

TLR2 19216 T/C POLYMORPHISM AND *Helicobacter pylori* INFECTION IN BRAZILIAN PATIENTS

Oliveira JG¹, LT Rasmussen¹, W Orcini¹, SLM Payão², PM Martinez¹.
¹Universidade do Sagrado Coração, Bauru/SP. ²FAMEMA, School of Medicine, Marília/SP, Brazil.

e-mail: juliana.usc2012@yahoo.com.br

Helicobacter pylori (*Hp*) can produce a long-term infection of the gastric mucosa, a condition that increases the relative risk of developing various clinical disorders, such as chronic gastritis and gastric adenocarcinoma. Polymorphisms in Toll-like genes such as *TLR2* seem to play a role in susceptibility to inflammatory diseases and cancer. The aim of this study was to evaluate the association of *TLR2* 19216 T/C with the risk of *Hp* infection using the PCR-RFLP technique in 140 Brazilian individuals: 70 *Hp* positive patients (37 males and 33 females) and 70 *Hp* negative patients (28 males and 42 females). Multiple logistic regression analysis was conducted using the co-dominant, dominant and recessive models. P-values <0.05 were considered statistically significant. For the *Hp* positive group, genotypic frequencies for TT, TC and CC were 39.1, 49.3 and 11.6%, respectively, whereas allelic frequencies for T and C were 63.7% and 36.3%, respectively. For the *Hp* negative group, genotypic frequencies for TT, TC and CC were 26.9, 49.2 and 23.9%, respectively, whereas allelic frequencies for T and C were 51.5 and 48.5%, respectively. Multiple logistic regression indicated that the polymorphic variant *TLR2* 19216 CC in the co-dominant model (OR=0.48, 95% IC=0.23-0.98, p=0.04) was associated with protection to *H. pylori* infection in dyspeptic patients. Our data indicate that polymorphism in *TLR2* 19216 T/C may decrease the risk of *H. pylori* infection in the Brazilian population, reinforcing the important role of inflammatory process in gastric carcinogenesis. Financial support: FAPESP and CNPq

INFLUENCE OF *Helicobacter pylori* AND *cagA* VIRULENCE FACTOR IN CYTOKINES EXPRESSION AND ERADICATION

Rossi AFT¹, ACT Cadamuro¹, JM Biselli-Périco¹, AE Silva¹. ¹UNESP, São Paulo State University, São José do Rio Preto, SP, Brazil. e-mail: rossi.anaflavia@gmail.com

H. pylori is the main risk factor for gastric cancer development from chronic inflammation and its eradication is a strategy to prevent malignant progression. In this study, we evaluated mRNA quantitative expression of *TNFA*, *IL1B*, *IL6*, *IL12A*, *IL2* and *TGFBRII* genes in *H. pylori*-positive (CG-*Hp*+) patients with chronic gastritis before and after eradication therapy, as the influence of *cagA* and *vacA* bacterial virulence factors. Relative quantification was performed by qPCR-real time with TaqMan[®] Assay using *ACTB* and *GAPDH* as reference genes, whereas bacterial genotype (*cagA* and *vacA*) was investigated by PCR. A total of 28 biopses from CG-*Hp*+) patients were evaluated before and 2-3 months after treatment. *TNFA*, *IL1B*, *IL6*, and *IL12A* showed significantly increased mRNA expression before treatment (p<0.05), although only *TNFA* reduced gene expression after eradication (p<0.001). *TGFBRII* showed low expression before treatment and an increase after eradication (p=0.023). Among the treated patients, seven remained infected and *TNFA* mRNA was still increased, while *TGFBRII* decreased. The presence of *cagA* bacterial genotype reduces significantly the expression of *IL2* (p=0.046) and *TGFBRII* (p=0.021), whereas *vacA* did not influence mRNA expression of any of the analyzed genes. Therefore, *H. pylori* infection and its *cagA* genotype change gene expression of inflammatory mediators and eradication does not completely restore the expression of these genes, although expression of *TNFA* has been reduced and *TGFBRII* increased in eradicated patients. Financial support: FAPESP, CNPq.

POLYMORPHISM OF microRNA-196A2 AND GASTRIC CANCER RISK

Poltronieri-Oliveira AB¹, JG Oliveira², GH Rodrigues¹, JM Biselli-Périco¹, MA Proença¹, AE Silva¹. ¹UNESP, Universidade Estadual Paulista, São José do Rio Preto, SP, Brasil. ²USC, Universidade do Sagrado Coração, Bauru, SP, Brasil.

e-mail: ayla.blanco.poltronieri@gmail.com

Single Nucleotide polymorphisms (SNPs) in genes of microRNAs (miRNAs) can interfere on their regulatory capacity of target mRNA, such as miR-196a2, involved in the progression of gastric cancer (GC). In this study we evaluated the association of miR-196a2 polymorphism (rs11614913, C>T) with cancer gastric risk in a sample of Brazilian people. A total of 365 samples of DNA extracted from peripheral blood were genotyped; of these, 218 corresponded to healthy individuals (control group; 46 ± 16 years) and 144 to GC patients (case group; 63 ± 12 years). DNA genotyping performed using the PCR-RFLP technique, and PCR products were digested by restriction enzyme MspI, resulting in fragments with 149 pb (T allele) and 125 pb (C allele). The statistical analysis was performed using the SNPStats program according to dominant, recessive and log additive models, and a multiple logistic regression analysis was performed to evaluate the association of the risk factors age, gender, alcoholism and smoking habits on GC development. The frequency of TT polymorphic genotype was higher in the GC group (18%) compared to control group (8%), thus was associated with risk to GC developing, according to recessive model (p=0.00), as well as, advanced age (p=0.00), smoking habits (p=0.03) and male gender (p=0.03). Although the rs11614913 C>T polymorphism has shown contradictory results in different types of cancer, which T allele shows both protector or risk effect, our data revealed that the TT polymorphic variant represents a risk on GC development. Financial support: FAPESP and CNPq.

EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS ANTIINFLAMATORIAS Y PROLIFERACIÓN CELULAR EN ADENOMA Y CÁNCER COLORRECTAL

Silva AE¹, M Succi¹, A Caetano², W Colaiacovo², CF Mendiburu³, JA Thomé³, D De Santi Neto⁴, PM Biselli-Chicote⁵, EC Pavarino⁵, EM Coloni-Bertollo⁵, SM Oliani¹. ¹UNESP, Universidade Estadual Paulista. ²Centro de Endoscopia Rio Preto. ³IAPC, Instituto de Anatomia Patológica e Citopatologia. ⁴Hospital de Base, São José do Rio Preto. ⁵FAMERP, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

e-mail: anabete@ibilce.unesp.br

El cáncer colorrectal esporádico progresa del epitelio normal para adenoma (AD) y para adenocarcinoma (ADC). En este estudio fueron investigadas la expresión génica y proteica de las proteínas antiinflamatorias Anexina-A1 (*ANXA1*) y Galectina-1 (*LGALS1*) y también el índice de proliferación celular (IP) en AD y ADC colorrectal. PCR-tiempo real (*TaqMan assay*) fue utilizado para la cuantificación relativa (RQ) de los niveles de mRNA de la *ANXA1* y *LGALS1* (27AD, 43ADC y mucosa normal-MN). La inmunohistoquímica fue utilizada para evaluar la expresión proteica y para detectar el antígeno Ki-67. La expresión génica de *ANXA1* fue mayor en AD (RQ=1,11) y ADC (RQ=2,33) que en las de MN, mientras que la expresión génica de *LGALS1* se mostró elevada sólo en ADC (RQ=1,85). La comparación entre los grupos de lesión reveló que ambos genes se expresan más en ADC que en AD (P<0,05). Se observó correlación positiva entre la expresión del mRNA de esos genes tanto en AD (r=0,63) como en ADC (r=0,73). La inmunohistoquímica confirmó los datos de la expresión génica, con *ANXA1* mostrando intensa inmunomarcación en el ADC y moderada en el AD y *GAL-1*, presentando inmunomarcación moderada en ambas lesiones. El IP fue mayor en el ADC (69%) que en el AD (54%). La expresión de la *ANXA1* es elevada en la secuencia AD-ADC del cáncer colorrectal, mientras que la expresión de la *GAL-1* se encuentra elevada solo en el ADC, sugiriendo que ambas proteínas pueden estar involucradas en vías antiinflamatorias de la progresión tumoral, la cual presenta alta actividad proliferativa. Apoyo Financiero: FAPESP y CNPq.

TLR2 POLYMORPHISM IS ASSOCIATED WITH COLORECTAL CANCER AND ENHANCES mRNA AND PROTEIN EXPRESSION

Proença MA¹, JG Oliveira², ACT Cadamuro¹, PM Biselli-Chicote³, JM Biselli-Périco¹, A Caetano⁴, W Colaiacovo⁴, KRM Leite⁵, EC Pavarino³, EM Goloni-Bertollo³, AE Silva¹.¹UNESP, São Paulo State University, São José do Rio Preto, SP, Brazil. ²USC, Sacred Heart University, Bauru, SP, Brazil. ³FAMERP, São José do Rio Preto Medical School, São José do Rio Preto, SP, Brazil. ⁴Endoscopy Center of Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brazil. ⁵Genoa Laboratory of Human Cellular and Molecular Pathology, São Paulo, SP, Brazil.

e-mail: marcela-proenca@hotmail.com

Colorectal cancer (CRC) is one of the main inflammation-cancer association models. Polymorphisms in inflammatory genes may be interesting CRC targets. We evaluated the association of functional polymorphisms *TLR2-196to-174del*, *TLR4-1607T/C* and *TLR4+896A/G* with CRC development, and their influence on mRNA and protein expression. We genotyped 194 patients and 240 controls by PCR/RFLP. Multiple logistic regression was used to associate the polymorphisms with CRC risk. mRNA and protein expression were performed in 40 and 19 tumor samples, by qPCR and immunohistochemistry, respectively. *TLR2-196to-174del* was associated with increased CRC risk ($p=0.038$), but *TLR4-1607T/C* and *TLR4+896A/G* were not. Relative mRNA quantification (RQ) showed a significant increase of *TLR2* expression (2.36) in tumor tissue when compared to adjacent normal tissue ($p<0.0001$), whereas no difference was found for *TLR4*. In agreement, *TLR2* protein showed positive immunostaining in 84.2% of tumors samples and the mean optical densitometry values (157a.u.) were statistically different to the normal adjacent tissues (109a.u., $p<0.0001$). Carriers of *TLR2-196to-174del* variant had a RQ median 2.21 higher when compared with wild genotype ($p=0.035$). However, there was no influence of *TLR4-1607T/C* on gene expression. The polymorphic variant *TLR2-196to-174del* is associated with increased risk for CRC development and enhances the *TLR2* mRNA expression. In addition, both *TLR2* mRNA and protein expression are increased in tumor tissue, emphasizing its important role in CRC. Financial support: FAPESP, CNPq, CAPES.

ANÁLISIS AUTOMATIZADO DE INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES EN CÁNCER DE COLON POR PCR MULTIPLEX

Furfuro S¹, M Marino¹, L Locarno¹, A Mampel^{2,3}, R Ongay⁴, A Correa².
¹Laboratorio de Análisis de ADN, Facultad de Ciencias Médicas, UNCu. ²Instituto de Genética, Facultad de Ciencias Médicas, UNCu. ³Hospital Universitario, UNCu. ⁴Servicio de Gastroenterología Hospital Italiano de Mendoza.

e-mail: amampel@hotmail.com.ar

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en la Argentina. Entre el 3-8% de los casos son causados por mutaciones heredables. Entre las formas clínicas más frecuentes se encuentra el Síndrome de Lynch o Cáncer Colorrectal Hereditario no polipósico (CCHNP), causado por fallas en el sistema de reparación del ADN. Esta alteración se traduce en acumulación de mutaciones y cambio en la longitud de los microsatélites, fenómeno conocido como Inestabilidad de Microsatélites (MSI). Los objetivos de este trabajo fueron: diseño y puesta en marcha del análisis de STRs, marcadores de MSI en CCR, protocolizar pautas diagnósticas para mejorar el tratamiento y fomentar el trabajo interdisciplinario para mejorar el diagnóstico, tratamiento y asesoramiento genético de familias con formas hereditarias de CCR. Se realizó la búsqueda bibliográfica y selección de marcadores útiles en la detección de MSI en CCR. Se seleccionaron los siguientes marcadores D2S123, D5S346, D17S250, que se analizaron mediante la puesta en marcha de una reacción de multiplex con *primers* fluorescentes. Otros 5 marcadores MSI se analizaron mediante un reactivo comercial (NR-21, NR-24, BAT25, BAT26, Mono-27). La corrida electroforética en un secuenciador ABI3130 permitió obtener los perfiles genéticos de las muestras de mucosa colónica sana y tumoral para cada paciente. Se analizaron hasta el momento 10 pacientes. Todos los casos analizados fueron estables. La puesta a punto de esta técnica y la alta calidad de los resultados permitirá incorporar de rutina este estudio a la detección de formas hereditarias de CCR.

DETECCIÓN DE MUTACIONES EN EL GEN *CDKN2A* EN FAMILIAS CON MELANOMA

Giustina S¹, G Salerni², C Alonso², A Seravalle¹, SM Baquedano¹, MF Gosso¹, F Fay¹. ¹Laboratorio CIBIC, Centro de Diagnóstico Médico de Alta Complejidad. Zeballos 249, Rosario, Santa Fe. ²Diagnóstico Médico Oroño, Bvard. Oroño 1515, Rosario, Santa Fe.

e-mail: sgiustina@cibic.com.ar

Melanoma familiar (MF) es un término que hace referencia a aquellas familias en las que, en una relación de parentesco de primer grado, se presenta el melanoma en dos o más casos. El riesgo a desarrollar melanoma se hereda con un patrón de herencia autosómico dominante. En la actualidad se conocen distintos locus implicados, siendo las mutaciones en el gen *CDKN2A* las más frecuentemente asociadas con MF (20–40%). Con el objetivo de implementar una técnica específica para la identificación de mutaciones en el gen *CDKN2A* asociadas al riesgo de desarrollar MF, se puso a punto un método de secuenciación directa. Siguiendo criterios de inclusión, se reclutaron 25 pacientes con diagnóstico de MF. El ADN genómico se extrajo a partir de sangre entera utilizando un *kit* comercial. Para la reacción de PCR se utilizaron *primers* específicos para regiones exónicas e intrónicas flanqueantes del gen *CDKN2A*. Los productos amplificados fueron revelados en gel de agarosa, las bandas específicas se purificaron con columnas comerciales con posterior secuenciación y análisis bioinformático de las mismas. En un grupo de 25 pacientes con diagnóstico de MF, se halló la mutación c.301G>T en uno de ellos, siendo esta mutación la más comúnmente reportada. La identificación de mutaciones que confieren un alto riesgo para el desarrollo de melanoma resulta de fundamental importancia para la identificación de individuos en riesgo que pudieran beneficiarse con las medidas de prevención y seguimiento adecuadas (e.g. dermatoscopia digital).

SILENCIAMIENTO GÉNICO INTRAMIOCÁRDICO MEDIANTE LA UTILIZACIÓN DE VECTORES LENTIVIRALES

Brea MS¹, NG Pérez¹, PE Morgan¹. ¹Centro de Investigaciones Cardiovasculares (CIC), Facultad de Ciencias Médicas de La Plata (UNLP), La Plata, Buenos Aires.

e-mail: solebrea18@hotmail.com

Evidencias experimentales sugieren que la activación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) sería clave en el desarrollo de hipertrofia cardíaca patológica, de modo que el silenciamiento de su expresión podría ser de suma utilidad para el tratamiento de esta patología. Con la idea de desarrollar una herramienta específica para inhibir al EGFR miocárdico, nos propusimos producir un lentivirus de 3^{ra} generación portador de un RNA de interferencia anti-EGFR para su uso *in vitro* e *in vivo*. Para la producción del virus se transfectaron células HEK 293T con los vectores empaquetadores y el vector silenciador y se recolectó el medio de cultivo por 72 horas. El virus (que porta el gen reportero que codifica para la proteína fluorescente roja) fue concentrado por ultracentrifugación, y se calculó su título a partir de la transducción de células HEK con diluciones seriadas, y posterior conteo de células fluorescentes. El título obtenido fue de 1x10⁸ TU/ml. Inicialmente, la capacidad silenciadora del virus se comprobó por transfección de células HEK con un plásmido codificante para EGFR-GFP y su posterior transducción con el virus, observándose disminución de fluorescencia verde en simultáneo con aumento de la roja. Por último, para validar *in vivo* la efectividad de la técnica, se inyectó el lentivirus (o solución fisiológica como control) directamente en el miocardio de ratas Wistar. Un mes después de la inyección se comprobó por *western blots* en homogenatos de ventrículo izquierdo una reducción significativa del EGFR en las ratas inyectadas con virus *vs.* control.

DESBALANCES GENÓMICOS COMO CAUSA DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CONOTRONCALES

Delea M¹, C Martinoli², C Picón³, ME Ponce Zaldúa⁴, N Tolaba⁵, L Dain¹, Grupo Multidisciplinario para el estudio de Cardiopatías Congénitas^{1,2,3,4,5}. ¹Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS. ²Hospital Sor María Ludovica, La Plata, Pcia. de Buenos Aires. ³Hospital Castelán, Resistencia, Chaco. ⁴Hospital Castro Rendón, Neuquén, Neuquén. ⁵Hospital Oñativia, Salta, Salta.
e-mail: ldain@fbmc.fcen.uba.ar

Las cardiopatías congénitas (CC) resultan del desarrollo anómalo del corazón en el período embrio-fetal y son las anomalías congénitas más frecuentes. Su etiología es heterogénea, pero los factores genéticos serían importantes tanto en casos esporádicos como hereditarios. El objetivo de este trabajo fue caracterizar causas genéticas asociadas a CC conotroncales (CCC) en afectados provenientes de diferentes centros de referencia de nuestro país. Se incluyeron 80 pacientes entre mayo 2013 y abril 2014 con CCC de 4 hospitales: Resistencia (Chaco), La Plata (Pcia. de Bs. As.), Neuquén (Capital) y Salta (Capital). Se realizaron estudios de cariotipo por bandeado G, FISH para evaluar la delección 22q11 y MLPA (2 kits) a fin de detectar desbalances genómicos. No se observaron anomalías cromosómicas en los estudios de cariotipo entre los casos analizados. Los estudios de FISH y MLPA mostraron que 16 afectados (21%) presentaban la delección 22q11 y que 14 (18%) presentaron otra anomalía genómica. Entre éstas, los desbalances en 17p fueron los más frecuentes (5/14). La delección 22q11 se asoció significativamente con interrupción de arco aórtico (5/10; $p=0,02$) y en pacientes con otra anomalía mayor asociada (8/12; $p=0,01$). Sin embargo, no se la observó en ningún paciente con trasposición de grandes vasos ($n=19$) y su distribución fue similar en CCC simples o complejas (con otra CC). Dada la alta frecuencia de desbalances observados y por los beneficios tanto en tiempo como en eficacia, sugerimos la realización del estudio por MLPA en pacientes con CCC.

DISTROFIA MUSCULAR DE EMERY DREIFUSS: UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN EMD

Medina NM^{1,2}, AL Taratuto^{3,4}, V Zubiri⁵, A Uccelli⁵, D Gonzalez Morón¹, PA Vega¹, M Córdoba^{1,6}, SA Rodriguez Quiroga¹, CV Vazquez Dusefante¹, MA Kauffman^{1,6}. ¹Consultorio y Laboratorio de Neurogenética, División Neurología Hospital JM Ramos Mejía. ²CIPYP-UBA-Hospital de Clínicas. ³Instituto de Investigaciones Neurológicas FLENI. ⁴Laboratorio de Patología Neuromuscular. ⁵HIGA Pte. Perón de Avellaneda. ⁶IBCN E. Robertis, UBA Medicina-CONICET.
e-mail: genesisnan2020@gmail.com.ar

La Distrofia muscular de Emery Dreifuss (DMED) es una miopatía degenerativa severa de baja prevalencia con alta heterogeneidad genética y alélica. Caracterizada por contracturas y atrofia muscular con fallas en la conducción cardíaca; es causada por mutaciones en 3 genes: LMNA (1q22), FHL1 (Xq26) y EMD (Xq28). La mayoría de los casos afecta a EMD (~60%) que codifica a Emerina. Nuestro objetivo fue detectar la mutación responsable en 2 casos índices de DMED para establecer asesoramiento genético familiar. Estudiamos a dos varones (C1 y C2) pertenecientes a 2 familias, C1: 2 hijos, 6 hermanos (1 mujer y 4 de 5 varones afectados) y C2: 1 hijo, 7 hermanos (3 mujeres y 2 de 4 varones afectados). Se evaluó biopsia muscular: morfología e inmunohistoquímica (IHQ). A partir de ADN_g de sangre analizamos por PCR-secuenciación de Sanger, los exones y las uniones intrón/exón de EMD. El estudio histológico evidenció cambios morfológicos e IHQ compatibles con DMED-LX en ambos casos. En el examen molecular revelamos en C1 la mutación *c.2T>C* y en C2 una duplicación no reportada: *c.461_465dup (p.Y155_G156InsCTfsX82)*, correspondiente a 5 bases en el exón 6, con CML y la aparición de un codón *stop* prematuro luego del aa 236. Encontramos la causa molecular en las 2 familias, identificando una nueva mutación en EMD que se suma a las 134 reportadas a la fecha. Estos resultados permitieron la detección precoz de afectados en cada familia, además de excluir y detectar las portadoras. Destacamos la labor interdisciplinaria y remarcamos el seguimiento de pautas previas al test molecular.

IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES EN ENG Y ACVRL1 EN PACIENTES CON TELANGIECTASIA HEMORRÁGICA HEREDITARIA

Cajal AR^{1,3}, N Bravo¹, LD Costa⁴, MM Serra^{2,3}. ¹Unidad de Medicina Molecular y Genómica, ICBME, Hospital Italiano de Buenos Aires. ²Servicio de Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires. ³Unidad HHT, Hospital Italiano de Buenos Aires. ⁴LBAL, ICBME, Hospital Italiano de Buenos Aires.

e-mail: andrea.cajal@hospitalitaliano.org.ar

La Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT) es un desorden autosómico dominante caracterizado por epistaxis, telangiectasias mucocutáneas y malformaciones arteriovenosas (MAVs) en pulmón, hígado, tracto gastrointestinal y SNC. Mutaciones en ENG y ACVRL1 generan HHT tipo 1 y 2. Se analizó por PCR y secuenciación, los exones de ACVRL1 y ENG en 39 pacientes con HHT (2-4 criterios). Las variantes *missense* no reportadas se analizaron con SIFT y PolyPhen. Se detectaron mutaciones en el 56% [IC 95%: 40-73] de los casos (variantes patogénicas y de significancia incierta probablemente patogénicas). El 36% [IC 95%: 15-58] corresponden a mutaciones en ENG (HHT1) y el 64% [IC 95%: 42-85] a ACVRL1 (HHT2). Cuando los pacientes (n=33) fueron estratificados por el número de criterios, la eficiencia de detección de mutaciones varió entre 64% [IC 95%: 46-81] para aquellos con 3 o 4 criterios y 76% [IC 95%: 56-96] cuando se consideran individuos con 4 criterios. La diferencia entre la eficiencia calculada y las reportadas (72% para 3-4 criterios) pueden deberse a una sobreestimación en el reporte de los hallazgos clínicos. De las 22 mutaciones (*missense*, *splice-site* y *frameshift*) 5 fueron novel. El uso de MLPA y secuenciación de SMAD4 podría resolver más de un 10% de los casos negativos. Sin embargo, otros loci estarían involucrados. HHT2 resultó ser más frecuente que HHT1, siendo similar a otras poblaciones latinas (España, Italia y Francia). El diagnóstico genético en pacientes con HHT es útil para la identificación de personas pre-sintomáticas, particularmente niños y jóvenes.

REPORTE DE CASO: DESCRIPCIÓN DEL FENOTIPO EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE USHER (USH) TIPO 1D (USH1D)

Peñaloza-Mantilla CA¹, GA Contreras-García^{1,2}, DL Castro-Rojas¹. ¹Universidad Industrial de Santander. ²Hospital Universitario de Santander.

e-mail: camilo_2505@hotmail.com

El síndrome de Usher (USH) es un desorden autosómico recesivo, clínica y genéticamente heterogéneo, caracterizado por hipoacusia neurosensorial y retinitis pigmentosa (RP) progresiva. Su prevalencia varía de 3,2 a 6,2 por 100.000 habitantes. Existen 3 subtipos clínicos: USH1, USH2 y USH3. El USH1 se caracteriza por hipoacusia congénita severa, ausencia de respuesta vestibular y aparición de RP en la 1^{ra} a 2^{da} década de vida. Han sido relacionados 5 genes, de los cuales, MYO7A, CDH23 y PCDH15, se han identificado hasta en 70% de los afectados. Caso Clínico: Paciente de padres no consanguíneos. Antecedente de ligero retraso en hitos del desarrollo. A los 12 meses de edad se diagnostica hipoacusia neurosensorial profunda, recibe implante coclear a los 32 meses. A los 4 años presenta nictalopía y disminución de agudeza visual, se confirma RP por electroretinograma. Valoración por genética considera diagnóstico de USH1, teniendo en cuenta algoritmo diagnóstico se solicita estudio molecular para MYO7A siendo negativo. Posteriormente solicita CDH23, confirmando mutación heterocigota compuesta: c.1134+1G>C/c.6060dupC ya reportada en la literatura. La presencia de hipoacusia congénita y RP en la primera década de vida, asociado al antecedente de leve retraso en los hitos del desarrollo, relacionado con disfunción vestibular temprana, confirman diagnóstico clínico de USH1. El estudio de ésta y otras patologías monogénicas, siguiendo un algoritmo diagnóstico, logra disminuir tiempo y costos, facilitando la adecuada asesoría genética.

NUEVA RAMA DE FAMILIA CON CMTX1 Y 2 MUTACIONES DIFERENTES EN GJB1/CX32 TIENE LA VARIANTE SIN SENTIDO

Pintos SV^{1,5}, OE Iguzquiza², DA Akkad³, CM Correa^{4,5}, GM Silenzi Usandivaras^{4,5}, TA Antelo⁵, J Kötting³, WM Gerding³, JT Epplen³, RD Carrero Valenzuela⁵. ¹Orientación Biología del Departamento Biomédico, Facultad de Medicina de la UNT, Tucumán, Argentina.

²Orientación Neurología del Departamento de Clínica Médica, Facultad de Medicina de la UNT, Tucumán, Argentina. ³Humangenetik, Ruhr-Universität Bochum, Alemania. ⁴Fundación Miguel Lillo, Tucumán, Argentina. ⁵Orientación Genética del Departamento Biomédico, Facultad de Medicina de la UNT, Tucumán, Argentina.

e-mail: roque.carrero@gmail.com

La neuropatía hereditaria sensitivo-motriz o enfermedad de Charcot-Marie-Tooth por mutaciones de GJB1/Cx32 -el gen de la conexina 32 en Xq13.1 (CMTX1, OMIM 302800), da cuenta del 10-20% de las neuropatías desmielinizantes hereditarias: solamente CMT1A es más frecuente. Previamente, la investigación de 2 ramas de una familia tucumana que ha segregado la enfermedad durante 4 generaciones, demostró una sustitución diferente de la citosina 383 -c.383C>T (p.128S>L) y c.383C>A (p.128S>X) en cada una. A fin de evidenciar la secuencia temporal en la que ambas mutaciones ocurrieron, se logró acceder a una tercera rama de la familia en estudio e investigarla molecularmente. Previo consentimiento informado, se extrajo orgánicamente ADN genómico de sangre periférica de todos los involucrados mayores de edad, 2 varones afectados (uno de ellos con complicaciones encefálicas inicialmente diagnosticadas como encefalomiелitis diseminada aguda), 2 portadoras obligatorias, 3 posibles portadoras y el hermano sano de 2 de éstas, y se lo remitió a Bochum para secuenciamiento directo del exón 2 y regiones adyacentes de GJB1/Cx32. Se encontró la sustitución sin sentido c.383C>A (p.128S>X) en hemicigosis en ambos afectados, y en heterocigosis en las 5 mujeres estudiadas. El hecho que la presenten 2 de 3 ramas derivadas de la segunda generación implicaría que en esta familia la sustitución sin sentido es la mutación ancestral, a menos que ambas sustituciones hayan ocurrido en el individuo I.1 y pasado a distintos hijos.

SÍNDROME DE BARTSOCAS PAPAS EN UNA RECIÉN NACIDA

Lovaisa M^{1,3}, V Cavoti², M Rittler¹. ¹Sección Genética Médica, Hospital Materno Infantil Ramón Sarda, Buenos Aires. ²Unidad Anatomía Patológica, Hospital Materno Infantil Ramón Sarda, Buenos Aires.

³Centro Nacional de Genética Médica, Buenos Aires.

e-mail: milymun@hotmail.com

El síndrome de Bartsocas Papas (SBP), autosómico recesivo, es una forma severa de pterigium poplíteo causado por una mutación homocigota del gen RIPK4 que interviene en la diferenciación de los queratinocitos. Se caracteriza por pterigia, fisuras orales, sindactilias y letalidad precoz. Se sugirió una expresión más leve en heterocigotas. Objetivo: presentar una recién nacida (RN) con SBP, la posible expresión en heterocigotas y resaltar las semejanzas en piel con otros cuadros. Caso clínico: Se trata de la segunda gesta de una pareja no consanguínea con un aborto en común y un hijo con polidactilia del pulgar por vía materna. Cesárea a las 39 semanas, peso 3000 g. Presentó fisura facial abarcando labio superior y nariz y microftalmia. Piel con milium, alopecia parcial, ausencia de cejas y pestañas. Ausencia de dedos y ortijos. Pterigium poplíteo y crural. Dermis papilar adelgazada, reticular densa y fibrosa. Escasos folículos pilosos, ausencia de células de la matriz folicular. Placenta y cordón con esfacelo y necrosis del amnios. A los pocos minutos de vida, presentó cianosis, no se pudo intubar y falleció. Autopsia: pulmones pequeños, no hipoplásicos sin otras malformaciones. Se diagnosticó SBP. Se guardó ADN. Este es el primer caso de SBP reportado en Argentina. De diagnóstico clínico pero el estudio molecular contribuiría a identificar la mutación responsable y a definir si la polidactilia en el hermano podría representar una forma de expresión heterocigota. Las semejanzas en piel con cuadros asociados a bridas amnióticas sugieren una relación aún por definir.

VARÓN 46, XX: ANOMALÍAS DEL DESARROLLO SEXUAL TESTICULAR. A PROPÓSITO DE UN CASO

Ercoli G¹, M Fernández¹, P Granados¹, M Reyes², V Bustos³, G Mercado¹.

¹Centro Nacional de Genética Médica. ²Centro de Estudios Genéticos.

³Servicio de Endocrinología, Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich".

e-mail: gabrielercoli312@hotmail.com

La anomalía del desarrollo sexual testicular ADST OMIM ID #400045, varones con cariotipo 46, XX; presenta una incidencia de 1/20.000 recién nacidos. En el 90% de los casos se origina por una alteración en el *Crossing Over* en meiosis paterna formando espermatozoides con un cromosoma X portador del gen SRY. El 10% restante, presenta SRY negativo OMIM ID 278850 y su origen no se logra explicar por ese mecanismo. Desde el punto de vista clínico se caracterizan por desarrollo mental normal, baja talla, genitales externos normales o ambigüedad genital, hipospadias y criptorquidia. En la pubertad pueden presentar hipogonadismo, ginecomastia y esterilidad. El diagnóstico se establece por una combinación entre el fenotipo clínico, los dosajes hormonales, cariotipo, estudio molecular del gen SRY y otros marcadores de Cromosoma Y. Caso Clínico: Individuo de 46 años de edad, derivado para su estudio por hipogonadismo hipergonadotrófico y esterilidad. El mismo presenta fenotipo masculino, ginecomastia bilateral Tanner 2, escaso vello púbico y axilar, ausente en torso y rostro, con pene y testículos pequeños. Se descartó patología hipotálamo-hipofisaria y suprarrenal. El cariotipo fue 46, XX; con estudio molecular positivo para el gen SRY y marcadores de Yq ausentes. El individuo es un varón XX por translocación del gen SRY al cromosoma X, como mecanismo más probable. Enfatizamos el diagnóstico y tratamiento precoz del aspecto endocrinológico y las patologías asociadas.

MODO DE HERENCIA DE LA VARIANTE-493 DEL GEN MTP EN RELACIÓN CON HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO EN DMT2

Mondaca JM¹, I González¹, A Palavecino Nicotra¹, S Siewert¹, G Fernández¹, MS Ojeda¹. ¹Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis.

e-mail: magali_289@hotmail.com

El Hígado Graso no Alcohólico (HGNA) es una enfermedad caracterizada por acumulación de ácidos grasos y triglicéridos en las células hepáticas. El HGNA afecta aproximadamente un 70-90% a personas con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2). El desarrollo de HGNA se asocia con disminución en la actividad de MTP (*Microsomal Triglyceride Transfer Protein*) que facilita la salida de lípidos del hígado. El polimorfismo más estudiado del gen MTP es el -493 G/T. Objetivo: Determinar el modo de herencia del polimorfismo -493 G/T del gen MTP y evaluar marcadores enzimáticos en diabéticos y controles. Se estudiaron 123 muestras de ADN, 75 pacientes diabéticos y 48 no diabéticos (Co). Los marcadores hepáticos que se analizaron fueron: Fosfatasa, GOT, GPT y γ -GT. Los genotipos se identificaron por el método de la Tetra Primer ARMS-PCR. Se determinaron las frecuencias alélicas y genotípicas y 4 modelos de herencia: Dominante, Codominante, Recesivo y Sobredominante mediante el estadístico *SNPStats on line*. Los valores de los marcadores hepáticos fueron mayores en los diabéticos que en Co: Fosfatasa ($p < 0,0001$), GOT, GPT y γ -GT ($p = 0,0006$). El modo de herencia que más se ajusta a este polimorfismo es el Sobredominante con un OR (95% CI) 3,25 (1,48-7,10) $p = 0,0023$. El polimorfismo -493 G/T del gen MTP está asociado con marcadores biológicos de esteatosis hepática, observándose un incremento en los DMT2 lo que indicaría una mayor susceptibilidad a desarrollar esta patología. El modelo herencia determinado es el Sobredominante.

ASOCIACIÓN DE HAPLOTIPOS DE LOS POLIMORFISMOS FABP-2 Y PPAR- γ Y DISLIPEMIA EN DIABETES TIPO 2

Siewert S¹, Il Gonzalez¹, MF Olmos Nicotra MF¹, S Filipuzzi², MS Ojeda¹. ¹Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis. ²Hospital de Santa Rosa del Conlara, San Luis. Provincia de San Luis.

e-mail: ssiewert@unsl.edu.ar

Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) se caracteriza por una dislipemia, su causa exacta es desconocida. En esta patología, la genética, juega un papel importante en la homeostasis de los lípidos siendo los genes FABP-2 y PPAR- γ los más involucrados. Objetivo: Evaluar la asociación entre los SNPs y haplotipos específicos de los genes FABP-2 y PPAR- γ con el perfil lipídico de diabéticos tipo 2, en una población de Santa Rosa del Conlara, San Luis, Argentina. Se estudiaron 192 individuos (92 no diabéticos y 100 diabéticos). Los polimorfismos (SNPs) de FABP-2 (rs1799883) y de PPAR- γ (rs1801282) fueron genotipificados mediante PCR-RFLP y Tetra Primer ARMS-PCR, respectivamente. La frecuencia del alelo Thr54 de FABP-2 no mostró diferencias entre controles y DMT2, mientras que la frecuencia alelo Ala12 de PPAR- γ mostró diferencias significativas entre controles y DMT2 (0,26 y 0,14, respectivamente, $p=0,0031$). Las frecuencias haplotípicas de estos dos SNPs mostraron diferencias significativas entre controles y DMT2. Los análisis de haplotipos mostraron asociaciones entre el haplotipo ThrPro y los niveles de TG (OR=2,520, IC 95% =1,139-5,575, $p=0,027$), CT y c-LDL (Diferencia=0,175, IC del 95% =0,068 a 0,499, $p<0,0001$; Diferencia=0,052, IC 95% =0,017-0,158, $p<0,0001$, respectivamente), en comparación con el haplotipo AlaPro. Estos resultados demuestran que las combinaciones genéticas de los alelos de los genes FABP-2 y PPAR- γ podrían influir en la susceptibilidad para desarrollar dislipemia en DTM2.

SUSCEPTIBILIDAD DE PADECER DIABETES MELLITUS: ROL DE HAPLOTIPOS ADVERSOS DE FABP-2, CETP Y PPAR- γ

Gonzalez I¹, MC Della Vedova¹, MF Olmos Nicotra¹, S Siewert¹, MS Ojeda¹. ¹Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, Argentina.

e-mail: iigonza@unsl.edu.ar

La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) constituye un claro ejemplo de patología poligénica o multifactorial en la cual participan varios genes de susceptibilidad o predisposición, que interactúan en forma compleja y permanente con factores ambientales. El estudio de polimorfismos de genes individuales ha mostrado resultados contradictorios en su asociación con DMT2, tal es el caso de los genes FABP-2, CETP y PPAR- γ . En trabajos previos de nuestro laboratorio, no se encontró asociación individual de estos polimorfismos con esta patología. Objetivo: estimar las frecuencias de haplotipos y analizar su asociación con DMT2. El ADN fue extraído de sangre total. La genotipificación de los polimorfismos de FABP-2 (rs1799883 - Ala54Thr), CETP (rs708272 - B1/B2) se realizó mediante PCR-RFLP y el de PPAR- γ (rs1801282 - C/G) por Tetra Primer ARMS-PCR. El paquete estadístico usado fue SNPStat. Se identificaron 6 haplotipos con una frecuencia mayor del 1% en el total de la población estudiada, siendo el haplotipo Ala C B1 el más frecuente (36,8%). Respecto a los diferentes haplotipos estimados, Thr C B1 y Ala G B1 se encontraron significativamente aumentados en DMT2 cuando se compararon con el haplotipo más frecuente ($p=0,012$ y $p=0,02$, respectivamente). Este es el primer estudio de estas características que se realiza en nuestro medio y nos permite inferir que los haplotipos con una combinación de alelos adversos de los polimorfismos de FABP-2, CETP y PPAR- γ pueden influir en la susceptibilidad a desarrollar DMT2.

TRASLOCACIÓN (9; 19) DE NOVO EN PACIENTE CON RETRASO MADURATIVO Y DISMORFIAS

Gil E¹, L López Miranda¹, MN Poli¹, G Zanier¹, L Francesena¹, J Zanier¹.

¹Asociación de Genética Humana (AGHU), Av. Colon 3853 Mar del Plata, Argentina.

e-mail: genedg@intramed.net

Las translocaciones cromosómicas son las responsables entre otras cosas de retrasos madurativos y fenotipos peculiares. Hasta el momento la translocación 9-19 ha sido descripta únicamente en rearrreglos oncohematológicas. Objetivo: Presentar una paciente con una translocación de *novoo*, entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 19 sin alteraciones oncohematológicas como motivo de estudio. Paciente: niña producto de 5to embarazo, de curso normal controlado nacida de termino con PN. 3440 g, hija de padres no consanguíneos, concurre a la 1er consulta a los 13 meses por retraso madurativo y facies peculiar. Presenta frente prominente con metópica prominente, pestañas largas, sinofris, orejas de baja implantación displásicas, puente nasal deprimido, nariz con punta cuadrada, narinas antevertidas, frenillo lingual corto, dentición demorada, cuello corto, manos con pads digitalis, soplo sistólico por estenosis pulmonar de rama, constipación crónica con distensión abdominal (hirschsprung?). Se realizó estudio citogenético en sangre periférica a la paciente y sus padres. Resultados: cariotipo del paciente: 46,XX,t(9;19)(q34.1;q12). Cariotipos paternos normales. Se realizó FISH con sondas de pintado para cromosoma 19. La descripción de las características fenotípicas, funcionales y los hallazgos evolutivos del paciente en asociación a los genes descriptos en la bibliografía (como la Enfermedad de Hirschsprung en 19q12) permiten reportar este caso que hasta el momento no fue documentado en pacientes no oncológicos.

ANOMALÍA CROMOSÓMICA DETECTADA AL NACIMIENTO E IDENTIFICADO 30 AÑOS DESPUÉS: TRISOMÍA 8P

Tolaba NN¹, SG de la Fuente¹, OA Laudicina², C Martínez Taibo¹.

¹Programa de Genética, Hospital Dr. Arturo Oñativia, Pcia. de Salta.

²Lexel SRL, División In Vitro, Pcia. de Buenos Aires.

e-mail: norma_tolaba@hotmail.com

El estudio cromosómico por bandeo G permitió identificar material adicional ubicado en el brazo largo del cromosoma 17. El bandeo G de alta resolución reveló que el material adicional corresponde al brazo corto del cromosoma 8. Se estableció el siguiente cariotipo: 46,XY,der(17)t(8;17)(p11.21;pter)dup(8)(p11.21pter). El origen del segmento adicional fue confirmado por FISH, empleando sondas *Live* (Lexel, BsAs): pintado cromosómico 8 (wcp8+) y 17 (wcp17-). El propósito fue derivado a los 9 meses por dismorfias faciales y RMG. Primera gestación de padres no consanguíneos, EM:24; EP:28 años. En ese momento se determinó material adicional en el cromosoma 17q. Recién a los 30 años cuando fue reevaluado se logró identificar la Trisomía 8p. Examen físico actual: Turricefalia; fascie alargada; hipertelorismo; coloboma de iris; nistagmus horizontal; catarata; ceguera; puente nasal prominente; labio leporino y paladar fisurado corregidos; sin piezas dentarias; labio inferior evertido; prognatismo de maxilar inferior; orejas grandes de implantación baja con apéndice preauricular; cifoescoliosis severa dorsolumbar progresiva; miembro inferior izquierdo más corto; incurvación de tibias bilateral; manos salidas de líneas normales con dedos cortos; clinodactilia del 5º dedo; lesiones verrugosas en cuero cabelludo; hipertonia de miembros superiores e inferiores; agenesia de cuerpo calloso. No presenta lenguaje y no controla esfínteres. Se destaca la importancia de la aplicación de nuevas técnicas disponibles para reevaluar cariotipos anormales.

ESTUDIO DE PACIENTES CON SÍNDROME DE WILLIAMS - BEUREN TRABAJO GRUPAL CON EL HOSPITAL "A. CASTELÁN"

Dellamea C¹, C Picón¹, G Ercoli², G Mercado². ¹Hospital Pediátrico "Avelino Castelán" Resistencia, Chaco. ²Centro Nacional de Genética Médica Dr. E. Castilla, Av. Gral. Las Heras 2670, CABA, Argentina.

e-mail: gnmercado2@yahoo.com.ar

El Síndrome de Williams Beuren (SWB) es la expresión genética de una microdelección 7q11.2 poco frecuente que afecta el desarrollo neurológico y presenta un fenotipo clínico característico. Se estima que en la población general ocurre 1 cada 7.500 nacimientos. Trabajamos desde el Centro Nacional de Genética Médica (CENAGEM) en forma integral con profesionales del Chaco desde el año 2008 en el estudio, diagnóstico, seguimiento y asesoramiento a familias con SWB. De un total de 15 pacientes derivados al Hospital de día Polivalente "A. Castelán" sugestivos de presentar SWB, 8 de ellos, fueron enviados al CENAGEM para confirmar el diagnóstico por la técnica de FISH, 6 fueron (+) y 2 (-). De los 6 confirmados, dos de ellos pertenecen a un caso familiar, autosómico dominante (AD) entre madre e hijo. Si bien en la mayoría de los casos reportados en la literatura son casos esporádicos, existen escasas familias con patrón de herencia (AD). El objetivo de nuestra presentación es destacar el intercambio de trabajo en equipo para poder confirmar los diagnósticos clínicos en forma grupal, con la finalidad de brindarles a las familias un asesoramiento genético y seguimiento clínico de los pacientes con SWB..

FIBROSIS QUÍSTICA: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO

Martino E¹, J Ruatta¹, M Trioni¹, S Benetti², M Wagener³, L Trota³.

¹Sección Gastroenterología, Laboratorio Central, Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe. ²Biología Molecular, CEMAR, Rosario.

³Servicio de Gastroenterología, Hospital de Niños Dr. Orlando Alassia, Santa Fe.

e-mail: evangelinamartino@yahoo.com.ar

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en la población caucásica. El gen alterado está en el brazo largo del cromosoma 7 y codifica la proteína Reguladora de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR). De la gran variedad de mutaciones conocidas, la más frecuente es la F508del. La relación genotipo-fenotipo es muy compleja y variable. Objetivo: Jerarquizar las manifestaciones clínicas y el estudio genético en un paciente con sospecha de FQ. Establecer una correlación genotipo-fenotipo. Caso Clínico: Niño de 3 meses, pecho exclusivo, anemia severa e hipoalbuminemia, edemas periféricos hepatoesplenomegalia y dermatitis perianal. Se plantea diagnóstico diferencial con insuficiencia hepática primaria, inmunodeficiencias, otras entidades clínicas y FQ. En la internación se confirma neumonía por *P. aeruginosa* y *S. maltophilia*, sepsis a *Burkholderia*, FQ del páncreas, con falla multiorgánica y posterior fallecimiento. Refiere hermano fallecido por shock séptico y neumonía por *P. aeruginosa*. Pruebas Diagnósticas: TIR: normal; Test de sudor: 1º) 112,3 meq/L y 2º) 101,4 meq/L; Elastasa 1 pancreática (ELA): <15ug/g heces; Biología molecular (OSA PCR): mutaciones F508del y 3905insT. El fenotipo de este paciente es severo, incluye grave deterioro pulmonar, infección con gérmenes característicos de FQ e insuficiencia pancreática; el genotipo muestra una mutación clase II (F508del) y la 3905insT. Cuando ambas se combinan producen Fibrosis Quística Pancreática. Hasta la fecha es la primera vez que se detecta la mutación 3905insT en nuestro medio.

MUCOPOLISACARIDOSIS: UN CASO, UNA FAMILIA

Valdez RM¹, AK Sciaini¹, AB Floresta¹, M Courel Rauch², PA Rozenfeld³, HD Eiroa⁴. ¹Servicio de Genética, Hospital Militar Central "Cirujano Mayor Dr. Cosme Argerich", CABA. ²Servicio de O.R.L. Hospital Militar Central "Cirujano Mayor Dr. Cosme Argerich", CABA. ³DIEL, LISIN, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata. ⁴Servicio de Errores Congénitos del Metabolismo, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", CABA

e-mail: ritavaldez@hotmail.com

La Mucopolisacaridosis II (MPS-II, Enfermedad de Hunter) es una patología con herencia ligada al X recesiva. La deficiencia de Iduronato-2-Sulfatasa (IDS) lleva al acúmulo de MPS en diferentes tejidos. Su curso es crónico y progresivo, con hepatoesplenomegalia, disostosis múltiple, infecciones respiratorias y en casos graves retraso neuromadurativo. Se presenta un paciente de 4 años con hepatomegalia, hipoacusia leve y fenotipo peculiar por lo que fue derivado desde O.R.L. a Genética. Tenía historia de infecciones respiratorias a repetición y distensión abdominal progresiva de tres años de evolución asociada a hernias umbilical e inguinal. Presentaba discretas dismorfias craneofaciales, moderadas limitaciones articulares, abdomen globuloso, hepatomegalia, hernias umbilical e inguinal izquierda y retraso del lenguaje expresivo. Se sospechó enfermedad por depósito lisosomal. En la genealogía se detectó un tío materno fallecido a los 21 años con diagnóstico de MPS-II. El dosaje IDS estaba reducido en el paciente y se detectó la mutación c.1433A>G (p.Asp478Gly). Inició terapia de reemplazo enzimático (TRE) con Elaprased® (Idursulfasa, Shire H.G.T.S.A.) en infusiones semanales con buena tolerancia y respuesta clínica. Se rescata la importancia del registro de antecedentes familiares en el diagnóstico de patologías multiorgánicas para la detección precoz de enfermedades lisosomales y tratamiento oportuno con TRE.

DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO EN PACIENTES CON RETRASO MADURATIVO A TRAVÉS DE MICROARRAY DE ADN

Villanueva MM¹, R Valdez¹, AM Pantano², AM Migliorini², M Massaro¹, S Intruvini¹, C Bacino³, A Schteinschnaider⁴. ¹Fundación contra la lucha de las Enfermedades Neurológicas de la Infancia, FLENI, Buenos Aires. ²Laboratorio de Citogenética, Buenos Aires. ³Department of Molecular and Human Genetics, Baylor College of Medicine, U.S.A.

e-mail: mmercedes.villanueva@gmail.com.ar

La metodología de *microarray* de ADN (MADN) permite detectar microdelección y/o microduplicación hasta en el 13% de los pacientes con retraso madurativo (RM), epilepsia y/o defectos congénitos. El objetivo del trabajo es describir los elementos semiológicos y de neuroimagen que motivaron la solicitud del estudio de MADN durante el período noviembre de 2011-abril 2013. Se solicitaron MADN en 7 pacientes con RM (6 niños y 1 niña), considerando la presencia de RM moderado/severo, examen físico sugestivo de anomalía cromosómica, presencia de malformaciones mayores y que el resultado del estudio permitiera tomar decisiones reproductivas en la pareja. MADN + en 4 de los 7 niños. Tres pacientes cumplían con los 4 criterios, dos con 3 criterios y otros dos con 2 criterios. El estudio fue positivo en los 3 pacientes que presentaban los 4 criterios y en uno con dos criterios. MADN +: 3 pacientes presentaban malformaciones del SNC (dos de ellos anomalías en la tractografía), un paciente anomalía genital y cardiopatía congénita. Dos pacientes presentaban epilepsia. Al examen físico 4 pacientes presentaban dismorfias significativas, siendo en 3 pacientes positivo el estudio. La sensibilidad del estudio es alta (4/7 pacientes) cuando se solicita acorde a los criterios clínico-radiológico previamente mencionados. En las cuatro familias en las que el MADN fue positivo se modificó el asesoramiento genético previamente recibido, permitiendo la toma de decisiones reproductivas en función del diagnóstico etiológico de certeza del paciente.

IMPACTO DEL SNP RS3957356 DEL GEN GSTA1 SOBRE EL RIESGO DE RADIOTOXICIDAD AGUDA EN CÁNCER DE MAMA

Córdoba EE^{1,2}, MC Abba³, E Lacunza³, AM Güerci^{1,2}. ¹IGEVET- CONICET- UNLP. ²Terapia Radiante, CIO La Plata. ³CINIBA- UNLP.
e-mail: allycordoba@hotmail.com

Desde hace tiempo se ha reconocido que la variación genética contribuye con la toxicidad de los tratamientos radioterapéuticos. Se sabe que los mismos ejercen su efecto antineoplásico, en parte, por la generación de estrés oxidativo (EO). Las variaciones genéticas en enzimas relacionadas con el EO podrían influenciar en la radiosensibilidad individual. El objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto del SNP rs3957356 del gen GSTA1 sobre el riesgo de toxicidad aguda en piel, en pacientes con cáncer de mama que recibieron radioterapia (RT). La toxicidad cutánea se puntuó de acuerdo a los criterios del RTOG en 58 pacientes tratadas con cirugía conservadora. El tratamiento se aplicó con una dosis de 50 G y fraccionada en 2 G/día con un acelerador lineal *Varian Clinac* de 4MV. La genotipificación se realizó a partir de ADN genómico, extraído de sangre periférica e hisopado de mucosa bucal, mediante el análisis de PCR-RFLP. El 74% de las pacientes manifestó radiodermatitis en algún momento del tratamiento. Las frecuencias de los alelos C y T para el gen GSTA1 en la posición 69 fueron de 0,59 y 0,41 respectivamente. No se observaron diferencias significativas entre las frecuencias genotípicas y radiotoxicidad aguda ($p > 0,05$). Sin embargo, dado que el mecanismo de herencia del rasgo es multifactorial, se continuará trabajando con otros polimorfismos en el mismo gen y en otros candidatos que permitan predecir estos efectos radiotóxicos, que no solo afectan la calidad de vida del paciente, sino también comprometen la continuidad y la eficacia del tratamiento.

RELEVAMIENTO DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y ENFERMEDADES GENÉTICAS EN LA PROVINCIA DE CATAMARCA

Gordillo MR¹, SA Casimiro¹, RM Ibarra¹, JR Vergara¹. ¹Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Catamarca, Argentina.

e-mail: maria_gordillo18@hotmail.com

Las anomalías congénitas (AC) son alteraciones morfofisiológicas de etiopatogenia prenatal. Afectan la salud y en general, requieren tratamiento médico. En la provincia de Catamarca el Hospital Regional San Juan Bautista (HRSJB) registra tales patologías desde 2010. Las AC se deben a mutaciones génicas o cromosómicas, la exposición a agentes teratógenos y a genes predisponentes. La OMS prevé la atención pre-conceptiva y peri-conceptiva para la detección. Para establecer la prevalencia de las AC, y su incidencia a partir de diagnósticos realizados en Catamarca en el año 2012, se hizo un estudio transversal de registros y análisis de datos brindados por HRSJB y el Registro Nacional de Enfermedades Congénitas (RENAC). Se estudiaron los nacimientos registrados por RENAC y el diagnóstico total de AC durante ese año. En 2390 nacimientos hubo 88 casos de AC (incidencia: 3,68%). El 75% se diagnosticaron en la niñez. Las AC más frecuentes: craneocefálicas: hidrocefalia (25,7%); bucofaríngeas: labio leporino unilateral (34,3%); esqueleto: malformaciones de los pies (35,7%); cromosómicas: trisomía 21 (40%); aparato (ap) reproductor: ectopias testiculares (35,7%), no descenso unilateral del testículo (35,7%); cardiovasculares: malformaciones cardíacas (92,3%); ap. digestivo: atresia esofágica (30,7%) y estenosis hipertrófica del píloro (30,7%); ap. respiratorio atresia en coanas (33,3%), agenesia pulmonar (33,3%), hipoplasia y displasia pulmonar (33,3%). La OMS estima la incidencia de las AC a un 3,03%, más bajo que en Catamarca, lo cual puede deberse a la falta de controles peri y prenatales.

DEFECTOS DE CIERRE DE TUBO NEURAL EN NEUQUÉN

Avila SA^{1,2}, ME Ponce Zaldua¹, J Balgane¹. ¹Hospital Provincial Neuquén.

²Universidad Nacional del Comahue.

e-mail: silvia347@gmail.com

Los Defectos de Cierre de Tubo Neural (DCTN) comprenden malformaciones del SNC como la anencefalia (AN, letal) o el mielomeningocele (MMC) generalmente asociado a hidrocefalia, trastornos motrices y morbilidad por alergia al látex. De herencia multifactorial, la incidencia varía según zona geográfica (0,8/1000 según ECLAMC). El objetivo determinar la incidencia de DCTN en el subsector público de la provincia. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo longitudinal de los casos registrados entre 2007 y 2014 (pacientes embarazadas y recién nacidos con diagnóstico de DCTN). Sobre una media de 5000 nacimientos anuales, describimos 34 casos (0,97/1000). El área geográfica de residencia materna correspondió a zonas urbanas de la Capital y alrededores. Todos los casos de AN (19) tuvieron diagnóstico prenatal así como el 40% de los de MMC (n=15). Con diagnóstico prenatal de AN se pudo optar por adelantar el parto. El de MMC permitió desde el año 2013, emplear salas de parto, neonatología y quirófanos libres de látex. La vigilancia epidemiológica es esencial para reconocer el impacto de los factores ambientales a los que está expuesta la población así como para medir la eficacia de las medidas de prevención implementadas (suplementación con ácido fólico). La incidencia de DCTN en nuestro trabajo coincide con la del ECLAMC. El diagnóstico prenatal es una herramienta valiosa para la toma de decisiones informadas en salud tanto en casos de letalidad como en aquellos donde se requiere de la programación de los nacimientos con complejidad adicional.

LA UNIDAD DE GENÉTICA MÉDICA EN EL HOSPITAL PEDIÁTRICO DE RESISTENCIA, CHACO

Dellamea C¹, M Bidondo², C Picon¹, E Gutierrez¹, C Barreiro². ¹Hospital Pediátrico "Avelino Castellán". ²Hospital de Pediatría "J.P. Garrahan".

e-mail: agostina.c@metgroup.com.ar

El Hospital de Día Polivalente del Hospital Pediátrico "A. Castellán", maneja niños con patología compleja, incluida la patología genética. Allí funciona la Oficina de Comunicación a Distancia (OCD), que permite a través del fax, la consulta con las distintas especialidades de nuestro Centro de Referencia (Hospital Garrahan), y por otro lado con los hospitales zonales del interior de nuestra provincia. Desde el año 2005 se evalúan y consultan con el servicio de Genética del Hospital Garrahan niños con sospecha de patología genética. En el año 2008 se inició junto con el Hospital Garrahan un proyecto, cuyo objetivo era la capacitación del personal de salud de la provincia en la pesquisa de defectos congénitos. Esto trajo aparejado un incremento sustancial en la derivación de niños con sospecha de patología genética desde el interior lo que se tradujo en un marcado incremento en el número de consultas desde el Hospital Pediátrico al Hospital Garrahan, a través de OCD, no así de derivaciones a centro de mayor complejidad, dando la posibilidad a numerosas familias de un diagnóstico y asesoramiento genético, sin necesidad de traslado a la capital, estableciéndose la primer red de Genética a nivel provincial. Se realizó concomitantemente la capacitación de 2 pediatras y un bioquímico en el área. La creciente demanda motivó la formación de la Unidad de Genética Médica en octubre de 2013 y la puesta en marcha del Laboratorio de Citogenética en mayo de 2014. Entre los años 2005 y 2013 se evaluaron 1400 niños procedentes de Chaco y alrededores, con diagnóstico de certeza en un 60%.