANEMIA FALCIFORME EN COLOMBIA

Fong C, M Lizarralde-Iragorri, D Rojas-Gallardo, G Barreto. Universidad del Valle-Colombia.

e-mail: maria.a.lizarralde.i@gmail.com

Se estableció la frecuencia de los haplotipos ligados a la Hemoglobina S en 76 individuos SS y 74 SA de ambas costas colombianas, encontrando que el haplotipo Bantú y Benin (0.345, 0.340) son los más frecuentes, sin encontrarse diferencias significativas entre las dos costas (p value >0.05). Tampoco se observaron diferencias significativas (p=0,459) entre los niveles de HbF y los haplotipos. Según el análisis de correspondencia existe una dependencia entre los síntomas y los genotipos (haplotipos) estudiados, pero no se encontró una asociación entre un genotipo específico y un síntoma en especial, por lo que se concluyó que los haplotipos no explican totalmente la variación de los síntomas de los pacientes analizados.

GMED 32
COMPARAÇÃO DOS SNPs ARG16GLY E GLN27GLU DO GENE $\beta 2$ ADRENORECEPTOR EM INDIVÍDUOS ASMÁTICOS ATENDIDOS PELO PAPA-HUUF

Macedo JM, FM Sousa, FC Ferreira, FO Graça, AF Vidal, BA Nunes, MS Andrade, ERRBP Leal-Mesquita. Laboratório de Estudos Genômicos e de Histocompatibilidade - HUUFMA.

e-mail: julymelo2003@hotmail.com

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas inferiores, caracterizada pela

hiperresponsividade das mesmas e limitação variável ao fluxo aéreo, o que é provocada pela broncoconstricção que ocorre quando essas vias são expostas a fatores de risco. A asma resulta de uma interação entre fatores ambientais e genéticos, dos quais o estudo do gene *ADRB2* é fundamental, pois, os SNPs Gln27Glu e Arg16Gly, ambos deste gene, agem como intermediadores na gravidade da asma e na eficácia do tratamento da mesma, sendo assim, o estudo destes polimorfismos e a relação destes com a doença é de suma importância para o diagnóstico e o tratamento da asma. O objetivo desta pesquisa foi comparar os polimorfismos Arg16Gly e Gln27Glu do gene *ADRB2* em indivíduos asmáticos atendidos pelo PAPA-HUUFMA correlacionando suas frequências alélicas e genotípicas com a classificação da gravidade da doença. Na metodologia utilizaram-se as técnicas da biologia molecular: PCR, RFLP e Eletroforese, através do DNA extraído do sangue de pacientes atendidos pelo PAPA e de voluntários. Dos 14 indivíduos genotipados observou-se que a homozigose GLU27 e heterozigose Gln27Glu estão mais presentes em pacientes com asma leve e moderada e, em contrapartida, a homozigose Arg16 e heterozigose Gly16Arg encontram-se mais presentes em indivíduos com asma moderada e grave, indicando assim que, o alelo Gly-16 do SNP Arg16Gly tem uma ação intensificadora na cadeia inflamatória brônquica, enquanto o alelo Glu-27 do SNP Gln27Glu intensifica a resistência a esse processo que desencadeia uma crise asmática.

GMED 33
POLIMORFISMOS DO GENE FICOLINA-2 (FCN2) EM PACIENTES COM O VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV)

Grisbach C, ABW Boldt, IJT Messias-Reason. Laboratório de Imunopatologia Molecular, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba-PR, Brasil.
e-mail: carolgrisbach@gmail.com

A infecção pelo HIV induz uma perda gradativa da imunocompetência, culminando no estágio final conhecido como AIDS. O sistema complemento é um importante mecanismo de defesa do hospedeiro contra patógenos, podendo ser ativado pelas ficolinas (FCN-1, FCN-2 ou FCN-3). O gene *FCN2* apresenta polimorfismos (SNPs) na região promotora (-986G>A, -602G>A e -4A>G), que estão associados a variações nos valores séricos da proteína, sendo que baixas concentrações foram associadas com maior susceptibilidade a doenças.

Neste trabalho, buscou-se avaliar uma possível associação entre estes SNPs e os valores séricos correspondentes, com a susceptibilidade à infecção pelo HIV. Os SNPs foram identificados por PCR-SSP em 214 controles e 213 pacientes HIV+. A FCN-2 foi quantificada em 92 destes controles e 88 dos pacientes HIV+ através de ELISA. As distribuições haplotípicas e genotípicas foram diferentes entre controles e pacientes ($p=0,01$). Observou-se uma associação entre o haplótipo *AGA* com a susceptibilidade a infecção pelo HIV *per se* ($p=0,005, OR=1,94, IC95\%=1,22-3,07$). Os pacientes apresentaram concentrações séricas da FCN-2 mais elevadas do que os controles ($p=0,007$). Através da análise *in silico*, verificou-se que as variantes alélicas -986A e -602A, associadas aos valores séricos elevados nos pacientes, alteram sequências consenso reconhecidas por proteínas reguladoras. Como os valores séricos associados ao haplótipo *AGA* permanecem estáveis ($p=0,45$), sugere-se que o aumento da susceptibilidade à infecção pelo HIV esteja envolvido com a irresponsividade à regulação de proteínas de fase aguda

GMED 34
TEORÍA DE LA MENTE EN MUJERES CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE TURNER. UN ESTUDIO DE CASOS

Aguilar MJ^{1,2,3,4}, MC López^{2,3,4}, VM Zabaletta^{2,3,4}, S Urquijo^{1,2,3,4}.
¹CONICET, ²CIMEPB, ³Universidad Nacional de Mar del Plata, ⁴Facultad de Psicología.
e-mail: mclopez@mdp.edu.ar

El Síndrome de Turner es un trastorno cromosómico determinado por la deleción total o parcial del cromosoma X. Diversas investigaciones reportan que las mujeres con este diagnóstico presentan déficits en aspectos específicos involucrados en el procesamiento social. Bajo el supuesto que la presencia del par doble de cromosomas X es protector de habilidades socio-cognitivas y que la expresión reducida de genes puede interferir selectivamente en el desarrollo de ciertos dominios cognitivos, el objetivo del presente trabajo fue evaluar habilidades en Teoría de la Mente en mujeres con diagnóstico de Síndrome de Turner, estas capacidades presentan una influencia directa en el funcionamiento social. El trabajo se desarrolló a través de un diseño de tipo *ex post facto* retrospectivo con dos grupos, en una muestra intencional de niñas y adolescentes con diagnóstico médico de Síndrome de Turner y sus respectivos controles. La Teoría de la Mente

se evaluó a través del Test de Faus pax, el Test de las miradas y las Historias extrañas de Happé. Los resultados muestran menor rendimiento en las tareas de Teoría de la Mente en las niñas y adolescentes con diagnóstico de Síndrome de Turner, siendo significativa la diferencia en las tareas de Historias extrañas y Faux pas ($p=0,029$ y $0,046$, respectivamente). Las diferencias halladas podrían contribuir en la explicación de los déficits encontrados en el funcionamiento social de esta población, como así también profundizar en el conocimiento del rol central que cumple el cromosoma X como posible factor protector de las habilidades sociales.

GMED 35

HAPLÓTIPOS DA GLOBINA BETA-S E RESPOSTA AO TRATAMENTO COM HIDROXIURÉIA NA ANEMIA FALCIFORME

Okumura JV¹, E Belini-Júnior¹, DGH Silva¹, LS Torres¹, WM Barberino¹, CLC Lobo², CR Bonini-Domingos¹. ¹UNESP/IBILCE- Departamento de Biologia/LHGDH, ²HEMORIO- Rio de Janeiro/RJ.

e-mail: jessika_okumura@hotmail.com

A anemia falciforme (AF) apresenta clínica variada modulada em parte pelos haplótipos da globina beta S (β^S). A terapia com hidroxiuréia (HU) melhora a clínica por induzir, entre outros fatores, o aumento da Hb Fetal (HbF), com atraso na polimerização da HbS. No Brasil, o haplótipo Bantu é frequente, e caracteriza clínica grave. Objetivamos avaliar a resposta dos haplótipos β^S , nos pacientes em tratamento com HU, por meio da concentração da HbF. Os haplótipos de 499 pacientes com AF foram determinados por PCR-RFLP. Destes, foram selecionados 52 adultos, independente do gênero, sob uso de HU há pelo menos 365 dias e separados em grupos: 23 (44,3%) homocigotos para o haplótipo Bantu (Bantu/Bantu), 24 (46,1%) heterocigotos para o haplótipo Bantu (Bantu/?) e 5 (9,6%) sem o haplótipo Bantu (?/?). A porcentagem de HbF foi obtida por HPLC. Nos resultados descritivos, média \pm desvio padrão, a quantidade de HbF para o grupo Bantu/Bantu foi de $9,7\% \pm 6,4$; para Bantu/? de $9,8\% \pm 7,0$, e para ?/? de $20,0\% \pm 10,6$. Comparativamente o grupo sem o haplótipo Bantu (?/?) respondeu melhor ao tratamento com HU, tendo aumento significativo na HbF ($p<0,05$). Os pacientes que possuem haplótipo Bantu, mesmo em heterocigose, além de apresentarem clínica mais grave na AF, não responderam plenamente ao tratamento com HU. Apoio financeiro: FAPESP

(Processo: 2011/14168-5).

GMED 36

BIRTH DEFECTS IN NEWBORNS AND STILLBORNS: PRELIMINARY RESULTS OF A POPULATION-BASED STUDY

Oliveira CIF¹, VCC Ferrarese², FS Monteiro¹, AC Fett-Conte². ¹Departamento de Biologia, Universidade Estadual Paulista, UNESP/IBILCE, S.J. Rio Preto, SP, Brazil, ²Departamento de Biologia Molecular, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, FAMERP/FUNFARME, S. J. Rio Preto, SP, Brazil.

e-mail: camilaiveoliveira@hotmail.com

Birth defects (BD) include all structural and functional alterations in embryonic or fetal development resulting from genetic, environmental or unknown causes which result in physical and/or mental impairment. The incidence of BD is 3 to 5% of newborn babies and BD occur in most pregnancy losses. The aims of this study were to determine the types of BD, etiology, risk factors and consequences in newborns and stillborns with BD observed in a period of five months. A physical assessment, photographic records, an analysis of the patients' medical records and collection of additional data from the family were carried out for each infant, as well as karyotypic analysis when indicated. During five months of study, 68 individuals with BD were identified and studied. Of the 68 cases, 60 (88.2%; $ci95\%: 78.4-94.0\%$) were newborn babies and eight (11.8%; $ci95\%: 6.1-21.5\%$) were stillbirths. Heart and kidney defects were the most common BD (22.1%; $ci95\%: 13.9-33.3\%$). BD of genetic etiology (95.6%; $ci95\%: 87.8-98.5\%$) were more common than those with non-genetic etiology (4.1%; $ci95\%: 1.5-12.2\%$). Maternal age, parental consanguinity and family susceptibility were some of the risk factors identified. Consequences included prolonged hospital stay and death. Preliminary data indicate a high frequency of BD in the study population with prevalence of genetic causes and preventable causes. Knowledge of BD enables the development of therapeutic and preventive strategies besides adequate genetic counseling. Population-based studies are scarce in Brazil and are important to guide health policies.

GMED 37

ANÁLISE DOS POLIMORFISMOS ARG194TRP E ARG399GLN NO GENE DE REPARO DE DNA XRCC1 EM PACIENTES

COM MENINGITE BACTERIANA

Pinheiro DML¹, FL Fontes¹, TA da Silva¹, SL Leib², LF Agnez Lima¹. ¹Laboratório de Biologia Molecular e Genômica, DBG, UFRN- Natal, Brazil, ²Institute for Infectious Diseases, University of Bern, Bern, Switzerland.
e-mail: lfagnez@ufrnet.br

A meningite bacteriana (MB) é uma doença infectocontagiosa, que possui características genéticas envolvidas na susceptibilidade e em sua resposta inflamatória. Isto pode ser determinado por variações em genes denominadas de polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs). A resposta inflamatória induzida durante a meningite é responsável pela ocorrência de estresse oxidativo, o qual tem sido associado à morte neuronal e surgimento de sequelas nos pacientes sobreviventes. A via de reparo por excisão de bases (BER) está envolvida na correção de danos oxidados no DNA. Neste trabalho foram avaliados dois SNPs não sinônimos do gene de reparo *XRCC1* Arg194Trp e Arg399Gln em pacientes com MB e pacientes não infectados (Controles). As amostras de sangue coletadas dos pacientes admitidos do Hospital Giselda Trigueiro (Natal-RN) e dos controles, foram processadas para a extração do DNA genômico. Os genótipos dos pacientes foram investigados por PCR-RFLP e as quimio/citocinas foram quantificadas em amostras de líquor e de plasma. Como resultados, não foi encontrada relação com a doença para *XRCC1* Arg194Trp, no entanto, para *XRCC1* Arg399Gln, foi observado um aumento na frequência do alelo variante no grupo controle em relação ao grupo de pacientes com MB ($P = 0,0080$; $OR=0,45$). Em conclusão, foi visto que o SNP em *XRCC1* Arg399Gln pode apresentar um possível efeito protetor em relação à doença. Não foram observadas mudanças nos marcadores inflamatórios estudados, porém outros marcadores moleculares devem ser investigados para avaliar o papel das enzimas de reparo na susceptibilidade à MB.

GMED 38

POLIMORFISMOS DO GENE MASP2 EM PACIENTES COM ARTRITE REUMATÓIDE DO BRASIL

Goeldner I¹, SRR Utiyama¹, TL Skare², ABW Boldt¹, ITM Reason¹. ¹Laboratório de Imunopatologia Molecular, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Brasil, ²Unidade de Reumatologia do Hospital Universitário Evangélico, Curitiba, Brasil.
e-mail: igoeldner@gmail.com

Objetivos. A artrite reumatóide (AR) é uma doença

autoimune com elevado impacto sócio-econômico. Apesar de sua imunopatologia não estar esclarecida, o papel do sistema complemento (SC) na AR é inquestionável. A serina protease 2 associada à lectina ligante de manose (MASP-2) é fundamental na ativação da via das lectinas do SC e na resposta inflamatória. Neste estudo, objetivou-se verificar a associação entre os polimorfismos de *MASP2* e a susceptibilidade à AR. Métodos. Cinco polimorfismos de *MASP2* distribuídos da região promotora ao último exon foram haplotipados através de amplificação por PCR multiplex utilizando iniciadores sequência específicos. Foram avaliados 156 pacientes com AR (132S, 24%, idade média 51.5 [24-77] anos) e 230 indivíduos sadios (190S, 40%, idade média 45.8 [24-89] anos). Resultados. Foram identificados 11 haplótipos diferentes para *MASP2* com distribuição genotípica em equilíbrio de Hardy e Weinberg. Os haplótipos ARDPCYVRT e CRDPCDART, que conferem níveis normais a baixos de MASP-2, apresentaram maior frequência no grupo controle ($p=0.0490$; $OR=0.74$ [95%IC=0.54-1.01] e $p=0.00221$; $OR=0.36$ [95%IC=0.12-0.91], respectivamente), enquanto CRDPCDVRT e CRDPCYVRT, determinantes de níveis normais a elevados de MASP-2, foram mais frequentes em pacientes com AR ($p=0.0195$; $OR=9.00$ [95%IC=1.08-414.79] e $p=0.0039$; $OR=2.20$ [95%IC=1.25-3.92], respectivamente). Conclusões. Os resultados sugerem importante papel protetor de níveis baixos de MASP-2 no desenvolvimento da AR.

GMED 39

DETECCIÓN DE GRANDES DELECCIONES HETEROCIGOTAS POR QRT-PCR: DIAGNÓSTICO DE PORTADORAS EN HEMOFILIA

Abelleyro MM¹, GT Tetzla², LC Rossetti¹, CP Radic¹, IB Larripa¹, CD De Brasi¹. ¹Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina, ²Departamento de Computación, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA.
e-mail: cdebrasi@hematologia.anm.edu.ar

Según distintas series internacionales, el 5-15% de los pacientes con hemofilia A (HA) severa presenta grandes delecciones (GD) (>100pb) del gen del factor VIII (*F8*). La detección molecular heterocigota de GD para diagnóstico de portadoras de HA está dificultada por la presencia del alelo no-mutado. Para abordar el diagnóstico heterocigota de GD

en HA, se desarrolló y validó un método basado en medición relativa de dosis génica mediante QRT-PCR (PCR cuantitativa en Tiempo-Real), entre una región específica (Xq28-*F8*) involucrada (T) (sobre el Promotor y el exón 26) y una región referencia (2q33-*CTLA4*) no involucrada (R). Como poblaciones control de simple dosis (T/R=1/2) y doble dosis (T/R=2/2), se utilizaron varones (46;XY) (V) y mujeres (46;XX) (M) de la población general, respectivamente. La distribución de dosis T/R en las poblaciones control V (N=15) y M (N=15) permitió ajustar curvas de Gauss que no mostraron solapamiento. La interpolación de los valores T/R de las mujeres familiares en riesgo (eventuales portadoras) en estas curvas permitió su caracterización como portadoras o no portadoras. Cuatro familias con HA severa fueron analizadas: dos familias con GDs que involucran al exón 26 ($\Delta 26$) (2/4 mujeres familiares resultaron portadoras) y dos familias con deleciones que involucran al promotor del *F8* (ΔP) (3/4 mujeres familiares resultaron portadoras). Conclusión: el método basado en QRT-PCR permite clasificar portadoras heterocigotas de GDs causales de HA.

GMED 40

ANÁLISIS DEL NÚMERO DE REPETIDOS CGG EN EL GEN FMR1 (CAUSANTE DEL SÍNDROME DE X FRÁGIL) EN LA POBLACIÓN URUGUAYA

Pi-Denis N¹, L Pastro¹, V Raggio¹, A Tapié¹, I Amorin², A Lescano^{1,2}, N Curbelo¹, M Boidi¹, R Buzó², L Roche¹.
¹Departamento de Genética, Facultad de Medicina, UdelaR,
²Instituto de Neurología, Hospital de Clínica, Facultad de Medicina, UdelaR.
 e-mail: lroche@fmed.edu.uy

Se realizó un estudio genético clínico-molecular en niños con retardo mental (RM) analizando el gen FMR1 causante del síndrome de X frágil (SXF) (causa hereditaria más frecuente de RM). Este gen contiene una secuencia repetida CGG en el 5'UTR, altamente polimórfica en la población: los individuos normales poseen entre 5 y 45 CGG, los individuos que poseen entre 52 y 200 CGG (portadores de una premutación) tienen riesgo de transmitir alelos expandidos e inestables. Los afectados del SXF tienen más de 200 CGG (mutación completa), no expresan la proteína FMRP y transmiten alelos expandidos. Los premutados pueden presentar alteraciones del comportamiento en los niños, falla ovárica precoz en las mujeres y

en el 30% de los varones mayores de 50 años que poseen la premutación se observa el síndrome de temblor ataxia asociado al X frágil (FXTAS). Se está investigando el mecanismo de fragilidad neuronal en premutados que es diferente al del SXF. Participaron 95 pacientes con o sin historia familiar de retardo mental ligado al X y adultos mayores con clínica de temblor y ataxia. El número de repetidos se determinó por PCR permitiendo discriminar a los varones normales, mujeres heterocigotas normales y algunos premutados, se complementó con secuenciación en las mujeres aparentemente homocigotas. Para determinar expansiones mayores se realiza un PCR con cebadores fluorescentes y electroforesis capilar. Los resultados de este proyecto permitirán el asesoramiento genético y el diagnóstico precoz en las familias afectadas y correlación fenotipo-genotipo en afectados y premutados.

GMED 41

ANÁLISE DA EXPRESSÃO GÊNICA DO RECEPTOR D2 DA DOPAMINA EM ADENOMAS HIPOFISÁRIOS

Vidal AF¹, BA Nunes¹, FO Graça¹, JM Macedo¹, AC Morais¹, GC Nascimento², MS Faria², ERL Mesquita¹.
¹Laboratório de Estudos Genômicos e de Histocompatibilidade,
²Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário (HUUFMA).
 e-mail: amandafereiraavidal@yahoo.com.br

Os adenomas hipofisários constituem a neoplasia primária mais comum da adenohipófise, representando de 10 a 15% de todos os tumores intracranianos. O procedimento mais comum de tratamento, porém, caso a cirurgia não seja o suficiente, faz-se necessário o uso de terapias medicamentosas, na tentativa de controlar os níveis hormonais e a proliferação celular. Entre os medicamentos, os agonistas dopaminérgicos representam a primeira geração de medicamentos eficazes utilizados no tratamento dos tumores hipofisários. A base biológica para a eficiência dos agonistas dopaminérgicos é determinada pela expressão do receptor D2 da dopamina no tumor. Sendo assim, o estudo quantitativo da expressão do receptor D2 da dopamina pode permitir o emprego racional de drogas que atuam via este receptor, otimizando o tratamento clínico de pacientes com esses tumores. O objetivo do presente trabalho foi analisar a expressão gênica do receptor D2 da dopamina em adenomas hipofisários. Os adenomas hipofisários foram coletados de pacientes do HUUFMA, em São Luís-MA, imediatamente após a cirurgia. A técnica

de PCR em Tempo Real foi executada mediante quantificação absoluta, e utilizando-se o gene β -actina como controle endógeno. Foram coletadas 15 amostras de adenomas hipofisários. Os resultados de expressão de D2 obtidos por PCR em Tempo Real demonstrou expressão deste receptor em 86,6% das amostras. Conclui-se que o receptor D2 apresentou alta expressão nos adenomas hipofisários, indicando que a maioria dos pacientes em estudo torna-se bastante seletiva ao tratamento com os agonistas dopaminérgicos.

GMED 42

RASTREIO DE PORTADORAS DE HEMOFILIA B POR LOCOS STR TETRA E PENTANUCLEOTÍDEOS INÉDITOS

Lovatel LV¹, FB Machado², AF Alves da Silva^{1,3}, E Medina-Acosta¹. ¹Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Núcleo de Diagnóstico e Investigação Molecular (NUDIM), Campos dos Goytacazes, RJ, ²Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Departamento de Genética, Universidade de São Paulo, SP, Brasil, ³Hospital Escola Álvaro Alvim (HEAA), Campos dos Goytacazes, RJ.
e-mail: vivi_lovattel@hotmail.com

A Hemofilia B (HEMB) é uma coagulopatia hereditária, recessiva, ligada ao sexo, que afeta um em cada 25.000 a 30.000 homens. Causada por mutações no gene *F9*, que codifica o fator IX, uma glicoproteína essencial na cascata de coagulação sanguínea. O aconselhamento genético sobre o diagnóstico e o padrão de herança da HEMB é crucial para o compreensivo cuidado dos indivíduos afetados e seus familiares. O diagnóstico indireto de portadores de mutações consiste nas análises de ligação de marcadores polimórficos de DNA e de padrões de segregação mendeliana. Este trabalho visou à utilização de STR tetra e pentanucleotídeos inéditos, localizados <1,5 cM do gene *F9*, para o diagnóstico indireto de HEMB. Utilizando mineração *in silico* pela análise comparativa de genomas de referência foram descobertos sete locos distantes <1,5 cM do gene *F9*, sendo seis tetranucleotídeos e um pentanucleotídeo. Foram desenvolvidos dois ensaios da Reação em Cadeia da Polimerase Quantitativa por Fluorescência para a genotipagem desses STR em famílias com pelo menos um acometido pela HEMB. O número de alelos observados na população variou de seis (DXS138379641 e DXS138445943) a 13 (DXS137964690). A taxa de heterozigose observada variou de 0,38 (DXS138379641) e 0,78 (DXS138050867). A informatividade combinada

para pelo menos três locos foi 92,6%. A análise de ligação para os marcadores STR inéditos permitiu a identificação acurada de todos os cromossomos X em pedigrees. Os novos locos ofertam menor risco de erro de designação alélica que os STR dinucleotídeos e uma menor taxa de recombinação.

GMED 43

FUNCIÓN DEL GEN SH2D1A (SAP) EN LA INMUNOPATOGÉNESIS DE LAS RESPUESTAS DE IFN- γ POR CÉLULAS

Hernández Del Pino R^{1,4}, G Alvarez^{1,4}, I Alvarez¹, R Musella², D Palmero², A Malbrán³, V Pasquinelli^{1,4}, V García⁴. ¹Departamento de Ciencias Básicas y Experimentales, Universidad Nacional del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires (UNNOBA), Buenos Aires, Argentina, ²División de Neumotisiología, Hospital F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina., ³Unidad de Alergia, Asma e Inmunología Clínica, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina., ⁴Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina.
e-mail: rhernandezdp@gmail.com

La alta expresión del gen SH2D1a (SAP) en tuberculosis (TB) se asocia a bajos niveles de IFN- γ contra *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) e inmunosupresión. Así, pacientes TB con débil inmunidad y mayor severidad de enfermedad (Bajos Respondedores, BR) expresan mayores niveles proteicos de SAP comparado con pacientes inmunocompetentes (Altos Respondedores, AR) y controles sanos (DS). Aunque se desconoce la regulación transcripcional de SAP, mutaciones en el gen causan el síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X (XLP), una grave inmunodeficiencia primaria. Los linfocitos T de individuos XLP producen niveles exacerbados de IFN- γ y resisten la apoptosis inducida por re-estimulación (RICD) que controla la expansión T. En este trabajo estimulamos células mononucleares de sangre periférica de DS y TB (AR y BR) con *Mtb* y determinamos los niveles de ARNm de SAP (por PCR tiempo real). Observamos que a 48h sólo los TB BR incrementaron SAP ($p < 0.005$), mientras que el aumento en TB AR y DS fue a 5 días ($p < 0.05$). Más aún, luego de 3h del arresto de la transcripción con actinomicina D, >60% del ARNm de SAP fue degradado sólo en AR y DS, sugiriendo que SAP sería regulado diferencialmente en TB BR. Interesantemente, al evaluar la RICD frente a *Mtb*, observamos que mientras las células T de DS y TB sufrían 70-90% de apoptosis, los pacientes XLP evidenciaban una significativa menor apoptosis (35-50%; $p < 0.05$). Conjuntamente, estos resultados

explican parcialmente la inmunopatogénesis observada en dos extremos de respuestas de IFN- γ (altos/bajos, respectivamente): pacientes XLP y TB BR.

GMED 45

GMED 44

ESTUDIO DE POLIMORFISMOS IFN-G +874 A/T, SLAM -188 A/G Y -262 A/T EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA

Alvarez GI^{1,2}, RH Hernandez Del Pino^{1,2}, IB Alvarez², RM Musella³, D Palmero³, VE Garcia², V Pasquinelli^{1,2}.
¹Departamento de Ciencias Básicas y Experimentales, Universidad Nacional del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires (UNNOBA), Buenos Aires, Argentina, ²Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina, ³División de Neumotisiología, Hospital F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

e-mail: guadaines.alvarez@gmail.com

La tuberculosis (TB), enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) ocasiona 1,6 millones de muertes/año. Variaciones genéticas del hospedador confieren susceptibilidad a esta enfermedad. Así, el genotipo AA del polimorfismo de nucleótido simple (SNP) +874A/T del gen del interferón gamma (IFN- γ) se asocia con mayor susceptibilidad/severidad a la TB en distintas poblaciones. Por otro lado, el haplotipo AG/AG (SNP-262 A/T y -188 A/G) del gen de SLAM (molécula linfocitaria activadora de señales, inductora de IFN- γ contra *Mtb*) se asocia con elevada expresión de este receptor. En este trabajo, células mononucleares de sangre periférica de pacientes con TB (PTB) y dadores sanos (DS) se estimularon con *Mtb* para determinar expresión de SLAM (por citometría de flujo) e IFN- γ (por ELISA). El SNP +874 A/T fue detectado por ARMS-PCR y los SNP de SLAM por PCR-RFLP. Observamos que para el SNP de IFN- γ , el 74% de los PTB fue AA y el 48% de los DS AT, detectándose diferencias significativas en la distribución de frecuencias genotípicas entre ambos grupos ($X^2=24,16$; $p<0,0001$) y estuvieron en equilibrio Hardy-Weinberg (PTB $X^2=1,04$ y DS $X^2=0,08$; $p>0,05$). El genotipo AA en ambos grupos resultó en menor producción de IFN- γ . Además, el haplotipo AG/AG de SLAM fue el más frecuente (PTB 83,33%; DS 96,77%) pero sin asociación con los niveles de la molécula. Los resultados sugieren que el genotipo AA del IFN- γ podría resultar un marcador genético de riesgo de TB en la Argentina.

ESTUDIO DE SEGREGACIÓN DE MUTACIÓN DESCONOCIDA DEL GEN MYO7A MEDIANTE ANÁLISIS DE HAPLOTIPOS (SNPS)

Fonseca-Pérez T¹, EF Pérez². ¹Laboratorio de Genética Humana, Universidad de Oriente, Núcleo Nueva Esparta, Isla de Margarita – Venezuela., ²Sordociegos de Venezuela, A.C., Caracas – Venezuela.

e-mail: tanyfonsecadeperez@yahoo.com

La mutación del gen MYO7A (11q13.5) está asociada al Síndrome de Usher 1B, sordo ceguera autosómica recesiva. En la población insular, altamente consanguínea, de Margarita – Venezuela, se registra la mayor incidencia de este síndrome para Latinoamérica. Existe en dicha población la delección, ya identificada, de un triplete del gen. Adicionalmente, se ha detectado en la misma población, otra(s) mutación(es) evidenciada(s) en afectados, heterocigotos para la delección (heterocigotos compuestos). Con el fin de asesorar a estas familias portadoras de una mutación desconocida del gen MYO7A, se diseñó un haplotipo constituido por cinco SNPs. Se seleccionaron tres SNPs intrónicos y dos SNPs exónicos (rs883223, rs948962, rs2276288, rs2186659 y rs7924655), con una alta validación, heterocigosis próxima a 0,5 (Genebank) y reconocibles por los fragmentos de restricción generados. Se aplicó el estudio de haplotipos a tres familias margariteñas autóctonas, genéticamente independientes, de cuatro generaciones cada una (48 individuos). En cada caso, fue posible asociar la mutación desconocida del gen MYO7A, a un haplotipo particular, y así estudiar la segregación de dicha mutación en los miembros de la familia pertenecientes a las distintas generaciones. Se brindó asesoramiento a los individuos estudiados sobre su condición genética respecto de Usher 1B y su riesgo de engendrar descendencia afectada. El análisis de haplotipo propuesto es una estrategia indirecta, para estudiar (previo análisis de ligamiento) la segregación de mutaciones desconocidas del gen MYO7A en familias portadoras.

GMED 46

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL MÓDULO RCCX EN PACIENTES CON

DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA DE LA POBLACIÓN ARGENTINA

Fernández CS^{1,2}, N Buzzalino², A Oneto³, M Stivel³, S Belli⁴, T Paqualini⁴, E Charreau¹, L Dain^{1,2}. ¹Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET), ²Centro Nacional de Genética Médica (CENAGEM-ANLIS), ³División Endocrinología, Hospital Durand, ⁴Servicio de Pediatría, Hospital Italiano.
e-mail: cecisolver@gmail.com

La deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa es la principal causa de Hiperplasia Suprarrenal Congénita. El gen que codifica la enzima es el CYP21A2, el cual está generalmente duplicado en tándem, formando parte del módulo RCCX junto a los genes C4, en el siguiente orden de centrómero a telómero: CYP21A2-C4B-CYP21A1P (pseudogen)-C4A. La identidad de secuencia entre los CYP21 y C4 es de 98 y 99%, respectivamente. El objetivo del trabajo fue la caracterización de la región RCCX en pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa. El ADN genómico de 247 pacientes fue estudiado por Southern blot, MLPA, PCR de larga distancia y secuenciación. Se caracterizó completamente la región en 232 pacientes (447 alelos no relacionados). Se identificaron 18 genotipos y 20 haplotipos diferentes. 49 alelos resultaron monomodulares (20 por delección del módulo del gen y 29 del pseudogen), 240 bimodulares (6 con conversión génica y 1 con delección del gen), y 158 trimodulares (6 por duplicación del módulo del gen y 152 del pseudogen, entre los cuales 3 poseían conversiones génicas y 1 una delección del gen). Se identificaron 6 puntos de ruptura diferentes en las delecciones. El 79% de los pacientes fue portador de al menos un alelo con alguna alteración en el número o composición modular. Este trabajo constituye la mayor caracterización del módulo RCCX en población Argentina. Los resultados demuestran la elevada variabilidad de la región. La aplicación de diferentes técnicas es necesaria para la caracterización molecular precisa de uno de los loci más complejos del genoma.

GMED 47

HFE GENE DIVERSITY IN BRAZILIAN POPULATION: HEALTHY AND PATIENTS PRESENTING IRON OVERLOAD

Campos WN, JD Massaro, AL Martinelli, EA Donadi. Department of Medical Clinic, School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, SP, Brazil.
e-mail: wncampos@yahoo.com.br

A common disorder is the hereditary

hemochromatosis (HH) linked to *HFE* gene, leading iron overload and organs injuries. For this study we selected exon 2, 3, 4 and 5 regions of the *HFE* in which mutations can have clinical implications and, given the fact the primers were designed 60 bases distant from the ends of the exons was possible partial readings of introns 1, 2, 3, 4 and 5. We sequenced 397 individuals: 100 healthy (Hy), 196 patients with cancer and/or hepatitis or HH, 112 hemochromatosis (H) and 78 lack of hemochromatosis (NH). Allelic diversity of this region was verified by sequencing and GENEPOP program was used to calculate allelic frequency, HWE, genetic differentiation and linkage disequilibrium. The SNPs found were identified by NCBI and Ensembl. We found an undescribed *denovo* mutation in intron 5 of the *HFE* gene. Besides the SNPs C282Y and H63D found in a proportion of mutated alleles of 12.2% to 17.5% and 1.3% to 8.1%, respectively, were found more 5 SNPs. Deviations of HW equilibrium were observed in (H) patients for C282Y SNP ($p=0,025$), which could be explained by heterozygosity deficit. Linkage analysis, considering all pairs of SNPs, demonstrated significant association between 8 of 20 possible comparisons. Allelic frequencies pairwise comparisons of all *loci* showed significant difference between H/Hy, determined by the SNPs rs8072209 and rs18007702; and H/NH determined by the SNP rs1800562, both with $p=0,04$. The SNPs H63D and C282Y showed allelic frequencies greater than European. Since this gene is like a class I MHC genes, it has low variability.

GMED 48

ESTUDIO FUNCIONAL DE MUTACIONES NOVELES EN EL GEN CYP21A2

Taboas M¹, N Ceballos², L Dain¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, ²Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Dpto. Biodiversidad y Biología Experimental, UBA.
e-mail: melmac84@hotmail.com

En trabajos previos detectamos en nuestra población la presencia de mutaciones noveles en pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita por déficit en la enzima 21 hidroxilasa (21OHasa). El objetivo de este trabajo fue realizar el estudio funcional de la actividad residual (AR) de 6 mutaciones halladas en pacientes No Clásicos (NC). Las variantes en estudio fueron creadas mediante mutagénesis dirigida sobre un vector conteniendo el ADNc salvaje de CYP21. Dado que uno de los pacientes poseía dos mutaciones en el mismo alelo, se realizó la mutagénesis de las

variantes en forma aislada y en forma combinada. Los vectores mutagenizados, el vector salvaje y el vector sin inserto fueron transfectados en células COS-7 junto con un vector de β -galactosidasa para relativizar la eficiencia de transfección. La expresión de la proteína se estudió mediante Western Blot y la actividad enzimática se estimó por conversión de progesterona (P) y 17hidroxiprogesterona (17OHP) radioactivas en sus productos revelándose por cromatografía en placa delgada. Los resultados obtenidos hasta el presente indican una AR de: p.R132C=32,8%, p.R149C=68,8%, p.E431K=20%, p.D322G=53,2% y p.D322G + p.E431K=1,8%, para P como sustrato y p.R132C=36,3%, p.R149C=20,8%, p.M283V=6,2%, p.E431K=22,2%, p.D322G=45,9% y p.D322G + p.E431K=5,7% para 17OHP. Estos resultados indican una disminución moderada de la actividad enzimática para las mutaciones individuales, relacionadas a la forma NC. Para las variantes p.E431K + p.D322G, se observa un efecto sinérgico de ambas mutaciones que predice un alelo severo.

GMED 49

HEMORRAGIA DE LOS PEQUEÑOS VASOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y MICROCÓRNEA EN UN PACIENTE DE 15 AÑOS

Montes C¹, A Sturich¹, V Faustinelli², A Mauro², H Robledo³, N Rossi¹. ¹División Genética Médica Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, Argentina., ²División Neurología Hospital de Niños de Córdoba, Argentina., ³Servicio de Imágenes del Hospital de Niños de Córdoba Argentina.
e-mail: ceciliamontes69@hotmail.com

Introducción: Las causas genéticas de la enfermedad de los pequeños vasos del SNC por mutaciones en el gen COL4A1 han sido descubiertas. Estas mutaciones incluyen las siguientes entidades: Poroencefalia (AD), Enfermedad de los pequeños vasos del cerebro con anomalía de Axenfeld Rieger, Enfermedad de los pequeños vasos del cerebro con hemorragia, Angiopatia hereditaria, neuropatía, aneurismas y calambres musculares. **Objetivo:** presentar un adolescente, con hemorragia de los pequeños vasos del SNC y microcórnea. **Material y Método:** paciente masculino, de 15 años, que ingresa al Hospital de Niños de Córdoba, por parálisis facial y paresia de miembro superior derecho. **Antecedentes patológicos:** microcórnea, miopía, astigmatismo, epistaxis, migrañas y dificultad en el aprendizaje. **Antecedentes genealógicos** es el cuarto

hijo de una pareja no consanguínea. La hermandad esta formada cuatro hermanos de ambos sexo, todos asintomáticos. Exámen físico: paresia de los músculos orolinguales, dislalia, disartria. En TAC de cráneo y RMN de cerebro con gadolinio: pequeñas hemorragias parenquimatosas profundas bilaterales. Angioresonancia: aneurisma del sífon carotídeo y de la arteria oftálmica derecha. Exámen oftalmológico: microcórnea. Secuencia del gen COL4A1, mutación heterocigota en el exón 29, resultando en el cambio de aminoácido G699D (GGT>GAT). **Conclusión:** Se confirma el diagnóstico de Hemorragia de los pequeños vasos del cerebro con anomalía de Axenfeld Rieger. Siendo una mutación no publicada, con relevancia patogénica; es el primer paciente de Latinoamérica reportado.

GMED 50

AVALIAÇÃO DE TRES SISTEMAS DE PONTUAÇÕES PARA O DIAGNÓSTICO CLÍNICO DA SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN

Leme DES¹, DH Souza¹, A Dias², D Moretti-Ferreira¹. ¹Departamento de Genética - IBB/Unesp - Botucatu, Brasil, ²Departamento de Saúde Pública - FMB/Unesp - Botucatu, Brasil.
e-mail: dharlan_leme@hotmail.com

A síndrome de Williams-Beuren (SWB) (OMIM 194050) é uma afecção genética rara, com frequência estimada em 1:7500 NV, caracterizada por alterações do desenvolvimento associados a deficiência mental moderada, anomalias cardíacas e fâcies peculiar, além de um comportamento amigável, alegre e desinibido. A SWB tem por etiologia a deleção em 7q11.23, sendo esta ocorrência esporádica. O diagnóstico clínico é bastante eficiente, porém ele pode ser melhor confirmado por exames citogenéticos (FISH), que apesar do custo elevado ainda é o padrão-ouro, ou moleculares (MLPA), que ainda são pouco utilizados. Para melhorar o diagnóstico clínico da SWB foram desenvolvidos três escores para os sinais clínicos presentes: Lowery et al. (1995) pontuam 6 sinais clínicos; Sugayama et al. (2001) 15 sinais e o The American Academy of Pediatrics-AAP (2001), 41 deles. Ao validar o uso desses três escores em 185 indivíduos (com prevalência de 75,14% pelo teste FISH), obteve-se as sensibilidades dos escores de Lowery e AAP acima de 70%, enquanto que o de Sugayama foi de pouco mais de 30%, quando comparados ao teste FISH. A especificidade do escore de Lowery foi de 63%, Sugayama 95% e

AAP 65%. Os valores preditivos dos testes foram de 85%; 95% e 87%, respectivamente, enquanto que os preditivos negativos 42%, 31% e 51%. Visto que o melhor balanço entre sensibilidade e especificidade determina o melhor teste a ser utilizado, sugerimos que para a realização do diagnóstico clínico de portadores de SWB o sistema de escore de AAP, com sensibilidade de 79,14% e especificidade de 65,22% é o mais indicado.

GMED 51

ASOCIACIÓN ENTRE HAPLOGRUPOS DEL CROMOSOMA Y E INFERTILIDAD MASCULINA

Velázquez T¹, F Skowronek², R Sapiro², B Bertoni¹.
¹Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay, ²Departamento de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay.
 e-mail: tvlazquez@fmed.edu.uy

La infertilidad conyugal presenta una prevalencia que oscila entre el 10 y 15% de las parejas. La importancia del factor masculino como determinante de la misma asciende a 50% o más. La infertilidad masculina es considerada una enfermedad compleja, multifactorial, donde factores genéticos pueden determinar o generar susceptibilidad para un fenotipo infértil. La región no recombinante del cromosoma Y presenta genes involucrados en la determinación del sexo y relacionados con infertilidad. Las secuencias ubicadas en esta región se transmiten en bloque a la descendencia. Contiene regiones polimórficas transmitidas por línea paterna de generación en generación (haplogrupos). El estudio del cromosoma Y puede contribuir al mejor conocimiento y manejo de la patología. El objetivo de este trabajo fue conocer la estructura del cromosoma Y en individuos infértiles procedentes de Uruguay, buscando relación entre haplogrupos del cromosoma Y e infertilidad. Se estudió la distribución de dichos haplogrupos en un grupo de 80 pacientes portadores de infertilidad idiopática. Se analizaron los marcadores bialélicos M9, M45, M89, M207, YAP, M201, M172, M96 y M170 mediante técnica de PCR convencional y HRM. Los datos obtenidos fueron comparados con los pertenecientes a la población general de Montevideo. Como resultado se encontró una frecuencia significativamente más alta del haplogrupo DE en los pacientes infértiles con respecto a la población general, indicando que la presencia de este haplogrupo podría estar asociada

a infertilidad.

GMED 52

ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO EN NEONATOS Y LACTANTES CON IMPRESIÓN CLÍNICA DE SEPSIS

Velásquez Estrada LO¹, R Fingerhut², M Silva³, GDJ Silva Arévalo³. ¹Hospital Nacional de Occidente, Quetzaltenango, Guatemala, ²Laboratorio Bioquímico-molecular Kinderspital Zürich, Suiza, ³Instituto de Investigación de Enfermedades Genéticas y Metabólicas Humanas, Guatemala.
 e-mail: omar_vela25@hotmail.com

INTRODUCCIÓN: Los EIM son trastornos bioquímicos hereditarios producidos por una deficiencia enzimática. Los hallazgos clínicos que reflejan el bloqueo de una ruta metabólica suelen ser multisistémicos e inespecíficos, similares a los observados en niños con *sepsis*. Según el Centro Nacional de Epidemiología, la *Sepsis y Choque séptico* se sitúan en el segundo lugar de las diez primeras causas de mortalidad infantil en Guatemala, de causa no especificada. OBJETIVO: Determinar la frecuencia de presentación de los EIM en neonatos y lactantes con impresión clínica de *sepsis*. MÉTODOS: Estudio descriptivo-observacional prospectivo. Se realizó Tamizaje Metabólico Selectivo por test Tándem Masas a neonatos y lactantes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos con impresión clínica de *sepsis*; previo análisis clínico y sospecha por marcadores bioquímicos, en un periodo de 4 meses (año 2011) (49 pacientes). RESULTADOS: La frecuencia de presentación de EIM en neonatos y lactantes con impresión clínica de *sepsis* es de 39.6%. Las alteraciones de la β -oxidación de los Ácidos Grasos y del ciclo de Carnitina en conjunto (26.3%), y los del metabolismo de los Aminoácidos (26.3%) fueron los trastornos mayormente encontrados; también se detectaron *HSC*, *HC* y deficiencias de *Arginasa* y *Biotinidasa*. CONCLUSIONES: La *sepsis* suele ser la consideración inicial en neonatos y lactantes con EIM, imposibilitando su diagnóstico temprano y oportuno. Los EIM son la causa más frecuente de descompensación aguda, de causa inexplicada, principalmente en el paciente en estado crítico.

GMED 53

ESTUDIO DE VARIANTES GENÓMICAS DESENCADENANTES DE PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA EN OTRAS PORFIRIAS

Schenfeld MR¹, FP Colombo^{1,2}, VA Melito^{1,2}, A Batlle¹, MV Rossetti^{1,2}, VE Parera¹. ¹Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP) CONICET, Hospital de Clínicas-UBA, ²Departamento de Química Biológica, FCEyN-UBA.
e-mail: vicky@qb.fcen.uba.ar

Las Porfirias se producen por fallas en las enzimas del metabolismo del hemo. La Protoporfiria Eritropoyética (PPE) se produce por una deficiencia parcial de la enzima Ferroquelatasa codificada por el gen FECH. La PPE es el resultado de la herencia combinada de un alelo mutado y un alelo en trans de baja expresión formado por las variantes c.1-251G, c.68-23T, c.315-48C (haplotipo GTC). En estudios previos observamos que el haplotipo GTC está aún menos representado en pacientes con otras porfirias que lo hallado en sujetos control, convirtiéndose éste en un marcador molecular de PPE en porfirias de difícil diagnóstico. Se estudiaron 44 pacientes porfiricos no PPE, totalizando 79 genotipificaciones. Se analizaron las variantes c.1-251A>G, c.68-23C>T y c.315-48T>C mediante amplificación por PCR y posterior digestión con endonucleasas. Se compararon las frecuencias alélicas de los haplotipos formados con las obtenidas previamente en sujetos control. En Argentina, el haplotipo GTC presenta un alto grado de cosegregación siendo la frecuencia alélica de 0,169 (en pacientes PPE esa frecuencia asciende a 0,500). Se incrementó de 70 a 158 el número de alelos estudiados en otras porfirias obteniendo una frecuencia alélica de 0,073, valor significativamente menor que el de la población control. Podemos concluir que la detección de este haplotipo en pacientes porfiricos con manifestación clínica compatible con PPE y bioquímica ambigua se consolida como la mejor opción para direccionar en forma rápida y precisa el estudio genético para el diagnóstico diferencial del paciente.

GMED 54

AVALIAÇÃO DA EXPRESSÃO DA PROTEÍNA EPCAM E E-CADERINA EM CARCINOMA PAPILÍFERO E NÓDULO DE TIREÓIDE BENIGNO

Borges LM^{1,2}, MM Silva², GN Caixeta^{1,3}, TR Fonseca², G Petito^{2,5}, VA Saggi², FM Ayres⁴. ¹Universidade Federal de Goiás, ²Mestrado em Genética/ Pontifícia Universidade Católica de Goiás, ³Associação de Combate ao Câncer em Goiás, ⁴Laboratório de Pesquisa em Genética / Universidade Estadual de Goiás, ⁵Faculdade de Ceres - Goiás.
e-mail: luciana_borges02@hotmail.com

Carcinoma Papilífero de Tireóide (CPT) e Nódulos

Benignos de Tireóide (NT) são os tumores mais comuns e prevalentes de tireóide. CPT corresponde a 60% das neoplasias endócrinas, enquanto NT apresenta risco de malignidade de até 40%. Este trabalho objetivou avaliar a expressão de EpCAM e E-caderina em CPT e NT a fim de indentificá-las como marcadores moleculares nos tumores com confirmação diagnóstica. Fragmentos de tireóide colhidos por biópsia ou cirurgia, antes de qualquer abordagem radioterápica ou quimioterápica, foram incluídos em blocos de parafina. A análise imunohistoquímica empregou o método da estreptoavidina-biotina-imunoperoxidase, anticorpo ESA, clone VU-1D9, para EpCAM e anticorpo monoclonal primário Anti-Ecaderin (AEC) para E-caderina. Foram analisadas 9 pacientes com CPT e 42 com NT, onde aproximadamente 94% era do sexo feminino. Todos NT expressaram EpCAM. Em CPT, EpCAM esteve ausente em aproximadamente 90% das amostras. Houve expressão de E-caderina em 80% das amostras de CPT e em 50% de NT. Após a aplicação do Teste Exato de Fisher, foi observado que não houve diferença significativa entre imunoexpressão de E-caderina e EpCAM em NT e CPT ($p=0,11$). Porém, houve diferença significativa ($p=1,00$) entre a expressão de E-caderina e EpCAM em CPT. Os resultados indicaram a alta expressão de EpCAM nos nódulos e adenoma folicular da tireóide, o que sugere essa proteína como um potencial marcador biológico de benignidade, por exemplo, em punções aspirativas inconclusivas.

GMED 55

ANÁLISIS MEDIANTE FISH Y RT-PCR DEL der(9q) EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)

Gutiérrez LG¹, C De Brasi¹, J Freitas², V Ventriglia², C Belli¹, IB Larripa¹. ¹Departamento de Genética, Instituto de Medicina Experimental, CONICET - Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina, ²Servicio de Hematología, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Buenos Aires, Argentina.
e-mail: leandrogutierrez82@gmail.com

La LMC se caracteriza por el cromosoma Philadelphia (Ph) producto de la t(9;22)(q34;q11). Un 10-15% de los casos presentan deleciones en el der(9) asociadas a la falta de expresión del mensajero recíproco *ABL/BCR* y peor pronóstico. Se analizaron 12 pacientes con LMC al diagnóstico, a los que se les realizó el estudio citogenético, FISH y RT-PCR de los transcritos *BCR/ABL* y *ABL/BCR*, a fin de estudiar ambos derivados. En 11/12

casos se observó el cromosoma Ph y el caso restante presentó la variante t(2;9;22)(p23;q34;q11). El estudio de FISH con sondas doble fusión (F) para los genes *BCR* (verde: V) y *ABL* (rojo: R) mostró el patrón de señales característico 2F, 1R, 1V en 10/12 casos. En 1/12 se observó un 89% (267/300) de núcleos con el patrón 1F, 1R, 1V, sugiriendo una deleción sobre el der(9), el resto, un 11%(33), mostró el patrón convencional indicando la presencia de dos clones. El caso con el Ph variante presentó el patrón 1F, 2R, 2V, asociado al mecanismo de formación en una etapa. El análisis por RT-PCR mostró en todos los casos analizados la expresión del gen *BCR/ABL* y de su contraparte *ABL/BCR*, de diferentes tamaños dependiendo de los puntos de ruptura involucrados. En el paciente portador de la deleción en el der(9), la presencia de transcritos *ABL/BCR* se debería al clon original minoritario y la deleción se asociaría con evolución clonal. En el caso con el Ph variante, el patrón de señales de FISH es discordante con la presencia del transcritos *ABL/BCR* observado, sugiriendo un mecanismo en 2 etapas asociado también con evolución clonal.

GMED 56

PACIENTE MASCULINO 46,XX SRY-NEGATIVO, SIN AMBIGÜEDAD GENITAL: REPORTE DE CASO

Casas-Vargas A¹, L Rengifo³, J Galvis², D Martínez³, M Bueno³, J Blanco¹, W Usaquen¹, H Velasco². ¹Grupo de Genética de Poblaciones e Identificación Universidad Nacional de Colombia, ²Grupo de Genética Clínica Universidad Nacional de Colombia, ³Grupo de Citogenética Universidad Nacional de Colombia. e-mail: lacasav@unal.edu.co

Se presenta un paciente masculino de 40 años de edad que consulta al grupo de identificación humana de la Universidad Nacional de Colombia para realizarse una prueba de paternidad. Al realizar la amplificación por PCR de 15 marcadores tipo STR del *kit Identifiler* -incluyendo la amelogenina-, se observa en los resultados la ausencia de amplificación correspondiente para el cromosoma-Y, lo cual es confirmado por la ausencia de perfil genético para este mismo cromosoma empleando 16 microsatélites del *Kit Y-Filer*. Una nueva muestra del paciente es remitida al grupo de citogenética, quienes obtienen cariotipo 46, XX. Adicionalmente se realiza FISH para SRY el cual es negativo (46,XX.ish (DXZ1x2)(SRY-)). En la valoración clínica se observa un fenotipo masculino asociado a talla baja e hipogonadismo. No hay evidencia ni

historia de ambigüedad sexual. Los niveles séricos de testosterona, 17 hidroxiprogesterona, estradiol y electrolitos son normales. La ecografía pélvica no reporta útero u otras estructuras Mullerianas. Por los hallazgos descritos se hace diagnóstico de Síndrome de Reversión Sexual 46,XX, al excluir otros diagnósticos como translocación de SRY o hiperplasia suprarrenal congénita. Existen tres categorías clínicas de este síndrome: hombres con características fenotípicas masculinas, hombres con ambigüedad genital y hermafroditas verdaderos. Recientes estudios han confirmado que en ausencia de SRY puede ocurrir una diferenciación sexual masculina, por sobreexpresión de genes como *Sox9* y *Sox3*, o mutaciones con pérdida de función en *Wnt4* and *Rspol*.

GMED 57

REPORTE DE UN MOSAICISMO 46XX/47XXY EN UN PACIENTE FENOTÍPICAMENTE MASCULINO

Cassina G¹, A Sanguinetti¹, P Cardozo¹, P López¹, A Tapié², M Ramírez³, M Boidi², F Uturbey¹, V Raggio². ¹Departamento de Genética de la Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay, ²Policlínica de Genética, Hospital Pereira Rossell. Facultad de Medicina. Montevideo, Uruguay, ³Departamento de Endocrinología del Hospital Pereira Rossell. Montevideo, Uruguay. e-mail: gabriela.cassina@gmail.com

El síndrome de Klinefelter es una de las anomalías cromosómicas más comunes, con una incidencia de 1/500 niños varones nacidos vivos. Los pacientes con Klinefelter típico presentan un cariotipo de 47XXY, resultado de una no disyunción de los cromosomas sexuales durante la primera o segunda división meiótica. En menor frecuencia se presenta la forma mosaico 47XXY/46X, resultado de una no disyunción en la mitosis posterior a la fecundación. En este caso la presencia de la línea celular 46XY atenúa el cuadro clínico. Con mucha menor frecuencia, se han registrado casos de mosaicismo 47XXY/46XX. En el presente trabajo presentamos el caso de un niño de 12 años que consultó por criptorquidia en la Policlínica de Genética del Hospital Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay. La anatomía patológica de la gónada reveló la presencia de tejido ovárico. Análisis citogenéticos convencionales en linfocitos demostraron un mosaicismo 46XX/47XXY. Se confirmó este resultado por la técnica de FISH (fluorescence in situ hybridization) donde se analizaron 100 núcleos que presentaron dos líneas celulares: 46XX(70%)/47,XXY (30%). La

importancia de una investigación interdisciplinaria completa desde el punto de vista clínico, citogenético y molecular en los pacientes con desórdenes en la diferenciación sexual se pone de manifiesto en este hallazgo de mosaicismo 47XXY/46XX de un paciente fenotípicamente varón pero con la presencia de órganos femeninos y que requiere un tratamiento quirúrgico, médico y psicológico complejo. Comunicamos este hallazgo por ser el primer caso reportado en nuestro país.

GMED 58

RELAÇÃO DO SNP -174G/C DO GENE IL-6 COM A DOENÇA CELÍACA EM PACIENTES ITALIANOS

Maranhão RMA^{1,3}, FA Esteves², S Crovella², PRE Souza¹.
¹Universidade Federal Rural de Pernambuco, ²Universidade Federal de Pernambuco, ³Universidade de Pernambuco.
 e-mail: rebeka_maranhao@hotmail.com

A interleucina -6 (IL-6) é uma citocina pró-inflamatória envolvida em respostas imune inata e adaptativa e tem sido extensivamente estudada no contexto de várias condições inflamatórias e imune, com resultados contraditórios. Estudos recentes mostraram alterações nos níveis da IL-6 no soro de pacientes celíacos e podem estar relacionados com polimorfismos genéticos que devem potencialmente contribuir para susceptibilidade à doença. O objetivo deste trabalho foi verificar se há relação entre o polimorfismo da região promotora -174 G/C (rs1800795) do gene IL-6 com a susceptibilidade à doença celíaca em uma população italiana. Foi realizado um estudo tipo caso-controle com 100 indivíduos celíacos (50 DQ2 e 50 DQ8) e 50 indivíduos controle saudáveis. A genotipagem do polimorfismo foi realizada através da técnica da PCR-RFLP utilizando a enzima de restrição Hsp92II. As comparações entre as frequências genotípicas e alélicas dos grupos em estudo foram realizadas através do software do programa BioEstat 5.0. Contudo, o resultado da distribuição das frequências não mostrou susceptibilidade à doença ($p=0.15$). Da mesma forma, quando os grupos foram estratificados, não houve diferença significativa entre as mesmas [DQ2 x DQ8 ($p=0.43$); DQ2 x Controle ($p=0.45$) e DQ8 x Controle ($p=0.93$)]. Assim sendo, o polimorfismo IL-6 -174 G/C não mostrou influência na susceptibilidade ao desenvolvimento da doença celíaca na população italiana estudada.
 Palavras chaves: IL-6, polimorfismo, doença celíaca.

GMED 59

ESTUDIO CITOMOLECULAR DE LA REPARACIÓN DEL ADN EN SANGRE PERIFÉRICA IRRADIADA CON DOSIS TERAPÉUTICAS

Córdoba EE^{1,2}, RV Campagno^{1,2}, R Marcos Dauer⁴, AM Güerci^{1,2,3}. ¹Instituto de Genética Veterinaria Ing. Fernando N. Dulout- IGEVET. Facultad de Ciencias Veterinarias. Universidad Nacional de La Plata, ²Centro de Investigaciones de Transferencia en Oncología Molecular Argentina- CITOMA. Red CIO Terapia Radiante, ³Cátedra de Radiobiología y Dosimetría. Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata, ⁴Universidad Autónoma de Barcelona.
 e-mail: allycordoba@hotmail.com

La *radiosensibilidad individual* es un fenotipo complejo que responde a un tipo de herencia multifactorial, en el que se destaca la intervención de genes implícitos en diversas vías de señalización. Si bien se han realizado esfuerzos para encontrar marcadores de este fenotipo, los mismos aún no constituyen parte de las rutinas clínicas. Considerando que las rutas moleculares activadas por la radiación son variadas y de gran complejidad, la alternativa de pruebas genéricas podría adecuarse para instancias preliminares. De esta manera, el objetivo del trabajo fue evaluar la eficacia del Ensayo Cometa en virtud de establecer patrones de la capacidad de restauración del ADN y caracterizar la respuesta al desafío de tratamientos radiantes. Se analizaron 56 muestras de sangre provenientes del Instituto de Hemoterapia de La Plata, de mujeres jóvenes y potencialmente sanas. Las mismas fueron irradiadas con 6 Gy de rayos X y evaluadas con la versión alcalina del ensayo a distintos tiempos post-tratamiento. Si bien el efecto genotóxico es significativo respecto a los controles ($p<0,001$), el 57,28% de las células se recuperan a los 60 minutos de transcurrida la irradiación y al cabo de 120 minutos se observa el 71,5% de unidades sin daño. En relación a lo expuesto, los resultados permitirían sugerir la respuesta esperada bajo estas condiciones y evaluar cambios de protocolos radiantes en pacientes que manifiesten respuestas diferentes.

GMED 60

ESTUDIO DE VARIANTES ALÉLICAS EN EL GEN HAMP EN PACIENTES PORFÍRICOS Y EN INDIVIDUOS CON SIDEROSIS

Medina NM¹, FP Colombo^{1,2}, JV Lavandera¹, AMC Batlle¹, MV Rossetti^{1,2}, VE Parera¹. ¹CIPYP-CONICET/UBA- Hospital de

Clínicas, ²Depto. Química Biológica-FCEN-UBA.
e-mail: medinanama@yahoo.com.ar

La manifestación clínica de la Porfiria Cutánea Tardía (PCT) está asociada a factores desencadenantes, entre ellos la sobrecarga de hierro, llevando en general a siderosis hepática. En la hemocromatosis hereditaria (HH) se observan depósitos de hierro especialmente en hígado. Existen 6 tipos de HH, cada una asociada a un gen específico, siendo el gen HFE responsable de HH tipo I y el gen HAMP del tipo IIB. La hepcidina, codificada por HAMP es el principal regulador en la homeostasis del hierro. El objetivo fue estudiar la prevalencia de variaciones genéticas en HAMP que pudieran influenciar el desencadenamiento de la PCT. Se amplificaron y secuenciaron los tres exones, sitios de splicing y el promotor de HAMP en 37 pacientes PCT sin mutaciones en HFE. Se analizó el promotor por RFLP en otros cuatro grupos: sujetos con clínica HH con y sin mutaciones en HFE (13 y 17), sujetos control (69) y en 19 pacientes con Protoporfiria Eritropoyética (PPE). Se detectaron dos polimorfismos ya reportados: c.-153C>T en un PCT (2,7%) y c.-582A>G en 14 PCT (38%) y en 13 sujetos control (19%). Las frecuencias alélicas para c.-582G fueron: 0,101 (grupo control), 0,189 (PCT), 0,154 y 0,147 (HH con y sin mutaciones en HFE) y 0,158 (PPE). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos analizados y el control, indicando que en nuestro país el desencadenamiento de la PCT no estaría asociado a la presencia de c.-582G. Esta variante en heterocigosis tampoco sería responsable de la siderosis observada en pacientes HH.

GMED 61

ANALYSIS OF THE ASSOCIATION OF THE MTHFR, CBS AND MTRR POLYMORPHISMS AND THE RISK FOR NEURAL TUBE DEFECTS

Sopó OL¹, I Zarante¹, R García¹, P Ayala¹, A León¹, MC Agudelo², C Restrepo². ¹Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia, ²Fundación Espina Bífida Mónica Uribe por Amor, Medellín, Colombia.
e-mail: osopo@javeriana.edu.co

Neural tube defects (NTDs) are a group of congenital malformations that result in an incomplete closure of the neural tube from an interaction of several genes and environmental factors. Gene polymorphisms of the folate and homocysteine pathway are known as risks factors for NTDs in some populations.

The aim of this study is to evaluate the association between the polymorphisms and the risk for NTD. In order to evaluate the role of these polymorphisms and their interaction NTD risk we genotyped the polymorphisms by performing PCR-RFLPs method. Allele frequencies in the NTDs cases and controls were determined the association analysis was used to determine the risk factor association of the polymorphisms and NTD. An association between the 677T, 66G polymorphisms and the risk for NTDs malformation were found. An increased risk was found in cases mothers for the homozygous 677T/T and 66G/G genotype, significant association was also found when combined 677 C/C and 677 C/T genotypes and when applied the recessive genetic model (CC/CT vs TT), and when applied the dominant genetic model (CC/AC vs AA) in the total group of cases mothers. We did not observe any statistically significant difference between cases and controls for the other polymorphisms. This study provides the first evidence of the MTHFR C667 and MTRR A66G polymorphisms significantly influences the risk of NTDs. Further investigations are necessary about those polymorphisms in this and other genes in order to evaluate the impact of this polymorphic pathology.

GMED 62

EXPRESSÃO GÊNICA E PROTÉICA ELEVADA DOS RECEPTORES TOLL-LIKE TLR-2 E TLR-4 EM GASTRITE CRÔNICA *H. pylori*-POSITIVA

Cadamuro ACT¹, PM Biselli-Chicote², F Nasser³, PSF Pereira³, EPBM Vale³, K Miyasaki³, A Volpatto^{3,4}, R Acayaba⁴, EM Goloni-Bertollo², AE Silva¹. ¹UNESP –Universidade Estadual Paulista, ²FAMERP – Faculdade de Medicina, ³Hospital de Base, ⁴Hospital João Paulo II.
e-mail: ctc.aline@gmail.com

A *Helicobacter pylori* é o fator de risco mais fortemente associado ao câncer gástrico e lesões como a gastrite crônica. O fator de virulência CagA associa-e com uma resposta inflamatória mais acentuada e lesões gástricas mais severas. O reconhecimento da bactéria pelos receptores toll-like, como o TLR2 e o TLR4, desencadeia a resposta imune. Neste estudo, analisamos a expressão dos RNAm a partir de biópsias (21 pacientes para o TLR2 e 17 para o TLR4) pela técnica de qPCR em tempo real e a expressão protéica pela imunohistoquímica (14 pacientes para o TLR2 e 10 para o TLR4) em pacientes com gastrite crônica *H. pylori*

positivos (GC-Hp+) antes do tratamento da infecção e a associação com o genótipo de virulência *CagA*, detetado por PCR. Expressão protéica aumentada foi observada em 64,3% dos casos para TLR2 e 50,0% para TLR4, enquanto níveis aumentados de expressão do RNAm foram detectados em 71,4% casos para o *TLR2* (média=6,0±1,5) e em 76,5% para o *TLR4* (média=2,9±0,7). Observou-se uma correlação positiva entre a expressão para ambos os genes ($r=0,93$; $p=0,000$). Entretanto, o genótipo *CagA* não teve influência sobre a expressão gênica ($p=0,29$ para *TLR2*; $p=0,73$ para *TLR4*), nem sobre a expressão protéica ($p=0,86$ para *TLR2*; $p=0,22$ para *TLR4*). Portanto, os resultados evidenciam expressão gênica e protéica aumentada dos receptores *TLR2* e *TLR4* em indivíduos GC-Hp+, que consequentemente pode ativar citocinas inflamatórias envolvidas na resposta imune. Auxílio Financeiro: CNPq

GMED 63

POLIMORFISMOS TLR2 -196 A -174DEL E TLR4 +896A/G E ASSOCIAÇÃO COM CÂNCER COLORRETAL

Pronça MA¹, JG Oliveira², GS Cunrath³, JG Netinho³, EM Goloni-Bertollo⁴, EC Pavarino⁴, AE Silva¹. ¹UNESP - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", São José do Rio Preto, SP, Brasil, ²USC-Universidade do Sagrado Coração, Bauru, SP, Brasil, ³Hospital de Base, São José do Rio Preto, SP, Brasil, ⁴FAMERP-Faculdade de Medicina, São José do Rio Preto, SP, Brasil.
e-mail: marcela-pronca@hotmail.com

Processos inflamatórios podem estar relacionados com o desenvolvimento de câncer colorretal (CCR). Dessa forma, polimorfismos em genes de receptores *Toll-like*, como *TLR2* e *TLR4*, importantes na resposta imune inata, podem ser candidatos a marcadores de suscetibilidade em CCR. Neste estudo caso-controle foi avaliada a associação dos polimorfismos *TLR2 -196 a -174del* e *TLR4+896A/G* (rs4986790) e fatores de risco (gênero, idade, tabagismo e etilismo) com o risco de desenvolvimento de CCR. Foram genotipados pelas técnicas de PCR alelo-específico e PCR-RFLP 434 indivíduos (194 CCR e 240 controles). Análise de regressão logística múltipla foi realizada utilizando os seguintes modelos: log-aditivo (homozigotos selvagens vs heterozigotos vs homozigotos polimórficos), dominante (homozigotos selvagens vs heterozigotos + homozigotos polimórficos) e recessivo (homozigotos selvagens + heterozigotos vs homozigotos polimórficos) ajustados para fatores de

risco ($p<0,05$). As frequências alélicas e genotípicas dos polimorfismos estavam em equilíbrio de Hardy-Weinberg para ambos os grupos. A variante polimórfica *TLR2 -196 a -174del* foi associada com risco aumentado de CCR conforme os modelos dominante (OR=1,72, IC95%=1,03-2,89; $p=0,038$) e log-aditivo (OR=1,59, IC95%=1,02-2,48; $p=0,039$), assim como idade acima de 60 anos (OR=1,89, IC95%=1,23-2,91; $p=0,004$) e hábito etilista (OR=2,87, IC95%=1,72-4,80; $p=0,000$). Contudo, não se observou associação com o polimorfismo *TLR4+896A/G*. Portanto, os resultados indicam associação da variante *TLR2 -196 a -174del* na etiologia de CCR na população brasileira.

GMED 64

IDENTIFICAÇÃO DE NOVAS MUTAÇÕES NO GENE COL1A1 EM PACIENTES COM OSTEOGÊNESE IMPERFEITA: UMA COLAGENOPATIA DO TIPO I

Moraes MVD^{1,2}, C Barbirato^{1,2}, MG Almeida², BVP Almada², MRGO Rebouças³, V Sipolatti³, VRR Nunes³, ANJ Akel³, FIV Errera^{1,4}, F Paula^{1,2}. ¹Programa de Pós-graduação em Biotecnologia, Rede Nordeste de Biotecnologia, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória-ES, Brasil, ²Núcleo de Genética Humana e Molecular, Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória-ES, Brasil, ³Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, Vitória-ES, Brasil, ⁴Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia, Vitória-ES, Brasil.
e-mail: markydor@yahoo.com.br

A osteogênese imperfeita (OI) representa um grupo de distúrbios hereditários do tecido conjuntivo associadas a anormalidades no colágeno tipo I e que resultam em fragilidade óssea. Formas dominantes (AD) surgem por falhas quantitativas ou qualitativas nos genes *COL1A1/COL1A2*, principais *loci* de mutações. As recessivas (AR) surgem por deficiência em eventos pós-traducionais, de dobramento da tripla hélice, de mineralização óssea e diferenciação osteoblástica. Este estudo objetivou identificar possíveis mutações no gene *COL1A1* em pacientes OI-like do HINSG, Vitória-ES, Brasil. DNAs obtidos a partir de amostras de sangue foram submetidos à triagem por SSCP e sequenciamento automatizado, o que confirmou o diagnóstico em 21% dos casos analisados: duas novas mutações, c.2750delG (OI tipo I) e c.3239delC (OI tipo III), além de outras cinco já descritas, c.1056+1G>A (OI tipo IV), c.1138G>T (OI tipo I), c.1875+1G>C (OI tipo III), c.2559+1G>A (OI tipo I) e c.3235G>A (OI tipo I). Uma vez que o colágeno tipo I é um

heterotrímico em tripla hélice constituído por trincas $Gly-X-Y_n$, a detecção de mutações que prometem quantitativamente a síntese ou a integridade molecular da proteína confirma o diagnóstico clínico na OI AD. A não detecção de mutações em gDNA ou de possíveis grandes deleções em pacientes reforça a heterogeneidade clínica, alélica e de *locus* em OI. Nestes casos, recomenda-se uma criteriosa reavaliação do diagnóstico primário realizado e a triagem de genes adicionais, além de análises complementares em cDNA e da proteína alvo. Apoio financeiro: CNPq, UFES, FACITEC e FAPES.

GMED 65

ESCLEROSIS TUBEROSA. DIAGNÓSTICO FAMILIAR A PARTIR DE LA DETECCIÓN PRENATAL DE RABDOMIOMA CARDÍACO

Abbate S^{1,5}, S Andersen^{1,5}, G Chernovetzky², A Faganello³, M Ingilde⁴, M Rittler¹. ¹Sección Genética - Htal. Materno Infantil Ramón Sardá, ²Sección Cardiología Perinatal-Htal. Materno Infantil Ramón Sardá, ³Departamento de Obstetricia-Htal. Materno Infantil Ramón Sardá, ⁴División Urgencias, Htal. Materno Infantil Ramón Sardá, ⁵Centro Nacional de Genética Médica.

e-mail: silvinaabbate@hotmail.com

La esclerosis tuberosa (ET) se debe a una mutación autosómica dominante en los genes TSC1 o TSC2. Es de afectación multisistémica y se caracteriza por hamartomas en cerebro, piel y otros órganos. Tanto sus manifestaciones como el momento de su aparición son variables, pudiendo ser mínimos o incluso estar ausentes. Los rabiomas cardíacos son los signos más característicos en el recién nacido (RN) y entre el 50 y el 80% de estos tumores congénitos se asocia a ET. Presentamos dos casos de rabioma cardíaco diagnosticados prenatalmente y describimos su evolución postnatal. A partir de uno de ellos se realizó el diagnóstico de ET en otros integrantes de la familia, con escasa sintomatología. Esto permitió además inferir la presencia de ET en el RN y establecer un adecuado seguimiento para la detección precoz de otras complicaciones frecuentes, como tumores renales y cerebrales. Por otro lado, se recalca la importancia de descartar ET en los padres de un niño con rabioma cardíaco, para un adecuado asesoramiento familiar.

GMED 66

DUPLICAÇÃO Xq EM UM PORTADOR DE TRANSLOCAÇÃO (Xq;15)mat

Silva RAB, DH Souza, D Moretti-Ferreira. Serviço de Aconselhamento Genético – Departamento de Genética – Instituto de Biociências de Botucatu – Unesp - BRASIL.
e-mail: sag@fmb.unesp.br

Duplicação do braço longo do cromossomo X é rara, sempre associada à anomalias congênitas múltiplas e atraso do desenvolvimento, incluindo dismorfismo facial (bossa frontal, fissuras palpebrais curtas, epicanto, ptose palpebral, hipertelorismo, ponte nasal baixa, palato ogival, micrognatia, deficiência mental grave, hipoplasia de genitália e hipotonia. Nosso caso de 5 a, encaminhado ao nosso Serviço por apresentar ADNPM e epilepsia. Nasceu de parto normal sem intercorrências. Seu peso ao nascimento foi de 2,5 Kg (P=2,5%), firmou a cabeça com mais de 1 a, sentou sem apoio com 1 a e 5 m, andou com 2 a e 2 m e as primeiras palavras com 4 anos. Aos 5 a apresentou crise de convulsão controlada com fenobarbital. O exame físico apresentou peso de 25Kg (P=75%) estatura 1,19cm (P=75%) PC de 52cm (P=75%), abaulamento frontal, orelhas grandes, epicanto, ponte nasal estreita, base nasal alargada, narinas antevertidas, filtro nasal curto e apagado, lábio inferior volumoso, língua protusa, pescoço curto, hérnia umbilical, mãos pequenas, clinodactilia de 5º dígito, cristas dermopapilares apagadas, pés grandes, hálucos largos e hiperextensibilidade articular. Exame citogenético bandamento GTG e FISH, revelou cariótipo 46,XY,-15,der(X;15)(Xqter→Xq10::15q10→15qter). O estudo citogenético da mãe apresentou cariótipo 46,X,-X,-15,der(X)(Xpter→Xp10),der(X;15)(Xqter→Xq10::15q10→15qter) resultando em uma translocação equilibrada. As alterações dismórficas apresentadas pelo menor são devidas a duplicação do braço longo do cromossomo X. Foi realizado AG para o casal genitor.

GMED 67

DEFECTO EN LA COMPACTACIÓN CROMATÍNICA Y SU IMPACTO SOBRE LA INTEGRIDAD GENÉTICA DEL ESPERMATOZOIDE

Cabral NE, M Faut, MA González Torres, VY Rawe. REPROTEC. Laboratorio de Patología de Gametas y Embriones. Buenos Aires, Argentina.

e-mail: correodenoe22@hotmail.com

Introducción: Los espermatozoides reemplazan la mayoría de las histonas testiculares por proteínas fuertemente básicas denominadas protaminas.

Esta remodelación de la cromatina espermática tiene como función compactar el núcleo y proteger la información genética contenida. Objetivo: Relacionar los defectos en el empaquetamiento de la cromatina espermática con la susceptibilidad al daño en el ADN. Metodología: Se estudiaron 125 pacientes que consultaron por infertilidad. Los defectos en la compactación se evaluaron con Cromomicina A₃ (CMA₃) y tinción con Azul de Anilina (AA). La fragmentación del ADN se determinó mediante test de TUNEL. El análisis estadístico se realizó con el software SPSS16.0 y Epidat3.0. Resultados: Se encontró una correlación positiva significativa entre TUNEL y CMA₃ ($r=0,244$; $p<0,01$) y TUNEL y AA ($r=0,278$; $p<0,01$). Al comparar %TUNEL, en pacientes con CMA₃ alterada (>30%) y normal (<30%), se obtuvo un χ^2 de 29,33 ($p=0,0001$) y un OR de 8,85 (IC 95%, 3,84–20,42). De igual manera, en pacientes con valores alterados de AA (>30%) y normales (<30%), el χ^2 fue de 34,01 ($p=0,0001$) y un OR de 12,61 (IC 95%, 4,93–32,20). Conclusión: En esta población, los niveles de compactación de la cromatina están directamente relacionados con los niveles de fragmentación del ADN. Pacientes con valores de CMA₃ patológico tienen un riesgo 8,85 veces mayor de presentar valores de TUNEL patológicos (>20%). Ante valores de AA patológicos, el riesgo es 12,61 veces mayor. La compactación de la cromatina juega un papel principal en determinar el grado de vulnerabilidad al daño del ADN.

GMED 68

CARACTERIZACIÓN DE MUTACIONES EN EL GEN COL7A1 EN 14 FAMILIAS CON EPIDERMÓLISIS AMPOLLAR DISTRÓFICA

Natale MI, LE Valinotto, G Manzur. Hospital de Niños R. Gutiérrez.

e-mail: minatale@hotmail.com

La Epidermólisis Ampollar Distrófica (EAD) es una genodermatosis caracterizada por fragilidad cutánea que se evidencia por la aparición de erosiones y ampollas en la piel y mucosas ante el más mínimo roce o traumatismo. La transmisión es autosómica recesiva o dominante. Se han descrito más de 400 mutaciones asociadas a esta enfermedad, las cuales se encuentran dentro del gen COL7A1 que codifica la proteína colágeno VII. Dicho gen tiene 118 exones y se expresa principalmente en queratinocitos formando homotrímeros que constituyen los filamentos de anclaje. En este trabajo analizamos las características fenotípicas y genéticas de los pacientes

con EAD atendidos en el Servicio de Dermatología del Hospital de Niños R. Gutiérrez. Se estudiaron 22 pacientes y 23 familiares sanos pertenecientes a 14 familias no relacionadas provenientes de diferentes provincias argentinas. En cada caso, se extrajo ADN a partir de sangre periférica, posteriormente se amplificó cada exón por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con cebadores ubicados en los intrones flanqueantes. Los productos de PCR fueron purificados y luego secuenciados. El 75% de las mutaciones halladas fueron sustituciones, aunque también se observaron inserciones y alteraciones del *splicing*. Se encontraron tanto mutaciones previamente descritas por otros grupos, así como también nuevas mutaciones. Gracias al análisis del gen COL7A1 fue posible confirmar el diagnóstico clínico y permitir además el asesoramiento genético de los pacientes y sus familias.

GMED 69

EXPRESION DEL GEN SCARB1 EN PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Siewert SE¹, II Gonzalez¹, GV Mendoza¹, RO Lucero², MS Ojeda¹. ¹Universidad Nacional de San Luis, ²Centro de Salud de la Pcia de San Luis.

e-mail: ssiewert@unsl.edu.ar

En el Transporte Reverso del Colesterol la identificación del Receptor Scavenger Clase B Tipo 1 (SR-B1), caracterizado in vitro en animales de estudio, mostró ser un receptor relevante, que influye sobre los niveles de HDL-c, mediando la captación selectiva de colesterol esterificado desde el centro de las partículas HDL. Determinar los niveles de expresión de las isoformas SR-BI y SR-BII en controles y diabéticos tipo 2. La extracción de RNA se realizó a partir de sangre total, usando el método clásico de Chomczynski et al. (1987). La RT se llevó a cabo usando 5U/ μ l de AMV transcriptasa reversa y hexámeros, en la PCR, se usaron los primers: Forward 5'CTGCGTCTGCTGCTGGTCC3' y Reverse 5' GGCTCACGGTGTCTCAGGA 3', para identificar las dos isoformas y para el gen beta-globina se usaron los primers: Forward 5' CAACTTCATCCACGTTCCACC 3' y Reverse 5' GAAGAGCCAAGGACAGGTAC3'. Los productos de PCR se separaron mediante electroforesis en agarosa. Los niveles de ARNm fueron expresados como la relación entre la intensidad de las isoformas y la correspondiente a beta-globina. Los resultados mostraron que la expresión total del receptor fue significativamente mayor en Co respecto a

diabéticos ($p < 0,0002$); cuando se midió la expresión de las isoformas se observó en Co mayor expresión de SR-BI respecto a diabéticos ($p < 0,01$); mientras que la expresión de SR-BII fue significativamente menor en controles respecto a diabéticos ($p < 0,003$). La alteración de los niveles de lípidos plasmáticos ejercería una correlación negativa con la expresión del gen SCARB1.

GMED 70

MUTACIONES EN EL EXÓN 11 DEL GEN BRCA1 Y VARIANTES EN GENES DE BAJA PENETRANCIA EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA FAMILIAR

Cortés-Urrea C, DM Tróchez-Jaramillo, M Solarte-Cadavid, G Barreto. Universidad del Valle, Cali-Colombia.
e-mail: karourrea64@gmail.com

El cáncer de mama se considera como la neoplasia femenina más frecuente, constituyéndose en la segunda causa de muerte para las mujeres de todo el mundo. En Colombia, esta neoplasia se perfila como un problema de salud pública de primer orden, ya que su incidencia ha crecido durante los últimos 30 años, ocupando el segundo lugar en frecuencia y siendo la tercera causa más común de muerte por cáncer. La mayoría de casos de cáncer son esporádicos, pero existe entre un 5-15% de casos en los que se presenta historia familiar positiva en las afectadas. Con el objetivo de determinar cuáles son las mutaciones más frecuentes en pacientes con cáncer de mama y/u ovario familiar, se secuenció el exón 11 del gen BRCA1 en 80 familias con esta neoplasia y 80 controles sanos no relacionados entre sí. Adicionalmente en el mismo número de familias se estudiaron los genes de baja penetrancia RAD51 y XRCC3. Se encontraron 19 alteraciones de secuencia de las cuales 16 son compartidas con otras poblaciones del mundo y 3 son propias para Colombia en BRCA1. El polimorfismo G135C RAD51 no mostró diferencias significativas entre casos y controles, contrario a lo que se observó para T241M XRCC3, lo cual indica que los portadores de la variante T241M XRCC3 tienen incrementado el riesgo de desarrollar la patología 2.14 veces más que un individuo que porta el alelo normal. Todas las alteraciones de secuencia halladas en el presente estudio deben ser considerados en el diagnóstico de pacientes con predisposición genética a cáncer de mama y sus familiares en Colombia.

GMED 71

POLIMORFISMOS NO PROMOTOR DO GENE DA INTERLEUCINA-6 EM PACIENTES COM LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

Angelo HDS¹, IIFG Silva², NM Asano³, HA Silva¹, MMD Maia², PRE Souza². ¹Departamento de Genética da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), ²Laboratório de Genética, Bioquímica e Sequenciamento de DNA Prof Tânia Falcão da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), ³Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).
e-mail: isaurinhaifgs@hotmail.com

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença crônica e autoimune com uma patogênese complexa que envolve vários fatores genéticos e ambientais. A doença é caracterizada pela produção de auto-anticorpos e alterações nas funções do sistema imune-inflamatório. No entanto, a completa etiologia do LES é ainda desconhecida. Polimorfismos em genes citocinas podem desempenhar um papel importante no desenvolvimento e nas manifestações clínicas do LES. Dentre as citocinas atualmente estudadas, a Interleucina 6 (IL-6) é uma importante molécula pro-inflamatória envolvida na patogênese do LES. O presente estudo investigou a relação do polimorfismo na região promotora (-174 G/C) do gene da IL-6 com o LES em pacientes brasileiros. Foi realizado um estudo tipo caso-controle com 50 pacientes com LES e 50 controles saudáveis. O polimorfismo foi detectado pela técnica da PCR-RFLP. A digestão das amostras foi realizada com a enzima de restrição HSP92II e analisada em gel de poli-acrilamida a 6%. Os resultados mostraram diferenças significativas na distribuição dos genótipos entre pacientes e controles ($\chi^2 = 8.667$; $P = 0.0131$). Além disso, foi observado que indivíduos portadores do alelo G tiveram cerca de 3.5 vezes maior chance de risco para o desenvolvimento do LES (OR = 3.63; $P = 0.0038$). Este estudo apresenta evidências preliminares de associação entre polimorfismo na região promotora (-174 G/C) do gene da IL-6 e a susceptibilidade ao LES em uma população brasileira.

GMED 72

POLIMORFISMOS GENÉTICOS MATERNO E O NASCIMENTO DE INDIVÍDUOS COM SÍNDROME DE DOWN: METANÁLISE

Victorino DB¹, JM Biselli¹, BL Zampieri¹, CC Mendes¹, MF

Godoy², EM Goloni-Bertollo¹, EC Pavarino¹. ¹Unidade de Pesquisa em Genética e Biologia Molecular – UPGEM, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP, São José do Rio Preto, SP, Bra, ²Laboratório de Pesquisa e Teoria do Caos Aplicada à Medicina, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto–FAMERP, São José do Rio Preto, SP, Bra.

e-mail: dani_balduino@hotmail.com

A Síndrome de Down (SD) é a causa mais comum de deficiência mental de etiologia genética e, em 95% dos casos, é atribuída a trissomia livre do cromossomo 21 resultante da não disjunção meiótica materna. Estudos sugerem que o metabolismo anormal do folato e polimorfismos no gene metilenotetrahidrofolato redutase (*MTHFR C677T* e *A1298C*) podem ser fatores de risco materno para a SD, porém diversos estudos que investigaram esta associação relataram resultados contraditórios ou inconclusivos. Portanto, o objetivo deste estudo foi determinar, por meio de metanálise (MA), se o nascimento de indivíduos com SD está associado com a presença de polimorfismos materno, com base em evidências da literatura. Os estudos publicados em inglês e anteriormente a junho de 2012 foram selecionados por meio de busca eletrônica no PUBMED, usando o critério (metilenotetrahidrofolato redutase ou *MTHFR C677T* ou *A1298C*) e (síndrome de Down ou Trissomia 21). Relatos de caso, editoriais e artigos de revisão foram excluídos. A MA avaliou a associação entre cada polimorfismo e SD para frequência alélica, e para os modelos recessivo e dominante do alelo polimórfico. Os resultados foram expressos em *odds ratio* (OR) com intervalo de confiança de 95%. Foram incluídos dados de 24 estudos e a MA mostrou uma associação significativa para o modelo dominante entre *MTHFR C677T* e SD [*random effects* OR = 1,44 (IC: 1,22-1,71)]. Entretanto, para o *MTHFR A1298C*, essa associação não foi verificada. Portanto, nossos resultados sugerem que o polimorfismo *MTHFR C677T* desempenha um papel significativo para a ocorrência da SD.

GMED 73

PAPILOMAVÍRUS HUMANO: ESTUDO EPIDEMIOLÓGICO E DE PREVALÊNCIA EM ADOLESCENTES MASCULINOS

dos Santos Gomes Freitas Silva PL^{1,2}, SJ Araujo Guimaraes², M dos Santos Vieira¹, J Lucena dos Santos¹, S Vieira Rodrigues Dumont¹, F Castello Branco Vidal^{1,2}, MD Soares Brandão Nascimento^{1,2}. ¹Universidade Federal do Maranhão, ²Banco de Tumores e DNA do Maranhão.

e-mail: pedromed91@yahoo.com.br

A infecção pelo Papilomavírus Humano está associada a cerca de 50% dos casos de câncer de pênis, e a 99,7% dos casos de câncer de cérvix. A detecção genital do vírus é frequente em jovens sexualmente ativos. Também se encontra fragmentos do DNA do vírus em cânceres da cavidade oral e orofaringe, dados ainda pouco explorados para tumores escamosos. O objetivo do estudo foi estabelecer a prevalência de HPV oral em jovens de uma escola da cidade de São Luís, Maranhão, Brasil, correlacionando-a com as características sociais, demográficas e fatores de risco para infecção por HPV. O estudo foi transversal de prevalência da infecção oral por HPV em 35 jovens do sexo masculino, sexualmente ativos, na faixa etária de 14 a 19 anos, alunos do Centro Integrado Rio Anil (CINTRA). A assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) condicionou a participação. Amostras de swab oral foram coletadas e o DNA extraído (QIAamp DNA Tissue kit-QIAGEN). Foram realizadas PCRs do tipo Nested, com primers PGMY 09/11 e GP+5/GP+6 e eletroforese em gel de agarose 2%. Depois foi aplicado questionário para avaliar aspectos epidemiológicos e sociodemográficos. A análise estatística foi feita no programa Epi Info versão 3.3.2. A taxa de infecção foi de 36,4% nos solteiros, 40% nos tabagistas e de 35% nos estilistas. Nenhum dos infectados declarou usar sempre o preservativo, o que consistiu em condição absoluta entre aqueles que apresentaram a PCR positiva. O estudo epidemiológico da prevalência de HPV em jovens pode despertar para a forte transmissão e para o melhoramento das vacinas.

GMED 74

POLIMORFISMO -493 DEL GEN DE LA PROTEÍNA MTP Y SU RELACIÓN CON HÍGADO GRASO Y DIABETES TIPO 2

Palavecino MA¹, SE Siewert¹, R Lucero², LE Fariás Altamirano¹, II Gonzales¹, MS Ojeda¹. ¹Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia-Universidad Nacional de San Luis, ²Centro de Salud de la Provincia de San Luis.

e-mail: msojeda@unsl.edu.ar

La Diabetes Tipo 2 (DMT2) incrementa significativamente la prevalencia y gravedad de hígado graso no alcohólico (NASH). Se ha encontrado NASH en el 62% de los pacientes con diabetes. Genéticamente el desarrollo de NASH se asocia con la proteína MTP (*Microsomal Triglyceride Transfer Protein*) la misma transfiere triglicéridos a

las apolipoproteínas B, dando lugar a la formación de VLDL lo que facilita la salida de los lípidos de las células hepáticas. El polimorfismo más común estudiado en la región promotora del gen de la MTP es el -493 G/T, asociado con una disminución de la actividad de la MTP. **Objetivo:** determinar la frecuencia del polimorfismo -493 del gen MTP y su asociación con los niveles lipídicos en pacientes con DMT2. **Métodos:** Se analizaron 50 individuos con DMT2 y 23 no diabéticos (Co) de ambos sexos. Se determinaron parámetros antropométricos y bioquímicos. El ADN genómico se extrajo de sangre periférica. Los genotipos se identificaron mediante el método de Tetra Primer ARMS-PCR. **Resultados:** la distribución de las frecuencias genotípicas entre diabéticos y Co fue: G/G: 52% y 61%; G/T: 22% y 26%; TT: 4% y 13%, respectivamente. Las frecuencias alélicas fueron de .74/.26. Los DMT2 portadores del al menos un alelo T, mostraron diferencias en IMC, CT, LDLc y TG. Al analizar DMT2 y Co portadores de genotipo G/G mostraron diferencias en: CT, HDLc, LDLc y TG, y los portadores de G/T + T/T: en IMC, HDLc, LDLc y TG. **Conclusiones:** La disminución de los niveles de TG en los Diabéticos Tipo 2 portadores del alelo T podría conferir mayor riesgo a desarrollar NASH.

GMED 75

ANÁLISIS DE LA FRECUENCIA DEL POLIMORFISMO -107 C/T DEL GEN PON-1 EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

Fariás Altamirano LE¹, SE Siewert¹, II Gonzalez¹, A Palavecino Nicotra¹, RO Lucero², MS Ojeda¹. ¹Universidad Nacional de San Luis, ²Centro de Salud de la Pcia de San Luis.
e-mail: luzver86@hotmail.com

La Paraoxonasa (PON-1) es una enzima asociada a HDL que protege a las lipoproteínas del proceso oxidativo, que en los pacientes Diabéticos Tipo 2 (DMT2) se encuentra aumentado. La oxidación lipídica juega un rol importante en el desarrollo de enfermedades vasculares. Existen evidencias que la actividad de PON-1 esta reducida en sujetos con DMT2. Se han identificado varios polimorfismos entre ellos el -107 C/T (rs705379) que se asocia con una disminución en la actividad enzimática. **Objetivo:** Determinar la frecuencia genotípica del polimorfismo -107C/T de PON-1 en pacientes con DMT2 y Co y su relación con el perfil lipídico. **Métodos:** Se estudiaron 63 individuos con DMT2 y 20 no diabéticos (Co) de ambos sexos. Se determinaron parámetros antropométricos y

bioquímicos. El ADN genómico se extrajo mediante el método de Fenol-Cloroformo, a partir de sangre periférica, identificando los genotipos de la variante rs 705379 mediante el método de Tetra Primers ARMS-PCR. Los productos de PCR se corrieron en un gel de agarosa al 2 %, teñido con Gel Red y se observaron en un transiluminador UV. Las frecuencias alélicas se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg. **Resultados:** la distribución de las frecuencias genotípicas entre diabéticos y Co fue: CC 52,38% y 80%; CT 36,5% y 20%; TT 11,11% y 0%, respectivamente. Los sujetos portadores del genotipo TT mostraron menores niveles de HDL-c comparados con los otros genotipos. **Conclusión:** Se puede inferir que los pacientes diabéticos portadores del genotipo TT podrían presentar mayor riesgo para sufrir eventos cardiovasculares.

GMED 76

CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN NIÑOS CON SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Foncuberta ME, K Abralde, S Caino, A Francheri Wilson, V Fano, L Chertkoff, M Torrado. Hospital de Pediatría Garrahan.
e-mail: eugefoncu@gmail.com

Introducción: El Síndrome de Prader-Willi (SPW) es una enfermedad multisistémica con una etiología compleja: deleción de la región 15q11q13 de origen paterno (deleción 1 y 2), disomía uniparental materna (DUPm) y defectos de impronta. **Objetivo:** Evaluar diferencias fenotípicas entre los distintos grupos etiológicos. **Pacientes y métodos:** 164 pacientes con SPW (79/85 F/M) fueron diagnosticados por test de metilación (Southern Blot). Los subtipos etiológicos fueron establecidos mediante MLPA y análisis de microsatélites. **Evaluación clínica según criterios de Holm.** Medidas antropométricas: peso, talla, talla sentado, perímetro cefálico e índice de masa corporal (IMC). Presencia de convulsiones, escoliosis y severidad de la misma. Se evaluó cociente intelectual y conducta adaptativa según pruebas de Wechsler y Vineland. **Test estadísticos:** ANOVA, X², Fisher, Mann-Whitney. **Resultados:** de los criterios de Holm sólo la frecuencia de hipopigmentación fue mayor en el grupo delecionado (p<0.0001) sin diferencias entre ambos subtipos de deleción. La presencia de convulsiones fue más frecuente en los pacientes con deleción 2 (p=0.02). Con respecto a las medidas antropométricas, la media del perímetro cefálico expresado en z score fue menor en el grupo con deleción (p=0.002), un mayor IMC fue observado

en niñas mayores de tres años con delección tipo 2 ($p=0.03$). La presencia de escoliosis severa fue mayor en el grupo con DUPm ($p=0.03$). Conclusiones: este estudio provee nuevos datos acerca de las diferencias fenotípicas entre los diferentes subtipos etiológicos en niños con SPW.

GMED 77

DETECCIÓN DE UN CASO DE SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN POR MLPA EN ARGENTINA

Laurito S¹, T Branham¹, G Herrero², S Marsa³, F Garro², M Roque¹. ¹Laboratorio de Alteraciones Genéticas y Epigenéticas en Patologías Humanas, IHEM-CCT-CONICET-Mendoza; Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina, ²Pediatría San Luis Centro Médico Privado, San Luis, Argentina, ³GENES, San Luis, Argentina. e-mail: smarsa@gmail.com

El Síndrome de Williams-Beuren (WBS) es un trastorno del desarrollo neurológico que incluye diferentes manifestaciones clínicas como estenosis aórtica supra-avalvular, lesiones cerebrovasculares, retraso en el crecimiento, rasgos faciales “élficos” y retraso mental. Es causado por una microdelección heterocigótica de genes contiguos en la banda cromosómica 7q11.23, generando un cambio en el número de copias (CNV) de esta región crítica. Los pacientes presentan una amplia manifestación clínica y variada expresión fenotípica. La confirmación de la sospecha clínica es esencial para el seguimiento clínico del paciente y el asesoramiento genético de la familia. La técnica estándar para la detección del síndrome de WB es la hibridación fluorescente *in situ*. En los últimos años la metodología MLPA ha sido incorporada a los laboratorios diagnóstico para la detección de CNV relacionados con distintas enfermedades, incluyendo WBS. El objetivo de este trabajo fue confirmar el diagnóstico clínico de síndrome de WBS en un paciente pediátrico, utilizando la técnica de MLPA. Los ensayos por MLPA permitieron confirmar el diagnóstico clínico e identificar los genes afectados en el caso clínico reportado. En regiones de Argentina como Cuyo, donde la determinación por FISH no está disponible para esta enfermedad, la metodología MLPA ha permitido confirmar el diagnóstico clínico y detectar los genes involucrados en la alteración. Hasta nuestro conocimiento basado en búsqueda bibliográfica, esta es la primera confirmación de diagnóstico del síndrome de WB por la técnica de MLPA en Argentina

GMED 78

ESTUDIO GENÉTICO-MOLECULAR AMPLIADO DE HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA EN PACIENTES CHILENOS

Poggi H, A Martínez-Aguayo, M Lagos, E Romeo, P Arroyo, G Mella. Departamentos de Laboratorios Clínicos y Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. e-mail: hpoggi@med.puc.cl

La hiperplasia suprarrenal congénita por déficit de 21-hidroxilasa (21OHD) tiene una base genética compleja, dada por la alta homología entre el gen activo que codifica para esta enzima (*CYP21A2*) y el pseudogen (*CYP21A1P*), los que además están repetidos en tándem. En nuestro país, se ha utilizado hasta ahora PCR alelo-específico, con lo que se detectan sólo mutaciones derivadas del pseudogen en el 80% de los alelos. El objetivo de este trabajo fue ampliar el estudio genético-molecular y detectar rearrreglos mayores, número de copias de gen activo y pseudogen, así como mutaciones puntuales no derivadas del pseudogen. Para ello, se analizaron 35 pacientes con diagnóstico clínico de 21OHD con un o ningún alelo identificado por PCR alelo-específico. Para detectar la presencia de gen activo, pseudogen y genes híbridos se utilizó PCR para fragmentos grandes, para estimar el número de copias se usó MLPA (*multiple ligation probe assay*) y para identificar mutaciones puntuales se secuenció el gen activo. En todos los pacientes se identificó la alteración en ambos alelos, en 18 de los 70 alelos se encontró la mutación Arg483fsX58 y en 3 se detectaron mutaciones no descritas. En más del 90% de los alelos con la mutación Val281Leu, se observó que se asocia a la presencia de un híbrido pseudogen-gen activo. El uso de estas metodologías no sólo permite identificar la alteración en todos los pacientes estudiados, sino que también hace posible una mejor definición del genotipo, permitiendo la confirmación del diagnóstico clínico y un adecuado asesoramiento genético.

GMED 79

CARACTERIZAÇÃO FUNCIONAL DAS ISOFORMAS DE CALICREÍNA 8 EM CÂNCER

Stefanini ACB¹, F Carregaro¹, T Henrique¹, BR Cunha¹, NJF Silveira², LM Sobral³, AM Leopoldino³, F Ferrari⁴, EHT Silva¹.
¹Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP,
²Universidade Federal de Alfenas-UNIFAL, ³Universidade de São Paulo-USP, ⁴Universidade Estadual de São Paulo-UNESP.
 e-mail: anacstefanini@yahoo.com.br

Os carcinomas epidermóides de cabeça e pescoço (CECP) estão entre os mais incidentes tipos de câncer. São estimados mais de 600 mil novos casos de CECP por ano no mundo e 14 mil no Brasil. Atingem a cavidade oral, faringe e laringe, e seus principais fatores etiológicos são o fumo e o álcool. A literatura cita alterações na expressão de muitas proteínas, incluindo as secretadas em fluidos corporais. O presente trabalho teve como objetivo investigar a participação da calicreína 8 (hK8), uma serino-protease extra-celular, no desenvolvimento desses tumores. Para isso, foi avaliado o efeito da indução ectópica do gene *KLK8* no índice de proliferação, na morfologia celular e nas características de migração e invasividade da linhagem celular Hep-2, originalmente descrita como procedente de CECP de laringe. Considerando a ausência de dados na literatura, foi também realizada a modelagem molecular por homologia da hK8 com o programa MODELLER. O experimento de transfecção utilizou o vetor de expressão comercial pCMV6-AC com o sistema Neon. Os resultados obtidos mostraram morfologias distintas na comparação da célula transfectada com a controle. O teste ANOVA não evidenciou diferença significativa entre os dois grupos em relação à capacidade de migração ($p=0,124$), ao contrário do ensaio de invasão ($p=0,024$) e de proliferação ($p<0,0001$). A modelagem molecular foi realizada utilizando a sequência da calicreína 5, que exibe identidade de cerca de 40% com a hK8. Os resultados podem contribuir, posteriormente, para o desenvolvimento de ligantes que inibam a função da proteína.

GMED 80

TRES MUTACIONES DEL CROMOSOMA X EN UNA FAMILIA

Correa CM¹, WM Gerding², C Bidinost³, L Rey¹, A Mazzeo⁴, ML Mostacciolo⁵, AJ Palermo Castaño¹, SI Giacosa¹, AL Rosa³, J Kötting², JT Epplen², RD Carrero Valenzuela¹. ¹Or. Genética, Fac. de Med., Universidad Nac. de Tucumán, Argentina, ²Humangenetik, Ruhr-Universität Bochum, Deutschland, ³Lab. de Genét. Molec., Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina, ⁴Dipart. di Neuroscienze, Scienze Psichiatriche e Anestesiologiche, Università di Messina, Italia, ⁵Lab. di Genetica Umana, Dipartimento di Biologia, Università

di Padova, Italia.

e-mail: roque.carrero@gmail.com

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth ligada al X puede deberse a mutaciones en el gen *GJB1/Cx32* (conexina 32) en Xq13.1 (CMTX1, OMIM 302800); a su vez, la distrofia muscular de Duchenne (DMD, OMIM 310200) se relaciona con mutaciones en el gen *DMD* (distrofina) en Xp21.2. Estamos estudiando una familia de ascendencia italiana de Tucumán, Argentina, con 2 sustituciones en *GJB1/Cx32*, c.383C>T(p.128S>L) y c.383C>A(p.128S>X), y con una portadora obligatoria de CMTX1, 2 de cuyos hijos adolescentes murieron con DMD. Ambas mutaciones afectan al mismo nucleótido en idéntico contexto genético (haplotipo), implicando un único cromosoma de origen. OBJETIVOS: indagar la secuencia temporal de las sustituciones y la posible base molecular de la DMD. MÉTODOS: Se utilizó ADN genómico orgánicamente extraído. Se comparó el haplotipo sustituido con los de mutaciones idénticas en familias italianas, y se buscó microdeleciones en *DMD*. RESULTADOS: El haplotipo sustituido es parcialmente idéntico al de la misma mutación sin sentido en una familia italiana. La madre de los dos varones con DMD es heterocigota para *GJB1/Cx32*, c.383C>T(p.128S>L) y *DMD*, g.ex3-44del. DISCUSIÓN: La identidad interfamiliar parcial del haplotipo sugiere que la mutación sin sentido es ancestral. Su cambio posterior en una mutación de sentido evoca las reversiones adaptativas de especies inferiores. La heterocigosidad para DMD no habría sido investigada sin la historia familiar. Aunque la microdelección está *in-frame*, su tamaño explicaría ambas muertes. La doble heterocigosidad justificaría un seguimiento más estrecho.

GMED 81

INVESTIGAÇÃO DE I27L EM HNF1A SUSPEITOS DE MODY

Graça FO¹, AGF Almeida², BA Nunes¹, AF Vidal¹, MS Faria², ERL Mesquita¹. ¹Laboratório de Estudos Genômicos e de Histocompatibilidade, ²Serviço de Endocrinologia do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.
 e-mail: nanda_2020_oliveira@hotmail.com

MODY 3 é o mais frequente tipo de diabetes mellitus (DM) monogênico autossômico dominante causado por mutações no gene *HNF 1a* e caracterizado por um defeito na secreção de insulina, diminuição no limiar renal de glicose e sensibilidade a sulfonureia na maioria das vezes. Já foram descritas mais de

300 mutações no gene, dentre *missense*, deleções, *nonsense*, inserções e duplicações. O objetivo foi analisar as mutações do gene *HNF1α* em pacientes atendidos no ambulatório de DM1 do Hospital Universitário da UFMA São Luís – MA (HUUFMA) e descrever as mutações encontradas neste gene. Foi realizado a Extração de DNA; PCR e Sequenciamento automático do gene *HNF1α*. Foram incluídos na amostra 20 pacientes portadores de DM1; onze do sexo feminino, dos quais onde apresentaram uma média de idade de $33,3 \pm 8$ anos. Foi encontrada uma mutação *missense* I27L (ATC CTC) em cinco pacientes. Relatos da literatura mostram que mutações nessa região podem quebrar a habilidade do *HNF1α* em formar dímeros, assim como a interação com o coativador para formar o complexo tetramérico. A isoleucina é um aminoácido extremamente conservado. *In vitro*, este polimorfismo já mostrou estar associado a uma diminuição na atividade transcripcional do gene e na função dos promotores transportadores de glicose. *In vivo*, também tem indicado alterações no metabolismo da glicose, associando-o principalmente a resistência insulínica, mais importante em homozigotos. Também está associada com riscos de DM2 em indivíduos maiores de 60 anos e com sobrepeso ($IMC > 25 \text{ Kg/m}^2$).

oxidative enzymes including glutathione peroxidase, superoxide dismutase and catalase in patients cells. In conclusion our data showed that anti-oxidative activity of resveratrol might diminish oxidative stress, thus can be considered in pharmacological treatment of AMD.

GMED 82

RESVERATROL MAY REDUCE OXIDATIVE STRESS IN AMD PATIENTS

Szaflik JP¹, M Stanczyk², M Zaras¹, M Mrowicka², J Szaflik¹, I Majsterek². ¹Department of Ophthalmology, Medical University of Warsaw, Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny, Warsaw, Poland, ²Department of Clinical Chemistry and Biochemistry, Medical University of Lodz, Lodz, Poland.

e-mail: jacek@ophthalmology.pl

Resveratrol (trans-3,4',5-trihydroxystilbene), a polyphenolic compound has been found to have anti-oxidant activities. In this study we presented that resveratrol reduces oxidative stress involved in age-related macular degeneration (AMD) pathogenesis. DNA damages in peripheral lymphocytes of 10 patients suffering from age-related macular degeneration according to 10 healthy subjects were investigated after resveratrol pretreatment for 15 min at 37 °C by comet assay. Resveratrol decreased oxidative DNA lesions in AMD patients as compared to healthy controls. It was also found that resveratrol might increase the activity of main anti-