

GENÉTICA BACTERIANA

Coordinadora: Krüger A. Laboratorio de Inmunoquímica y Biotecnología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), CONICET-CIC-UNCPBA, Argentina.
E-mail: akruger@vet.unicen.edu.ar

El conocimiento generado a partir de estudios de genética bacteriana ha contribuido enormemente a comprender los mecanismos de regulación de la expresión génica, caracterizar estrategias de virulencia, inferir la evolución de distintas bacterias, desarrollar y evaluar metodologías de tipificación, entre otros aspectos. Estos avances han tenido un impacto directo sobre campos como la biotecnología, la medicina y la industria. En este simposio, proponemos abordar distintos aspectos de aplicación del conocimiento en genética bacteriana. En particular, se expondrán aportes a la epidemiología molecular centrados en el estudio de microorganismos tales como *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* verotoxigénico. Se describirán estudios de caracterización genética orientados a comprender mecanismos de patogenicidad recientemente propuestos. También se presentará cómo los resultados de investigaciones sobre regulación de la transcripción de genes bacterianos sirven de base para el diseño de biosensores de utilidad en monitoreo ambiental.

REGULACIÓN GENÉTICA EN *Salmonella* Y SU APLICACIÓN PARA EL DISEÑO DE BIOSENSORES

Checa S.K. Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR) CONICET-UNR, Rosario, Argentina.
E-mail: checa@ibr-conicet.gov.ar

Nuestro trabajo se centra en la caracterización de sistemas de señalización ambiental y de regulación transcripcional que modulan la expresión de factores requeridos por el patógeno *Salmonella enterica* para sobrevivir en condiciones de estrés. Recientemente hemos analizado dos sistemas homólogos de resistencia a cobre (Cu) y oro (Au), y en particular de los sensores/reguladores que modulan transcripcionalmente la expresión de estos sistemas, el sensor de Cu(I) CueR y el primer sensor selectivo de iones Au(I) GolS, respectivamente. Determinamos que la capacidad de GolS y CueR de activar diferencialmente sus genes blanco depende de la presencia de bases distintivas en las secuencias operadoras presentes en los promotores controlados por estos reguladores, e identificamos los residuos de aminoácido en GolS y CueR responsables

de reconocer estas secuencias. Identificamos además los residuos que determinan la capacidad única de GolS de discriminar Au(I) de otros metales. Basados en este conocimiento desarrollamos una plataforma de biodetección modular optimizada con la que generamos el primer biosensor bacteriano capaz de detectar oro solubilizado. Utilizando la misma plataforma bioreportera, pero una variante no selectiva de GolS como módulo detector, construimos nuevos biosensores de utilidad en monitoreo ambiental, ya que permiten reportar simultáneamente la presencia de contaminantes altamente tóxicos como mercurio (Hg), plomo (Pb) y cadmio (Cd), a niveles comparables a los máximos tolerados en aguas de consumo.

EPIDEMIOLOGÍA MOLECULAR DE *Staphylococcus aureus*

Fernández S.', S. Di Gregorio', M. Mollerach'. 'Cátedra de Microbiología, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires.
E-mail: martamollerach@gmail.com

Staphylococcus aureus es un patógeno altamente relevante que ha desarrollado resistencia a la mayoría de los antimicrobianos. La emergencia de cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (SAMR) es un problema severo, que hasta hace algunos años se limitaba al ambiente hospitalario (SAMR-H). Sin embargo, hacia fines de la década del 90 ha surgido como un patógeno emergente de la comunidad (SAMR-C), causando infecciones en piel y tejidos blandos, aunque también infecciones severas como neumonía necrotizante, osteomielitis y meningitis, principalmente en jóvenes sin factores de riesgo. La resistencia a meticilina se debe a la adquisición de un elemento móvil denominado Staphylococcal Chromosomal Cassette *mec* (*SCCmec*), que contiene varios genes y entre ellos *mecA*, el cual codifica una proteína con afinidad disminuida a los antibióticos beta-lactámicos, denominada PBP2a. Los aislamientos SAMR-C en general presentan los tipos de casete *SCCmec* IV, V o VI, no poseen resistencia a otras familias de antibióticos y portan los genes codificantes la leucocidina de Pantón-Valentine (LPV). Recientemente hemos comunicado la prevalencia del clon ST30-*SCCmec* IV en pacientes adolescentes y adultos con infecciones de piel y partes blandas e infecciones invasivas de la comunidad en remplazo del ST5-*SCCmec* IV. El nuevo clon prevalente se asoció significativamente a la ocurrencia de infección invasiva. La epidemiología de *S. aureus* se ve impactada por esta dinámica clonal, sumada a

la plasticidad genómica de SAMR que hemos puesto en evidencia utilizando antibióticos de otras familias.

EXPRESIÓN DE LA TOXINA SHIGA POR CÉLULAS EUCARIOTAS Y SUS IMPLICANCIAS EN EL SÍNDROME URÉMICO HEMOLÍTICO

Del Cogliano M.E.¹, M.F. Bilen¹, M. Martinez², P. Maffia², M.S. Palermo³, L.C. Ferreira⁴, P.D. Ghiringhelli¹, L.V. Bentancor¹.

¹LIGBCM-Universidad Nacional de Quilmes, Argentina.

²Laboratorio de Microbiología molecular, Universidad Nacional de Quilmes, Argentina. ³Instituto de Medicina Experimental-CONICET-Academia Nacional de Medicina, Bs. As., Argentina.

⁴Laboratorio de desarrollo de vacunas, Universidad de San Pablo, Brasil.

E-mail: lbentan@unq.edu.ar

La infección con *E. coli* productor de toxina Shiga (Stx) (STEC) que causa colitis hemorrágica es un serio problema de salud pública. En algunos casos, la colitis lleva al desarrollo del Síndrome Urémico Hemolítico (SUH). La toxina Stx es el agente causal indispensable para el desarrollo del SUH. Hemos encontrado *in silico* que las regiones promotoras de ambas subunidades tienen fragmentos con alta homología a secuencias promotoras de genes eucariotas. Se realizaron ensayos *in vitro* e *in vivo* los cuales demostraron que las células eucariotas son capaces de reconocer los promotores de Stx y expresar toxina biológicamente activa. Este resultado sugiere que las propias células del huésped podrían ser fuentes alternativas de producción de Stx. Debido a que Stx se encuentra codificada en el genoma del bacteriófago lisogénico 933W presente en el genoma de *E. coli* O157:H7, actualmente estamos enfocados en el estudio del rol del bacteriófago en las infecciones con STEC y evaluándolo como potencial *target* terapéutico. Hemos observado que el bacteriófago es capaz de ser internalizado por células eucariotas y expresar proteínas que se encuentren bajo el control de promotores de tipo eucariota. Estudiando al bacteriófago como nuevo blanco, hemos buscado compuestos con actividad antibacteriofágica y encontramos que el bacteriófago es inactivado por quitosán y por ciertos péptidos antibacterianos. Estos hallazgos aportan una nueva mirada en los mecanismos patogénicos durante las infecciones por STEC con implicancias directas sobre el desarrollo de tratamientos preventivos frente al SUH.

MÉTODOS DE SUBTIPIFICACIÓN MOLECULAR PARA ESTABLECER RELACIONES GENÉTICAS EN *Escherichia coli* VEROTOXIGÉNICO

Sanso A.M.¹, A.V. Bustamante¹. ¹Laboratorio de Inmunología y Biotecnología, Centro de Investigación Veterinaria de Tandil (CIVETAN), CONICET y Fac. de Ciencias Veterinarias, UNCPBA, Tandil.

E-mail: msanso@vet.unicen.edu.ar

Escherichia coli verotoxigénico (VTEC) puede causar enfermedades graves como síndrome urémico hemolítico (SUH). Argentina posee la mayor incidencia a nivel mundial de SUH, como también una alta prevalencia de VTEC en bovinos y alimentos. Si bien hay serotipos que han sido mayormente asociados a enfermedad, actualmente se sabe que existen subpoblaciones con diferente capacidad de enfermar. La clasificación de serotipos VTEC utilizando métodos filogenéticos ha mostrado que algunos se agrupan de acuerdo a su impacto en salud pública. Uno de estos métodos es la tipificación de secuencias de múltiples loci (MLST) que permite definir líneas clonales relativamente estables. Datos preliminares nos revelan nuevos STs (*sequence types*) entre las cepas de Argentina. Por otro lado, los polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs) también se han aplicado en VTEC, especialmente para estudiar la estructura poblacional del serotipo O157:H7. El MLST y los SNPs pueden ser muy útiles para inferir relaciones filogenéticas entre las cepas circulantes y para compararlas con las del resto del mundo y así evaluar el riesgo molecular para la salud pública. Por otro lado, el análisis de múltiples loci VNTRs (MLVA) es adecuado para estudios epidemiológicos debido a la alta tasa de mutación de estos marcadores. Muchos serotipos (O157:H7 y no-O157:H7) han sido subtipificados por primera vez por MLVA en nuestro laboratorio. Se discutirá la aplicación de cada uno de estos métodos de subtipificación para estudiar las relaciones genéticas en VTEC, en base a los resultados obtenidos en nuestro grupo.

GENOTOXICIDAD Y CONTAMINACIÓN AMBIENTAL

Coordinadora: Menone M.L. IIMYC-CONICET-UNMDP.
E-mail: mirta.menone@gmail.com

La presencia de contaminantes ambientales genotóxicos se advirtió hace ya muchas décadas. Sin embargo, en ecotoxicología, se ha dado mayor importancia a otro tipo de efectos tales como la desregulación endócrina y el estrés oxidativo, a pesar de que la genotoxicidad es altamente relevante debido a las implicancias para la salud de poblaciones naturales de flora y fauna. Como vemos en este simposio, en Argentina los grupos de investigación que abordan la temática se han avocado principalmente a la genotoxicidad de agroquímicos, como insecticidas y herbicidas de aplicación actual. Se presentan estudios centrados en las consecuencias de la presencia de residuos de estos compuestos sobre organismos “no blanco”, tales como peces, anfibios y reptiles nativos provenientes de áreas asociadas a la actividad agrícola. Las investigaciones actuales también han comenzado a considerar efectos adversos potenciales en humanos, específicamente en trabajadores agrícolas expuestos a mezclas de plaguicidas y en los que la genotoxicidad puede asociarse a algunas enfermedades. De este modo abordamos el tópico de genotoxicidad y contaminación ambiental mediante el estudio del uso masivo de agroquímicos y sus consecuencias en ecosistemas naturales, uno de los principales problemas actuales a nivel regional. Por otra parte, se considera el uso de bioensayos con especies vegetales modelo, su aplicación en el monitoreo ambiental y la vinculación de la ciencia con la sociedad a partir de un proyecto de extensión y voluntariado, en el que la responsabilidad ambiental se traduce en participación.

GENOTOXICIDAD DE HERBICIDAS DE USO ACTUAL EN PECES Y ANFIBIOS AUTÓCTONOS DE LA REGIÓN PAMPEANA

Soloneski S.¹, C. Ruiz de Arcaute¹, M.L. Larramendy¹. ¹Cátedra de Citología, Fac. Cs. Naturales y Museo, UNLP, La Plata, Argentina. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Tecnológicas (CONICET).

E-mail: ssoloneski@yahoo.com.ar

Nuestro modelo agroproductivo, en especial el de sojización, insinúa una gran cantidad de productos fitosanitarios fundamentalmente herbicidas cuyo volumen de comercialización fue del 72 % sólo para 2013. Uno de los destinos finales de estos herbicidas

liberados al ambiente son los cuerpos de agua donde organismos “no blanco” como peces y anfibios se ven expuestos de diferentes maneras a largo de su ciclo de vida. Uno de los objetivos de nuestro grupo de investigación es evaluar la genotoxicidad de formulaciones comerciales disponibles en el mercado tales como Twin Pack Gold[®] y Rainbow[®] (25 % flurocloridona), Banvel[®] (57,7 % dicamba) y 2,4-D DMA[®] (58,4 % 2,4-D) a fin de comparar la sensibilidad de organismos acuáticos tales como larvas de *Rhinella arenarum* y adultos de *Cnesterodon decemmaculatus* a concentraciones subletales. Como estimadores de genotoxicidad empleamos el ensayo cometa, de micronúcleos y anormalidades nucleares. Ambos grupos de individuos fueron obtenidos de sitios no contaminados, aclimatados en laboratorio y expuestos durante 48 o 96 h. Los resultados mostraron un marcado efecto genotóxico de las formulaciones testeadas y destacan la necesidad de incluir una batería de bioensayos a la hora de caracterizar la genotoxicidad de un compuesto. Asimismo, se acentúa la importancia de realizar más estudios para caracterizar adecuadamente el impacto de los herbicidas sobre las especies representativas de nuestra región a fin de evitar una contaminación indiscriminada de la biota debido al uso permitido y no adecuadamente regulado por parte de nuestras Administraciones.

IMPACTO DE LA CONTAMINACIÓN CON PLAGUICIDAS EN REPTILES DE INTERÉS REGIONAL: LOS MARCADORES DE ALERTA TEMPRANA COMO HERRAMIENTAS DE EVALUACIÓN AMBIENTAL

Poletta G.L.^{1,2,3}, P.A. Siroski^{2,4}, M.D. Mudry³. ¹Cátedra de Toxicología, Farmacología y Bioquímica Legal, Fac. Bioq. y Cs. Biol., Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina.

²“Proyecto Yacaré”, Laboratorio Zoología Aplicada: Anexo Vertebrados (FHUC-UNL/MASPyMA), Santa Fe, Argentina.

³Grupo Investigación Biología Evolutiva (GIBE), IEGEBA-DEGE (CONICET-UBA), FCEyN, UBA, Buenos Aires, Argentina.

⁴Instituto de Ciencias Veterinarias del Litoral (ICiVet-CONICET), Esperanza, Santa Fe, Argentina.

E-mail: gisepoletta@hotmail.com

Caiman latirostris (yacaré overo) y *Tupinambis merianae* (iguana overa) son especies de reptiles autóctonos de nuestro país que comparten gran parte de su área de distribución natural y se han visto afectadas por la pérdida y fragmentación de hábitat como consecuencia del avance de la frontera agrícola, asociada principalmente al cultivo

de soja. La utilización de grandes cantidades de plaguicidas en dichas áreas pone en riesgo la salud de sus poblaciones naturales, así como de otras especies nativas de la región. En nuestro grupo de trabajo adaptamos diferentes biomarcadores de alerta temprana incluyendo: genotoxicidad, estrés oxidativo, inmunológicos y metabólicos, para ser aplicados en sangre de estas especies sin causar ningún daño a los animales. Mediante estos marcadores, en los últimos años, llevamos a cabo un estudio integrado del efecto de formulaciones de glifosato, cipermetrina, endosulfan y clorpirifos, en forma separada y en mezclas, en ambas especies, bajo diferentes condiciones de exposición. Los animales expuestos mostraron incremento en la genotoxicidad, oxidación del ADN, lipoperoxidación, alteración en enzimas antioxidantes, e inmunotoxicidad. Los mecanismos a través de los cuales muchos de estos compuestos generan daño continúan sin ser dilucidados, de manera que se requieren estudios más profundos considerando las particularidades del ciclo de vida de estas especies, ya instauradas como centinelas de contaminación ambiental para la región del litoral.

EL TEST DE *Allium cepa* L.: UNA HERRAMIENTA PARA LA GESTIÓN AMBIENTAL, DE APLICACIÓN ACADÉMICA Y COMUNITARIA

Gratti A.^{1,2}, T. Gonzalez², E. Laztra². ¹Cátedras de Farmacobotánica. ²Toxicología y Salud Ambiental, Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco, Comodoro Rivadavia, Chubut, Argentina.
E-mail: agratti@infovia.com.ar

Los bioensayos con plantas superiores han sido utilizados eficientemente por décadas. Como parte esencial para un ambiente saludable y ante la exigencia de regulaciones ambientales, muchas especies vegetales son utilizadas como indicadoras de condiciones adversas. Las macrófitas vasculares son reconocidas como excelentes modelos genéticos para detectar mutágenos ambientales por lo que frecuentemente son usadas en estudios de monitoreo. La especie *Allium cepa* L., ha sido utilizada para evaluar daños al ADN, como aberraciones cromosómicas y anomalías en el ciclo mitótico. El test también permite analizar la inhibición del crecimiento radicular, determinar la EC₅₀ y graficar curvas de desarrollo. Actualmente se emplea para el estudio de un amplio número de agentes químicos, aumentando su aplicación en el monitoreo ambiental.

Otra característica importante de este bioensayo es el bajo costo, la fácil manipulación de los materiales y la posibilidad de realizarlo en ámbitos fuera del laboratorio, constituyendo una herramienta válida de aplicación en la práctica académica y de utilización por la comunidad en general. Con el objetivo de incentivar la vinculación de la población local con sus problemáticas ambientales, desde hace cuatro años se desarrolla el Proyecto Monitoreo Ambiental Ciudadano-Educar fuera del Aula de Extensión y Voluntariado Universitario. La realización de talleres para el intercambio y la aplicación de bioensayos, constituye un espacio donde el vecino revaloriza su participación, el diálogo con autoridades locales y la integración con los ámbitos de decisión.

CÓMO LOS FACTORES AGRÍCOLAS, GENÉTICOS Y ESTILOS DE VIDA AFECTAN LA SALUD DE LAS POBLACIONES RURALES

Gorla N.B.M. CONICET y Universidad Juan Agustín Maza.
E-mail: noragorla@gmail.com

Los plaguicidas agrícolas son contaminantes ambientales cuyo efecto sobre la salud genética no depende solamente de su capacidad genotóxica. Conocer el tipo de plaguicidas al que están expuestos los trabajadores, los elementos de protección personal usados y los equipos y métodos de aplicación, son algunos de los factores significativos e influyentes que no se tienen presentes en los estudios de genotoxicidad. En la evaluación de personas expuestas a plaguicidas es útil estimar la magnitud de daño genético mediante niveles aumentados de aberraciones cromosómicas, intercambio de cromátidas hermanas, ensayo cometa, micronúcleos y otras alteraciones nucleares, como evidencia de efecto tóxico temprano sobre el ADN. Evaluamos genotoxicidad para anticipar patologías relacionadas con neoplasias, embriotoxicidad, teratogénesis, alteraciones inmunológicas y reproductivas. Los estudios de cohorte prospectivos han sido importantes para comprender cómo el estilo de vida como la dieta, actividad física, condiciones clínicas y algunos genes están vinculados en el desarrollo de muchas enfermedades en trabajadores agrícolas. Además, la presencia de polimorfismos en los genes CYP450, PON1, colinesterasas, transferasas GST y de enzimas antioxidantes, es factor importante que contribuye a otorgar una susceptibilidad individual y diferente

de cada persona hacia los plaguicidas. Apoyamos la implementación de Programas de Biomonitorio en trabajadores agrícolas para proteger la salud de los mismos.

DINÁMICA DE SELECCIÓN DE LOS CRITERIOS PARA CALIDAD

Coordinadora: Lúquez J. Unidad Integrada Balcarce
E-mail: luquez.julia@inta.gob.ar

Una vez que se solucionaron los problemas de producir en cantidad se comenzó a atender a la calidad. Cada especie ha sufrido un patrón distinto en esta transición. En la antigüedad había más variedades de vid y de olivo que de trigo y no había variedades para distintos usos. La especialización varietal ha sido impulsada por una creciente demanda de necesidades para usos concretos por parte del hombre, lo que ha permitido la aparición de programas específicos de mejoramiento de la calidad. A la calidad hay que definirla y aplicar los criterios de selección convenientes, de hecho hay casos en que el mejoramiento de los caracteres que la determinan ha estado supeditado a técnicas de análisis adecuadas. Es una función de la demanda y puede haber diversidad de criterios y de intereses. La calidad de una flor puede ser distinta para quien compra un ramo, para quien vende al por menor y para quien las produce. El consumidor actual tiene exceso y acceso a la información, quiere saber si su alimento tiene residuos de productos químicos y también demanda mejor calidad nutricional: mejor espectro de aminoácidos, vitaminas y antioxidantes. La industria farmacéutica y medicinal demanda productos activos, ácidos grasos de cadena corta para cosmética, aceites esenciales aromáticos. En hortícolas se busca la maduración retardada de los tomates, la eliminación de sabores indeseables. En la industria se busca mayor facilidad de extracción en sacaríferas, aceites y grasas, edulcorantes. Realmente los tiempos han cambiado, y la selección por caracteres de calidad los han acompañado.

REGULACIÓN GENÉTICA EN *Salmonella* Y SU APLICACIÓN PARA EL DISEÑO DE BIOSENSORES

Checa S.K. Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR) CONICET-UNR, Rosario, Argentina.
E-mail: checa@ibr-conicet.gov.ar

Nuestro trabajo se centra en la caracterización de sistemas de señalización ambiental y de regulación transcripcional que modulan la resistencia a cobre (Cu) y oro (Au), y en particular de los sensores/reguladores que modulan transcripcionalmente la

expresión de estos sistemas, el sensor de Cu(I) CueR y el primer sensor selectivo de iones Au(I) GolS, respectivamente. Determinamos que la capacidad de GolS y CueR de activar diferencialmente sus genes blanco depende de la presencia de bases distintivas en las secuencias operadoras presentes en los promotores controlados por estos reguladores, e identificamos los residuos de aminoácido en GolS y CueR responsables

CRITERIOS DE SELECCIÓN EN PAPA DESTINADA AL PROCESAMIENTO INDUSTRIAL

Caldiz D. McCain Foods Limited.
E-mail: dcaldiz@mccain.com.ar

La papa, originaria de los andes peruano-bolivianos, hoy se cultiva en todo el mundo bajo las más diversas condiciones agroecológicas. En las primeras etapas del mejoramiento se buscó que las variedades andinas produjeran bajo los días largos de Europa. Luego se apuntó a la productividad y a la resistencia a la principal enfermedad que afecta al cultivo, el tizón tardío, causada por el hongo *Phytophthora infestans* Mont. De Bary. En la última mitad del siglo XX y lo que va del siglo XXI, se agregó la calidad como criterio de selección. Si las variedades son destinadas al procesamiento, los principales criterios son la forma y tamaño de los tubérculos, el aspecto exterior, la ausencia de defectos y el contenido de materia seca. Si el procesamiento es para bastones o chips se agrega el contenido de azúcares reductores. Más recientemente los criterios de selección se han centrado en el color de la carne, pues se sabe que cuanto más colorida es, mayor contenido de compuestos antioxidantes como vitamina C, carotenoides y polifenoles, posee. El ácido clorogénico, potente antioxidante que poseen los tubérculos, se ha identificado como anticancerígeno, además de como inhibidor de la oxidación de lipoproteínas de baja densidad, por lo que podría jugar un rol crucial en el tratamiento de ciertas enfermedades degenerativas como la de Alzheimer. La papa ha brindado mucho a la humanidad, es el tercer cultivo que se consume en el mundo, después del arroz y el trigo, y todavía su potencial en rendimiento, calidad y como alimento beneficioso para la salud puede ser explotado aún más.

CRITERIOS DE SELECCIÓN EN LA ABEJA MELÍFERA: RELACIÓN ENTRE SANIDAD DE LA COLMENA Y CALIDAD DE SUS PRODUCTOS

Palacio M.A.¹, A.C. Scannapieco^{2,3}, S.B. Lanzavecchia², E. Figini⁴, J. Cladera². ¹Unidad Integrada Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria-Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Mar del Plata, Buenos Aires. ²Instituto de Genética 'Ewald A. Favret', Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria, Hurlingham, Buenos Aires, Argentina. ³Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva, Argentina. ⁴Agencia Extensión INTA Tandil-FCV, UNCPBA.
E-mail: palacio.maria@inta.gob.ar

Argentina es el primer exportador mundial de miel de calidad. Uno de los problemas que ha enfrentado el sector apícola ha sido la presencia de residuos de quimioterapéuticos en miel. La selección de colonias de abejas con alto comportamiento higiénico capaces de detectar, desopercular y remover la cría muerta del interior de las celdas ha permitido eliminar el uso de antibióticos para el control de enfermedades de la cría. El análisis de expresión de genes candidatos involucrados en la percepción y procesamiento de estímulos olfativos representa una buena aproximación para identificar genes involucrados en la expresión del carácter y para desarrollar marcadores que permitan la identificación y selección de materiales. Actualmente la calidad de la miel enfrenta problemas con los residuos de acaricidas sintéticos utilizados para el control del ácaro *Varroa destructor*. El comportamiento higiénico también estaría relacionado con la capacidad de las abejas de detectar y remover los ácaros del interior de las celdas de cría, interrumpiendo su ciclo reproductivo. Fue evaluada la expresión de 3 genes candidatos involucrados en la sensibilidad olfativa en materiales que difieren en su comportamiento higiénico y en su tolerancia al ácaro. Dichos genes muestran diferencias en sus niveles de expresión entre abejas higiénicas y abejas no higiénicas, y entre abejas tolerantes a *Varroa* y abejas susceptibles. El uso de estas genéticas constituirá un avance hacia un manejo integrado de la parasitosis tendiente a la eliminación del uso de quimioterapéuticos en el sistema apícola argentino.

BASES GENÉTICAS DE LOS CRITERIOS DE SELECCIÓN PARA CALIDAD EN VITICULTURA

Lijavetzky D., C. Muñoz, E. Eichler¹, C. Chialva. IBAM (CONICET-UNCUYO).

E-mail: dljavetzky@conicet.gov.ar

Desarrollar nuevas variedades es posiblemente la manera más eficiente para mejorar la adaptación de un cultivo determinado, no sólo ante los cambios ambientales, sino también ante la evolución de los requerimientos productivos y del mercado. Esto es completamente aplicable a las uvas de mesa, para las cuales existen programas de mejoramiento produciendo permanentemente nuevos cultivares. En términos generales, los criterios de selección están divididos en objetivos orientados tanto a los productores (incrementar la calidad y el rendimiento manteniendo o reduciendo los costos de producción), a la comercialización (buen comportamiento post-cosecha), como a los consumidores (características de calidad, como el color, el sabor y la firmeza). Sin embargo, para los cultivares de vinificación, el conservador mercado del vino ha promovido el mantenimiento de cultivares reconocidos durante décadas e inclusive siglos, donde los desarrollos tecnológicos se han focalizado en el mejoramiento de los sistemas de producción de estos cultivares elite. Los desafíos en viticultura, con la intención de promover la iniciación de programas de mejoramiento, vendrán de la mano del desarrollo de nuevas tecnologías y del conocimiento derivado de los avances en el entendimiento de control genético de caracteres agronómicos y de calidad de las vides.

CEBADA CERVECERA: CRITERIOS PARA SU SELECCIÓN POR CALIDAD COMERCIAL E INDUSTRIAL

Cattaneo D.M. SABMiller, Argentina.

E-mail: mario.cattaneo@ar.sabmiller.com

La calidad esta relacionada con las percepciones de cada individuo para comparar una cosa con cualquier otra de su misma especie; las necesidades, las expectativas y los gustos influyen directamente en esta definición. Para el caso de cebada cervecera, en su proceso de selección debemos tener como principal objetivo la producción de cerveza y la percepción del producto final que van a tener los consumidores, pasando por la Cebada y la Malta obtenida con la

nueva variedad. En este proceso se consideran aspectos comerciales, de proceso y características organolépticas. Las primeras etapas de la selección están orientadas a las características comerciales, como tamaño de grano y contenido de proteína. El avance en el proceso de selección nos lleva a identificar el comportamiento maltero; dichas evaluaciones comienzan con la realización de pruebas de micromalteo, experimento que simula la producción industrial de malta y que nos predice el comportamiento industrial de la nueva variedad. En los estados finales del proceso entra a jugar la evaluación del material por su aptitud cervecera, para lo cual se cuenta con Microcerveceras Experimentales que, utilizando cantidades pequeñas de malta, permiten la elaboración de cerveza y el análisis de la misma. Luego de la evaluación de los distintos parámetros Físico-Químicos de la Malta y la Cerveza, la aprobación definitiva de una Nueva Variedad de Cebada será validada por un “Panel de Degustación”, quienes darán el veredicto final sobre las aptitudes cerveceras del material en cuestión y sus cualidades organolépticas.

CONTRIBUCIÓN DE LA TÉCNICA DE HAPLOIDES DUPLICADOS A LA OBTENCIÓN DE CULTIVARES

Coordinador: Castaño F. Facultad de Ciencias Agrarias-UNMdP.
E-mail: castanio.fernando@inta.gob.ar

La técnica de haploides duplicados (THD) se asemeja a un sistema de endocria convencional que permite, desde un genotipo heterocigótico, obtener directamente las líneas homocigóticas que podrían derivarse desde aquel genotipo. La THD involucra la generación de haploides, por algún método, y luego, la duplicación del cromosoma complementario en dichas plantas. Los beneficios de aplicar esa técnica residen, por un lado, en que: 1) la homocigocidad se alcanza en 1 o muy pocas generaciones, lo cual imprime mayor velocidad al desarrollo de líneas puras al suprimir con rapidez todo residuo de heterocigocidad, y 2) se dispone rápido de genotipos uniformes para su multiplicación. Pero también a que la selección: 1) entre progenies homogéneas puede ser más eficiente que la efectuada entre y adentro de las segregantes, 2) de haploides por atributos regidos por alelos dominantes no está complicada por la diferenciación entre los homo y heterocigotas, y 3) por genes favorables se facilita porque en el haploide y en los haploides duplicados todos los alelos se expresan. No obstante, la THD posee desventajas como: 1) el tiempo ahorrado en fijar las líneas puede malograrse por el mayor período requerido para evaluar todas las líneas homocigóticas creadas, visto la dificultad de valorarlas por su fenotipo durante su producción, y 2) su ejecución requiere de personal y equipamiento especializados. Durante el simposio, los disertantes destacarán cómo éstas u otras cuestiones afectan, en mayor o menor medida, sus programas de creación de cultivares de trigo y de maíz en la Argentina.

HAPLOIDES DUPLICADOS EN PROGRAMAS DE MEJORAMIENTO DE TRIGO DEL GRUPO LIMAGRAIN

Gonzalo M. Limagrain Argentina S.A.
E-mail: mgonzalo@limagrain.com

La tecnología de haploides duplicados ha ido progresando hasta constituirse en una herramienta más a disposición de los mejoradores del grupo Limagrain. Actualmente, haploides duplicados ha dejado de ser una técnica solo eficiente para producir poblaciones con usos específicos -mapeo de QTL,

mapeo de asociación, etc.- para ser de uso cotidiano en los programas de cereales del grupo. El programa de Argentina tiene acceso a la tecnología la cuál utilizamos principalmente para una rápida generación de individuos homocigotas a partir de semilla F1 de poblaciones promisorias. La principal ventaja radica en acortar el tiempo desde cruzamiento a inscripción del cultivar en unos dos años. La desventaja radica en que, por costos, no todas las poblaciones pueden ser trabajadas con haploides duplicados sin reducir mucho el tamaño de población efectiva. Otras desventajas son reducción de *crossingover* comparado con un sistema tradicional y la poca eficiencia en poblaciones con padres que difieren en genes de enanismo reduciendo las posibilidades de cruza. La tecnología de haploides duplicados también se usa para generar poblaciones para investigación básica. Los estudios de QTL para enfermedades son mapeados en poblaciones de haploides duplicados. No sólo acelera los tiempos de desarrollo de la población sino que elimina fuentes de variación en el mapeo al reducir heterocigotos. El programa de Argentina usa esta tecnología todos los años. A medida que los costos se reducen, el objetivo del programa es aumentar el porcentaje de líneas en selección obtenidas mediante esta tecnología.

UTILIZACIÓN DE DOBLE HAPLOIDES EN EL PROGRAMA DE MEJORAMIENTO DE TRIGO DE FLORIMOND DESPREZ

Procopiuk A.M. Florimond Desprez Argentina S.A.
E-mail: ana-maria.procopiuk@florimond-desprez.com.ar

El programa de Mejoramiento de trigo de Florimond Desprez se basa en métodos tradicionales junto con el uso de Doble Haploides (DH) y técnicas moleculares. Las ventajas y limitaciones de los DH han sido extensamente discutidas, siendo algunas de sus ventajas el acortamiento del ciclo de mejoramiento obteniendo líneas completamente homocigotas en dos generaciones, mejorando así la precisión de la selección y acelerando la liberación al mercado de nuevas variedades; como la mayor eficiencia en el uso de la selección asistida por marcadores moleculares, entre otras. Se estudió la mejor técnica para la producción de DH a través del cultivo de anteras y cruzamientos intergenéricos. La obtención de DH vía androgénesis no ha sido tan exitosa en trigo como en cebada, y la hibridación de trigo x *H. Bulbosum* presenta problemas de incompatibilidad, por lo tanto, el cruzamiento trigo x maíz fue el método

elegido para obtener DH. El protocolo utilizado es estándar con algunas modificaciones, partiendo de la generación F1. Si bien se ha reportado cierta interacción genotípica, la misma no es tan importante como con androgénesis. En Florimond Desprez la eficiencia en la producción de DH para trigo es de 6 DH por cada 100 flores polinizadas. Cada año se producen entre 10.000 y 12.000 nuevos DH, de los cuales, aproximadamente 500 se evalúan por primera vez en el campo de cría en Balcarce. Casi el 50 % de las variedades precomerciales en Europa y Argentina son derivados de DH, con 8 variedades Florimond Desprez en el mercado a nivel mundial hasta el presente, incluyendo 4 en Argentina.

HAPLOIDES DUPLICADOS EN MEJORAMIENTO GENÉTICO DE MAÍZ

Cerono J.C. KWS Argentina S.A.
E-mail: julio.cerono@kws.com

Desde que S. Chase publicara el primero de sus trabajos sobre monoploides de maíz en 1947, tanto la academia como la industria, comenzaron a interesarse por la posible aplicación de esta técnica en los programas de mejoramiento de maíz. Hoy en día, la mayor parte de la industria de maíz híbrido en todo el mundo, utiliza la técnica de haploides duplicados (HD) para la obtención de líneas homocigóticas (LHC). Se estima que más de 1 millón de LHC se obtienen cada año mediante esta técnica en los programas comerciales de maíz híbrido. La técnica de HD tiene algunas ventajas en comparación con las técnicas tradicionales de obtención de LHC: 1. Rapidez: HD permite obtener LHC en la mitad del tiempo que con las técnicas tradicionales; 2. Las LHC tienen máxima endocría ($F=1$); 3. No existe la complicación tradicional del “early testing”; 4. La variación genética producida en las LHC y sus híbridos es máxima, por lo que la eficiencia de la selección en *nurseries* y ensayos de rendimiento también se maximiza. Actualmente, la técnica de HD requiere de cuatro etapas bien delimitadas: 1. Inducción de una población segregante mediante el uso de un “Inductor de Haploidía”; 2. Identificación de esporofitos haploides; 3. Duplicación cromosómica del esporofito mediante aplicaciones de químicos; 4. Autofecundación para obtener semillas de la LHC. Hoy en día, varios esquemas posibles existen y coexisten en los programas de mejoramiento industriales, en donde la aplicación de la técnica de HD en conjunto con Selección Genómica constituyen el centro mismo de la estrategia de mejoramiento.

RESISTENCIA A HERBICIDAS

Coordinador: Bulos M. Nidera S.A.
E-mail: mbulos@nidera.com.ar

Desde el punto de vista agronómico la importancia de las malezas radica en las pérdidas que generan en el rendimiento y la productividad de los cultivos, siendo necesario el uso de distintas estrategias para su control. Dentro de estas estrategias se encuentra la utilización de herbicidas que inhiben el desarrollo o matan a las plantas indeseables sin causar daño en el cultivo de interés. Desde su implementación en los sistemas de cultivo modernos, los herbicidas han llegado a convertirse en la principal herramienta en todos los programas de control de malezas de las agriculturas avanzadas. Como consecuencia de la presión selectiva impuesta por la aplicación continua de herbicidas durante los últimos años se ha registrado la aparición de numerosos biotipos de malezas con tolerancia a uno o más principios activos. La resistencia a herbicidas es una problemática que es atribuida al uso masivo de herbicidas, a la escasa rotación de cultivos y/o modos de acción de los productos utilizados. Sin embargo, existen otras fuentes de origen de malezas resistentes como lo es el flujo génico e introgresión desde cultivos resistentes hacia malezas emparentadas o la contaminación física de semilla de cultivos. Es objetivo del mejoramiento entender estos fenómenos biológicos complejos para poder trabajar de manera anticipada sobre los cultivos y lograr mejores niveles de tolerancia a herbicidas existentes o incluso obtener tolerancias a nuevos principios activos para permitir nuevos esquemas de rotación y poder manejar de manera adecuada la aparición de malezas resistentes.

MECANISMOS GENÉTICOS ASOCIADOS A MALEZAS RESISTENTES A HERBICIDAS IDENTIFICADAS EN ARGENTINA

Kaspar M. Programa de Mejoramiento de Trigo, Nidera S.A.
E-mail: mkaspar@nidera.com.ar

La importancia de las malezas radica en las pérdidas que generan en el rendimiento y la productividad, siendo necesario el uso de distintas estrategias para su control. Dentro de estas estrategias se encuentra la utilización de herbicidas que inhiben el desarrollo o matan a las plantas indeseables. Los herbicidas se han convertido en la principal herramienta en todos los programas de control de malezas de las agriculturas avanzadas. Como consecuencia de la presión selectiva impuesta por la aplicación continua de herbicidas,

es posible el desarrollo de biotipos de malezas que dejan de ser controlados por un producto al que originalmente eran susceptibles. El primer caso de resistencia a herbicidas en Argentina data del año 1996 y se registra en yuyo colorado (*A. quitensis*) resistente a imazetapir. En 2005 se registra sorgo de Alepo (*S. halepense*) resistente a glifosato y desde entonces aparecen nuevas malezas con resistencia a diversos herbicidas que afectan de forma negativa los sistemas de producción. Actualmente se destacan, entre otras, el raigrás perenne (*L. perenne* ssp. *multiflorum*), el yuyo colorado y el sorgo de Alepo, registrándose en los tres casos, biotipos con resistencia múltiple a herbicidas. El presente trabajo describe algunas de las malezas resistentes a herbicidas identificadas en Argentina haciendo hincapié en las causas genéticas asociadas a la resistencia. El conocimiento de las bases genéticas asegura un manejo más eficiente de estas malezas, permitiendo realizar un control más efectivo de las mismas y evitando su dispersión.

LA EVOLUCIÓN DE MALEZAS RESISTENTES A HERBICIDAS

Ureta M.S.^{1,2}, C.E. Pandolfo^{1,2}, A.D. Presotto^{1,2}. ¹UNS. ²CERZOS.
E-mail: msureta@uns.edu.ar

Las malezas constituyen una de las principales limitantes para la agricultura. En los últimos tiempos, el control químico de malezas ha sido la práctica de manejo predominante, pero la creciente aparición de biotipos resistentes amenaza su efectividad. La resistencia a herbicidas es una problemática que es atribuida al uso masivo de herbicidas, a la escasa rotación de cultivos y/o modos de acción de los productos utilizados. Sin embargo, existen otras fuentes de origen de malezas resistentes como lo es el flujo génico e introgresión desde cultivos resistentes hacia malezas emparentadas o la contaminación física de semilla de cultivos. En el presente simposio se abordarán estudios de caso sobre estas tres formas de aparición de malezas resistentes. Como ejemplo de maleza surgida por presión de selección de herbicidas se expondrá el caso del nabón (*Raphanus sativus*) resistente a AHAS. Con respecto al flujo génico se utilizará como modelo al girasol silvestre (*Helianthus annuus*) y al nabo (*Brassica rapa*). En cuanto a la contaminación física de semilla se presentará el caso de la colza (*Brassica napus*) resistente a glifosato.

CARACTERIZACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GENES AHAS Y FENOTIPADO DE PRECISIÓN DE LA RESISTENCIA A IMIDAZOLINONAS EN GIRASOL

Ochogavía A.C. Cátedra de Genética, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Rosario.
E-mail: anaochogavia@conicet.gov.ar

El control de malezas mediante el uso de herbicidas se ha convertido en una herramienta fundamental para la implementación de la agricultura moderna. Los herbicidas del grupo inhibidores de AHAS se caracterizan por su alta eficacia a bajas dosis en el control de un amplio espectro de malezas y su baja toxicidad en animales. Estos herbicidas tienen como blanco la enzima AHAS cuya función es la síntesis de aminoácidos ramificados en plantas. En girasol existen tres genes que codifican para la subunidad catalítica de la enzima AHAS (*ahas1*, *ahas2* y *ahas3*) y todas las mutaciones que confieren resistencia a herbicidas se han encontrado en *ahas1*. Nuestro grupo de investigación ha desarrollado estudios comparativos de patrones de expresión de la familia multigénica *ahas* en diferentes órganos, tejidos y estadios del desarrollo y su correlación con la actividad enzimática. Estos estudios permitieron identificar expresión tejida específica de cada uno de estos parálogos, localizando la mayor expresión de *ahas1* en hojas jóvenes, tejido blanco de herbicidas; y *ahas2* y *ahas3* en tejido reproductivo. Por otra parte, se desarrollaron dos metodologías con la finalidad de cuantificar la clorosis observable frente a la aplicación de herbicidas en las hojas jóvenes: un método bioquímico y otro basado en análisis digital de imágenes. Se pudo establecer una correlación entre la concentración de clorofila total y el ángulo *hue* calculado por el *software*. Estas herramientas son promisorias para la determinación precisa de fenotipos en el mejoramiento por resistencia a imidazolinonas en esta especie.

RESISTENCIA A HERBICIDAS EN MALEZAS: ABORDAJE DESDE EL MEJORAMIENTO

Bulos M. Nidera S.A.

E-mail: bulosm73@hotmail.com

A más de dos décadas del lanzamiento del evento que cambiaría para siempre el cultivo de soja, la industria de semillas aún espera el impacto proveniente de los desarrollos obtenidos en ese mismo lapso de tiempo con los avances en genómica y nuevas estrategias de mejoramiento. Luego de la llegada de la soja RR a los productores argentinos, se esperaba que esa nueva tecnología de mejora traería una serie de soluciones definitivas a los problemas de los productores. Sin embargo, las complicaciones registradas con malezas resistentes en la actualidad, han dejado a las claras que aquellas esperanzas iniciales depositadas sobre esta tecnología eran demasiado elevadas. El desarrollo en simultáneo de nuevas técnicas moleculares, en conjunto con tecnologías de secuenciación masiva a costos bajos han permitido el crecimiento explosivo de áreas como la genómica, que permite tener un conocimiento acabado de la estructura de los genomas de los cultivos y un detalle de la variabilidad genética disponible en cada uno. El conocimiento generado permitió crear nuevas plataformas de desarrollo de caracteres que pueden dividirse en dos grandes grupos: el desarrollo de caracteres nativos y el de caracteres mutantes, basados en la modificación del ADN mediante técnicas de demutagénesis tradicional o en técnicas moleculares que conforman las hoy llamadas nuevas técnicas de mejoramiento (NTM). El presente trabajo tiene como objetivo analizar los desarrollos existentes, logrados por la utilización de diferentes metodologías, para mejorar el control de malezas en distintos cultivos extensivos.

OBJETIVOS DE SELECCIÓN NO TRADICIONALES EN MEJORAMIENTO GENÉTICO ANIMAL

Coordinador: Corva P.M. Facultad de Ciencias Agrarias, UNMDP.
E-mail: corva.pablo@inta.gob.ar

La definición de objetivos de selección es una etapa crítica en la organización de un plan de mejoramiento genético. Usualmente los objetivos surgen de un compromiso entre el interés por la rentabilidad y la sustentabilidad del sistema de producción y la capacidad de medir las variables involucradas. Los objetivos de selección en animales domésticos son dinámicos, respondiendo a tendencias de la industria y los mercados, a preferencias de consumidores e incluso a cambios culturales. Son numerosos los casos de variables consideradas relevantes en las distintas producciones pero que no pueden ser incluidas en el objetivo de selección porque no podemos medirlas en forma expeditiva y con precisión, o simplemente porque no existe una costumbre para hacerlo. No menos comunes son los ejemplos de variables que acaparan la atención (alta producción individual, por ejemplo) en detrimento de otras que pasan desapercibidas pero que también tienen gran incidencia sobre el resultado global del sistema. En una época en la cual no deja de sorprender el avance de las tecnologías moleculares y estadísticas, la capacidad de medir nuevos fenotipos ha quedado rezagada. Aún así, el reconocimiento de su importancia ha llevado a asignarle a esta área un nombre propio: "fenómica". En el simposio se analizarán propuestas innovadoras de evaluación de fenotipos correspondientes a tres sistemas de producción en dos especies domésticas. La finalidad es demostrar la enorme importancia de medir más y mejor, para hacer frente al constante desafío de definir planes efectivos de mejoramiento genético animal.

SELECCIÓN GENÉTICA POR EFICIENCIA DE CONVERSIÓN DEL ALIMENTO EN GANADO DE CARNE

Navajas E.A. Unidad de Biotecnología, Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria, Estación Experimental Wilson Ferreira Alduante, Canelones, Uruguay.
E-mail: enavajas@inia.org.uy

La selección genética en bovinos de carne basada en valores genéticos estimados en base a la información genealógica y los fenotipos de las características relevantes es una herramienta efectiva de mejora de la

productividad. Los sistemas nacionales de evaluación genética en Uruguay hace disponible la información para la toma de decisión de cabañeros y productores. La eficiencia de conversión del alimento es una característica de alta relevancia ya que una mayor eficiencia de conversión implica menor cantidad de alimento por unidad de producto. En el caso de la producción de carne, el costo de alimentación explica 60-70 % de los costos totales de producción. A esta contribución, debe sumarse el impacto favorable en la mitigación de los gases de efecto invernadero. Dada su relevancia económica, la eficiencia de conversión podría considerarse como un objetivo "tradicional" de mejoramiento genético. El alto costo y las dificultades de obtención de registros fenotípicos precisos determinaron que se relegara su inclusión en los programas de mejoramiento. Esta situación está siendo revertida dada la disponibilidad de nuevas tecnologías tanto en la medición simultánea del consumo individual de alimento de números elevados de animales, así como por la posibilidad de predecir valores genéticos a partir de datos genómicos. Está en marcha en Uruguay un proyecto de gran escala, con el objetivo de formar la población de entrenamiento (o referencia) para la implementación de selección genómica para eficiencia de conversión del alimento en la raza Hereford a partir del año 2017.

SELECCIÓN POR LONGEVIDAD EN BOVINOS LECHEROS

Maizon D.O. INTA, EEA Anguil "Ing. Agr. Guillermo Covas", Anguil, La Pampa.
E-mail: maizon.daniel@inta.gov.ar

La longevidad es un carácter de importancia económica en bovinos lecheros y en otros animales. Una mayor longevidad permite, por ejemplo, la reducción del costo anual de reemplazo, la expresión de lactancias en edades con mayor potencial productivo y el empleo de una mayor intensidad de selección. Sin embargo, es un carácter difícil de medir y complejo. La medición más empleada de longevidad es el número de días entre el primer parto de una vaca y su último evento productivo (muerte, rechazo o censura). Es una medida de tiempo que no siempre se observa, en particular en los animales que aún están en producción. Esto genera al momento de la predicción de los valores de cría, la presencia de información censurada, *i.e.*, que se ha observado parcialmente. La distribución estadística de la longevidad, por su naturaleza, no es normal. Además,

como en toda medición de tiempo, los efectos asociados varían entre años, con lo cual, en el análisis se los debe considerar dependientes del tiempo. Por otra parte, se ha demostrado que la longevidad puede ser considerada como distintas variables en distintas épocas de la vida de un individuo. Todo esto motivó, para la estimación de valores de cría, el uso de diferentes aproximaciones metodológicas. La más aceptada es el análisis de supervivencia con modelos mixtos de riesgo proporcional. Sin embargo, cuando se considera la supervivencia -o no- hasta un determinado momento como medida de longevidad, se proponen modelos umbrales y de regresión aleatoria. La discusión, aún abierta, oscila entre las ventajas teóricas y las evidencias empíricas.

CARACTERIZACIÓN DE LA VARIABILIDAD ESPACIAL EN VELLONES OVINOS

Rodríguez Iglesias R.M. Departamento de Agronomía, Universidad Nacional del Sur y CONICET.
E-mail: cerodri@criba.edu.ar

La cobertura de los mamíferos provee aislamiento térmico, camuflaje, protección y vías de señalización. Los ovinos son un modelo conveniente para su estudio y su producción de fibras tiene relevancia socio-económica. Sin embargo, la variabilidad espacial dentro de vellones es casi desconocida. Caracterizarla permitiría vincular la microescala discreta de folículos que colonizan la epidermis durante la etapa embrionaria con la macroescala continua de variables de producción y calidad de lanas (PCL) y formular criterios de selección alternativos para su mejora genética. Se están caracterizando distribuciones espaciales en ovinos adultos (hembras, machos y capones) Corriedale y Merino en base a muestreo denso ($n=128$) de vellones determinándose largo de mecha (LM), diámetro medio de las fibras (DF) y variables derivadas cuya distribución espacial se analiza y mapea. Los patrones espaciales de medias y varianzas muestran simetría bilateral y regionalización compacta. Covarianzas y correlaciones locales (individuos) o fenotípicas (a través de individuos) muestran simetría bilateral degradada y pobre agregación. Sólo los valores medios muestran patrones espaciales típicos a través razas, sexos y años, aunque muy variables entre individuos. Los patrones espaciales de varianzas, covarianzas y correlaciones varían entre grupos (*e.g.* razas, sexos) aunque ello podría deberse al limitado número de datos y a la

naturaleza de esos parámetros. La regionalización de la varianza entre individuos sugiere la posibilidad de explotar variabilidad 2D para maximizar diferenciales de selección.

ANÁLISIS TRANSCRIPTÓMICO Y DE GENES CANDIDATOS EN EL ESTUDIO DE CARACTERES COMPLEJOS

Coordinadora: Carrera A. Departamento de Agronomía UNS-CERZOS CCT-Bahía Blanca. E-mail: acarrera@criba.edu.ar

Se abordan nuevos enfoques metodológicos para el estudio de rasgos complejos de interés para el mejoramiento vegetal, relacionados con la respuesta a infecciones o a estreses ambientales. Establecer qué genes se encuentran asociados es posible a través de varias estrategias. Una se origina en trabajos de mapeo de QTLs en especies con anotación genómica. Allí la causalidad de un gen candidato como responsable de un QTL dado puede ser establecido a través de la identificación de polimorfismos funcionales, las diferencias de expresión entre genotipos contrastantes y el conocimiento de vías específicas de respuesta. Otra clase de metodologías estudia cambios globales en la expresión génica ante una condición dada. Utilizan la hibridización sobre matrices de genes predefinidos (microarreglos) o análisis de transcriptomas mediante nuevas tecnologías de secuenciación (*Next Generation Sequencing*, NGS) como ARN-Seq. La combinación con cromatografía de gases-espectrometría de masas (GC-MS) permite monitorear los cambios en diferentes metabolitos durante el crecimiento o en respuesta al estrés. Con el desarrollo de tecnologías de secuenciación masiva se han obtenido perfiles de expresión de muchas especies en procesos biológicos variados. Es posible realizar análisis de expresión diferencial *in silico* a partir de experimentos RNA-Seq disponibles. El volumen creciente de información de transcriptoma en bases públicas constituye un punto de partida para especies poco estudiadas. El simposio incluye métodos de análisis bioinformático y ejemplos de aplicación en girasol, tomate y trigo.

GENÓMICA FUNCIONAL DE LA RESISTENCIA A ESTRESSES BIÓTICOS, ABIÓTICOS Y SENESCENCIA FOLIAR EN GIRASOL (*Helianthus annuus* L.)

Fernandez P.C. INTA Castelar.

E-mail: fernandez.pc@inta.gob.ar

Los estreses bióticos, abióticos y la senescencia foliar en girasol involucran una serie de mecanismos complejos controlados por múltiples variables, ya sea de origen genético como ambiental, que afectan en gran medida el rendimiento del cultivo. Tanto el estrés hídrico, la infección con patógenos fúngicos como

Sclerotinia sclerotiorum y el proceso de senescencia que se inicia abruptamente en girasol cultivado (*Helianthus annuus* L.), impactan directamente en el rendimiento del cultivo. El objetivo de este trabajo fue la identificación de genes candidatos y vías metabólicas asociadas a estos procesos para la identificación de potenciales biomarcadores, a través de un análisis basado en perfiles ecofisiológicos, transcripcionales y metabólicos en girasol. La integración de análisis de micromatrices y GC-MS permitió detectar y validar transcriptos y metabolitos en diferentes momentos de desarrollo del cultivo, evidenciando un mecanismo complejo implicado en la progresión de la senescencia, la evaluación del estrés hídrico y la infección fúngica. La identificación de nuevos genes y metabolitos bajo una aproximación “*omica*” basada en la integración de datos de origen y complejidad diversa, asociados a estreses bióticos y abióticos y a la senescencia foliar temprana ayudará a dilucidar los mecanismos moleculares en girasol contribuyendo a la generación de herramientas moleculares que asistan el mejoramiento integrado del cultivo.

CÓMO ABORDAR UN PROYECTO DE TRANSCRIPTÓMICA A PARTIR DE TECNOLOGÍAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA

Revale S. Instituto de Agrobiotecnología Rosario (INDEAR), Rosario, Santa Fe, Argentina.
E-mail: santiago.revale@indear.com

Con el advenimiento de las tecnologías de secuenciación masiva (454/Roche, Illumina HiSeq, ABI Solid, Ion Proton, etc.), la secuenciación y análisis de transcriptomas se ha vuelto una práctica más accesible y popular. En los pocos años desde su aplicación inicial, la secuenciación masiva en paralelo de cDNA o RNA-seq, ha permitido muchos avances en la caracterización y cuantificación de transcriptomas. Los estudios que utilizan este método ya han alterado nuestro punto de vista de la magnitud y la complejidad de los transcriptomas eucariotas. Recientemente, varios desarrollos en métodos de RNA-seq han proporcionado una caracterización aún más completa de los transcriptos de ARN. Estos avances incluyen mejoras en la asignación de sitio de inicio de la transcripción, mediciones hebra-específica, detección de fusión de genes, caracterización de los ARN pequeños, y detección de eventos de *splicing* alternativo. Asimismo, este método ha proporcionado también una medida mucho más precisa de los niveles

de los transcriptos y sus isoformas que otros métodos. Desarrollos en curso se prometen mayores avances en la aplicación de RNA-seq, particularmente la secuenciación directa de ARN y enfoques que permitan la cuantificación de ARN de cantidades muy pequeñas de materiales celulares. A raíz de esto, se ha producido un cambio importante en la forma en que ahora se pueden encarar los proyectos de este tipo, puesto que tanto los tiempos como los costos lo han vuelto más accesible. Por lo tanto, ¿qué podemos hacer y cómo?

ANÁLISIS IN SILICO DE PROMOTORES Y TRANSCRIPTOS DE SMALL HEAT SHOCK PROTEINS (SHSPS) EN DOS ESTADOS DE MADUREZ DEL TOMATE

Arce D.P. Cátedra de Genética, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Rosario.
E-mail: debora.arce@gmail.com

Las *small Heat shock proteins* (sHsps) son proteínas de bajo peso molecular (~20 kDa) presentes en todos los organismos vivos, que favorecen el plegamiento proteico y previenen la agregación celular frente a estrés o procesos del desarrollo. Nuevas tecnologías de secuenciación como el RNA-Seq han permitido disponer de una gran cantidad de datos proveniente del genoma y transcriptoma de tomate (*Solanum lycopersicum* cv. Heinz 1706). Utilizando datos públicos disponibles de experimentos de RNA-Seq, se analizó la expresión de esta familia génica en tres estados de la maduración del fruto de tomate (EMT: verde V, naranja N y rojo R). El análisis de sHsps y otras proteínas HSP20-like durante EMT se abordó por dos estrategias: cuantificación de niveles de transcriptos y comparación de los mismos en N y R con respecto a V. Los patrones de expresión fueron diferenciales según EMT: de 59 secuencias analizadas (sHsps funcionales, sHsps putativas y HSP20-like), 20 se indujeron diferencialmente en N y R, siendo todas sHsps funcionales y 10 se reprimieron (3 sHsps funcionales, 5 sHsps putativas, y 2 HSP20-like). El resto (29 secuencias) no se expresaron diferencialmente en fruto N y fruto R con respecto al V. Por último, 3 sHsps funcionales aportaron nueva evidencia experimental durante EMT: Solyc04g082740, Solyc01g098810 y Solyc01g096980. Se identificó un set mínimo de sHsps con diferente localización subcelular que estarían involucradas en EMT. Los patrones de expresión de esta familia génica son diferenciales y sus mecanismos de regulación transcripcional aún deben ser elucidados.

EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE GENES DE RESISTENCIA A FUSARIOSIS Y TOLERANCIA A FRÍO EN TRIGO CANDEAL

Carrera A. Departamento de Agronomía, UNS-CERZOS, CCT-Bahía Blanca.

E-mail: acarrera@criba.edu.ar

Se describen perfiles de expresión de genes específicos así como resultados de secuenciación masiva de transcriptoma (RNA-Seq) en materiales contrastantes. El estudio de la tolerancia a frío se inicia con el análisis de la composición alélica en el locus *VRN1*, como principal determinante del pasaje a la fase reproductiva y regulador de la vía de respuesta a bajas temperaturas. La expresión diferencial de *VRN1* permitió interpretar diferencias en fecha de floración y respuesta a vernalización. Asimismo, el nivel de transcripción de los genes *DREB-A1* y *Wcor410* correlacionó con el grado de tolerancia frío. El análisis RNA-Seq del material tolerante CBW0101, expuesto a bajas temperaturas en estado reproductivo, generó 797 transcriptos con expresión diferencial, de los cuales 508 se indujeron por frío. Utilizando inoculación con *Fusarium graminearum* en espiga y análisis molecular en progenies segregantes para el QTL *Qfhs.ndsu-3AS* se demostró que este segmento confiere resistencia estable a FET en diferentes fondos genéticos cultivados y presenta efectos genéticos dominantes. En el análisis RNA-Seq de la línea LDN (Dic-3A) 10 en relación a la variedad original se identificaron 1.364 transcriptos diferenciales de los cuales 678 fueron inducidos en la línea resistente. Utilizando la base URGI de *T. aestivum* fue posible identificar los transcriptos diferenciales que localizan en el segmento de interés. Un método de inoculación en plántula permite predecir el grado de daño en espiga y se propone como un sistema para evaluación temprana de genes diferenciales obtenidos en las genotecas.

PATRONES DE DIVERSIDAD GENÉTICA Y EVOLUCIÓN VEGETAL EN LA REGION CHACO-PAMPEANA

Coordinadora, Solís Neffa VG. Instituto de Botánica del Nordeste (UNNE – CONICET) – Facultad de Ciencias Exactas y Naturales y Agrimensura (UNNE). E-mail: viviana@agr.unne.edu.ar

La región Chaco-Pampeana constituye uno de los espacios silvestres de mayor importancia socio-ambiental de Sudamérica. A pesar de su valor ecosistémico, está escasamente representada en los estudios genéticos en plantas en relación a otros biomas sudamericanos. Además, al igual que en el resto de Sudamérica, numerosos cambios geomorfológicos y climáticos ocurrieron en la región desde el Mioceno, los que pudieron interrumpir el área de las especies, produciendo una considerable reorganización genética que puede reflejarse en los acervos génicos de las especies modernas. En la actualidad, la región es escenario de un proceso de cambio de uso de la tierra, el cual ha transformado el paisaje y ocasionado una importante pérdida de biodiversidad. En este marco, el conocimiento de la biología evolutiva de los organismos resulta de suma importancia para la identificación de áreas prioritarias para la conservación que contemplen el mantenimiento de la variabilidad genética y los procesos evolutivos que la generan y mantienen así como para el desarrollo de programas de forestación/reforestación y de indicadores biológicos de sustentabilidad para la región Chaco-Pampeana. En este simposio se propone integrar la información existente sobre los patrones de diversidad genética de la flora Chaco-Pampeana, los procesos evolutivos que la generaron, la respuesta de las poblaciones a los patrones históricos de cambio ambiental, así como la información de base para la explotación racional y sustentable de algunas especies de importancia en programas agro silvo-pastoriles de la región.

PATRONES DE DIVERSIDAD GENÉTICA EN SOLANÁCEAS NATIVAS DE LA REGIÓN CHAQUEÑA

Acosta MC¹, MA Scaldaferrro¹. ¹Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV) CONICET-UNC. E-mail: mcacosta@imbiv.unc.edu.ar

Los análisis filogeográficos permiten inferir cómo los procesos históricos han influenciado la disposición espacial de los linajes genéticos. En Argentina, la mayoría de los estudios filogeográficos han sido realizados en especies nativas de Patagonia, y

son escasos los pertenecientes a taxones del Dominio Chaqueño. En este trabajo se analizan los patrones espaciales de diversidad genética en especies de los géneros *Nierembergia* y *Capsicum* (Solanáceas) que habitan estos ambientes. *Nierembergia* muestra dos linajes evolutivos: un grupo de especies de tierras bajas, herbáceas, con cariotipos asimétricos, cromosomas pequeños, y heterocromatina centromérica, y un grupo de especies de regiones montañosas, arbustivas, con cariotipos simétricos, cromosomas de mayor tamaño y sin heterocromatina centromérica. La datación molecular reveló que los clados se habrían separado durante el Mioceno tardío cuando una ingresión marina del Atlántico (Mar Paranaense) invadió el continente confinando a los ancestros de estas especies a refugiarse en tierras no inundables. Por otro lado, el análisis filogeográfico de *Capsicum chacoense* no presenta una estructuración geográfica marcada debido a que sus frutos son ingeridos por aves migratorias; sin embargo se destacan dos áreas de gran variabilidad genética asociadas a las principales cadenas montañosas de la región. Durante las glaciaciones, el Dominio Chaqueño sufrió un proceso de aridización y la vegetación se habría refugiado en valles de montaña. Estos patrones de distribución de la diversidad genética se observan en otras especies vegetales.

ESTUDIO DE LA VARIABILIDAD Y ESTRUCTURA POBLACIONAL EN ESPECIES DE *Acacia* DE LA REGIÓN CHAQUEÑA

Pometti C.L.¹, J.C. Vilardi¹, M. Ewens², B.O. Saïdman¹. ¹GEEL, EGE, FCEyN, UBA-IEGEB, CONICET. ²Estación Experimental Fernández, Departamento de Robles, Santiago del Estero, Argentina.
E-mail: cpometti@ege.fcen.uba.ar

El género *Acacia* incluye más de 1.450 especies de distribución pantropical. *A. aroma* y *A. visco* habitan la Región Chaqueña. La primera es de interés para programas agrosilvopastoriles, mientras que *A. visco* es importante para programas de forestación y reforestación. La explotación racional de especies de *Acacia* requiere un conocimiento profundo de su variabilidad, estructura y diferenciación genética. Estudios previos del sistema de fecundación de ambas especies indicaron que son esencialmente exógamas, con sólo 2 % de autofecundación en *A. aroma* mientras que en *A. visco* la tasa de exocruza está levemente afectada por el tamaño poblacional.

Los resultados obtenidos mediante AFLP indicaron que la variabilidad genética es alta en ambas especies, con heterocigosis medias superiores a 0,2. Las poblaciones dentro de cada especie están diferenciadas significativamente ($P < 0,05$), con valores de *Fst* de 0,14 en *A. visco* y 0,24 en *A. aroma*. Los niveles de variabilidad y estructuración de estas especies coinciden con resultados obtenidos en poblaciones argentinas de *A. caven*. La información exhaustiva de la cantidad y patrones de distribución de la variación genética a nivel espacial y/o regional, provenientes de estudios de estructura genética, representa un aporte importante para interpretar la estrategia adaptativa, a la vez que contribuye a optimizar programas de uso racional y mejoramiento de caracteres beneficiosos heredables de estos recursos relevantes en ecosistemas áridos y semiáridos de la Región Biogeográfica Chaqueña.

ESTUDIOS GENÉTICOS Y EVOLUTIVOS EN EL COMPLEJO AUTOPOLIPLÓIDE *Turnera sidoides* (PASSIFLORACEAE)

Solis Neffa V.G. IBONE (UNNE-CONICET) y FACENA (UNNE).
E-mail: viviana@agr.unne.edu.ar

Turnera sidoides ($x=7$) es un complejo de hierbas alógamas cuya distribución coincide en casi toda su extensión, con el Dominio Chaqueño. Presenta gran variabilidad morfológica (cinco subespecies y siete morfotipos) y ecológica, además de una alta incidencia de la poliploidía (desde diploides hasta autooctoploides). Los análisis biogeográfico, citogeográfico y filogeográfico evidenciaron dos centros de variación. El haplogrupo ancestral se distribuye en el centro NO que constituye el mayor centro de diploides hasta ahora detectado y es un área de gran variación de la subsp. *pinnatifida*. En el centro E (Mesopotamia, Uruguay y sur de Brasil), el área de los taxones se superpone parcialmente, se hallaron desde diploides a octoploides y la mayor diversidad haplotípica. El área actual del complejo incluye zonas de simpatria e híbridas. Los patrones detectados sugieren una distribución ancestral continua de los diploides en el arco serrano peripámptico. Los procesos geomorfológicos y los ciclos de sequía/humedad ocurridos durante el Neógeno, habrían fragmentado el área de los diploides. Las condiciones más estables de valles y laderas habrían constituido refugios para la supervivencia y diferenciación alopatrica de los diploides. Los tetraploides se habrían originado en

múltiples eventos de poliploidización, ocupando los ambientes resultantes de los ciclos de expansión/contracción de la vegetación xerofítica/subtropical en la llanura Chaco-Pampeana. Actualmente, los ríos y las características ambientales del área de *T. sidoides* constituyen importantes barreras al flujo génico.

GENETIC DIVERSIFICATION AND EVOLUTION IN PLANTS: COMPARING PAMPA AND HIGHLAND FIELDS

Freitas L.B. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.
E-mail: loreta.freitas@ufrgs.br

Biodiversity patterns in a biome are the product of a long and complex history of evolutionary trends involving ecological processes and external environmental forces. The vegetation in open areas in Southern Brazil is included in the Pampa and Atlantic Rainforest formations. Highland fields correspond to the Planalto Sul-Brasileiro, whereas the subtropical fields of Pampa. In the highland fields, it has been proposed that the main driver of speciation of grassland species was isolation by distance in the glacial and interglacial periods. When the forest expanded to the south during the warmer periods (interglacial), it isolated grassland populations, thus disrupting gene flow and promoting diversification and speciation. In the Pampa region, a climatic gradient and significant soil differences are apparent, and ecological factors were important in the speciation processes, affecting the patterns of diversification and distribution. Here I will present some examples of the speciation and genetic diversification comparing the low and highland open areas based on evolutionary studies in *Petunia* and *Calibrachoa* genera and propose a scenario that could be applied to other plant species to draw a general pattern to plants originated in this region.

ADAPTACIÓN NATURAL Y ASISTIDA DE LOS BOSQUES AL CAMBIO CLIMÁTICO: ESTUDIOS ÍNTER-DISCIPLINARIOS

Coordinadora: Saidman B.O. Laboratorio GEEL, Departamento de Ecología, Genética y Evolución, Fac. Cs. Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
E-mail: saidman@ege.fcen.uba.ar

En diversos bosques del mundo se ha verificado una reducción del crecimiento, decaimiento y mortalidad de árboles. Estos efectos se asocian con procesos fisiológicos de estrés inducidos por alta temperatura y/o déficit hídrico asociados al cambio climático global. En este simposio se abordará la problemática de la adaptación de los bosques naturales o implantados a la sequía para entender cómo mitigar estos efectos. Las presentaciones se referirán al estudio de la variación genética de caracteres adaptativos relacionados con la regulación de las pérdidas de agua y el mantenimiento de la integridad hidráulica de los árboles ante situaciones de estrés. Ante eventos climáticos estocásticos extremos, la capacidad de supervivencia cobra especial relevancia como componente de la fitness. La comparación de rasgos morfológicos entre árboles muertos y sobrevivientes representa un buen modelo para reconocer caracteres con alto valor adaptativo. Identificar su relación con procesos funcionales, comprender la combinación de los mecanismos que utilizan distintas especies ante la sequía, demostrar su determinación genética y los componentes de la variación genética y heredabilidad, proporciona información sobre el potencial de adaptación de las mismas. Este conocimiento es relevante para los programas de mejoramiento genético orientados a la selección de genotipos mejor adaptados al estrés ambiental, así como también para las operaciones silvícolas que promuevan la adaptación de los bosques a las nuevas condiciones ambientales resultantes del cambio climático.

INTEGRAR DISCIPLINAS PARA ESTUDIAR LA ADAPTACIÓN DE LOS BOSQUES AL CAMBIO CLIMÁTICO

Rozenberg P. INRA, Val de Loire, Orleans, Francia.
E-mail: philippe.rozenberg@orleans.inra.fr

Los decaimientos forestales que se produjeron en todas partes del mundo desde el final de los años 1990 son al mismo tiempo huellas de las olas de calor y sequías que acompañan el cambio climático tanto como casos de selección natural. La comparación

de los individuos sobrevivientes y muertos permite identificar caracteres adaptivos para la resistencia a la sequía. En los árboles muertos solamente queda accesible la madera. Análisis de ciencias de la madera como anatomía y microdensidad permiten identificar dichos caracteres en los anillos de crecimiento. El estudio eco fisiológico de los flujos de agua dentro de los anillos de crecimiento del tronco y de las ramas, explican el papel de la madera en el funcionamiento hidráulico de los árboles. Midiendo a larga escala los caracteres adaptivos así definidos en árboles de ensayos de progenies plantados en el marco de los programas de mejoramiento genético, logramos estimar cuantitativamente el potencial de adaptación genética de estas poblaciones frente a la sequía. Encontramos que las estimaciones de variación genética y de heredabilidad varían mucho en función de los caracteres, del medio ambiente y del origen geográfico de las poblaciones. Estos resultados permiten acelerar la adaptación de los bosques al cambio climático, creando variedades más resistentes a la sequía para los bosques plantados y seleccionando árboles que presentan fenotipos más favorables en los bosques regenerados naturalmente.

ADAPTACIÓN DE LOS ÁRBOLES AL CAMBIO CLIMÁTICO

Martinez-Meier A. INTA, EEA Bariloche.
E-mail: saldungaray@hotmail.com

La madera cumple múltiples funciones requeridas para la sobrevivencia de los árboles. Ciertas propiedades de la madera emergentes de sus características anatómicas como su densidad, se relacionan con las propiedades hidráulicas del xilema. Se ha demostrado que en algunas especies existe una relación positiva entre la microdensidad de la madera y la resistencia a la cavitación. En otras, disponer de un xilema que maximice la conducción de agua bajo condiciones de aridez, implica disponer de elementos conductivos que posibiliten un xilema más permeable al pasaje del agua. La densidad de la madera puede ser considerada como un registro de la actividad del cambium, el cual él mismo responde a las variaciones del clima durante la estación de crecimiento, permitiendo una lectura retrospectiva de la respuesta de los árboles al clima. Las variaciones de la densidad de la madera en función del clima conducen a los árboles a ajustar su funcionamiento a las nuevas condiciones climáticas. Desde los múltiples procesos de conducción de agua

en los cuales la madera se encuentra implicada y dada la particularidad de cambio direccional y rápido del proceso de cambio climático, en contraposición al ciclo de vida de los árboles, es posible considerar a la densidad de la madera como un carácter clave que puede ser usado en estudios de variación genética no neutra y de plasticidad fenotípica para comprender procesos de adaptación *in situ*, relevante en el contexto de cambio climático.

RELACIONES ENTRE ESTIMACIONES DE LA HEREDABILIDAD Y CLIMA EN *Pseudotsuga menziesii*

Ruiz Díaz Brítez M.¹, A. Martínez Meier², P. Rozenberg³. ¹Parque Tecnológico Misiones, UNaM, Argentina. ²INTA S.C. de Bariloche, Argentina. ³INRA, Val de Loire-Orleans, Francia.
E-mail: manuruizdiaz@hotmail.com

En Francia, el pino oregón (*Pseudotsuga menziesii*) ha sido severamente afectada por la sequía del año 2003 y por sequías posteriores. Es importante determinar si esta especie cuenta con un potencial de adaptación suficiente para las sequías en aumento predichas por los modelos corrientes del cambio climático. Se estimaron heredabilidades *sensu stricto* y coeficientes de varianza genética aditiva de treinta y tres variables de microdensidad de madera de probado valor adaptativo para la resistencia a la sequía en familias de medios hermanos de tres procedencias en ensayos instalados en tres ambientes de clima y condiciones edáficas contrastantes. Se analizaron los anillos de crecimiento entre 1998-2009. Es imperativo conocer qué factores afectan la existencia y el mantenimiento de la variación genética aditiva de los caracteres de valor adaptativo relacionados con la resistencia a la sequía en esta especie. Con este objetivo, en nuestro estudio hemos conducido una serie de análisis similares para ambos parámetros genéticos. Los análisis de Componentes Principales han mostrado un ordenamiento diferencial de los sitios. Con el objetivo de determinar qué factores afectaron este ordenamiento se caracterizaron las condiciones climáticas/ambientales anuales y de la estación de crecimiento en cada sitio. Los análisis de correlaciones de Pearson y los análisis exploratorios de correlaciones canónicas entre los parámetros genéticos y las variables descriptoras de sitio han mostrado que diferentes factores influyen en las estimaciones en cada sitio.

¿EVITAR O TOLERAR? ESTRATEGIAS DE RESISTENCIA AL ESTRÉS EN LEÑOSAS Y SUS IMPLICANCIAS PARA LA SELECCIÓN GENÉTICA

Fernández M.E. CONICET, INTA EEA Balcarce, Tandil.
E-mail: ecologia_forestal@yahoo.com.ar

Los flujos de agua y C en plantas están íntimamente ligados. El agua fluye en el continuo suelo-planta-atmósfera a través de un gradiente de potencial, moviéndose con mayor eficiencia cuanto menor sea la resistencia dada por la anatomía de la madera y/o mayor sea la capacitancia que permite disminuir tensiones. Sistemas más eficientes son más vulnerables a la cavitación por alta tensión en el xilema, la que disminuye la conductividad hidráulica (ks) y puede redundar en pérdidas de crecimiento o en mortalidad. Para crecer en ambientes con déficit hídrico las plantas exhiben múltiples estrategias, que abarcan la integralidad del organismo, y que pueden ser clasificadas en un gradiente en cuyos extremos se ubican la Tolerancia y la Evitación de la sequía. Las especies tolerantes alcanzan potenciales hídricos bajos sin cavitarse (demasiado), lo que permite mantener la apertura estomática y la fijación de C. La evitación de la sequía requiere un sistema hidráulico eficiente que impida el desarrollo de altas tensiones, junto a un fino control estomático. Esto limita la fijación de C pero asegura la integridad hidráulica y la resiliencia. Ambas estrategias han mostrado ser adaptativas en condiciones de estrés, con ventajas diferenciales según se trate de eventos de distinta magnitud o duración. La adecuada elección de caracteres según la estrategia de resistencia que desarrolle la especie bajo estudio es determinante en la posibilidad de avance efectivo de un programa de mejoramiento genético con miras a aumentar la adaptabilidad al cambio climático o al estrés abiótico en general.

AVANCES EN GÉNETICA MÉDICA

Coordinador: Gil E. Hospital Materno-Infantil y Asoc. Genética Humana, Mar del Plata, Argentina.
E-mail: genedg@intramed.net

Este simposio de Avances en Genética Médica pretende interiorizarnos en las distintas áreas de la genética médica de los últimos trabajos, investigaciones, tratamientos y nuevas herramientas diagnósticas. Se abordarán temáticas sobre enfermedades cardíacas y neurológicas en relación a microdeleciones y rearrreglos subteloméricos. Luego se tratarán síndromes y genes asociados a neuroacantosis. Además se expondrán los avances en genes, aspectos moleculares, clínicos y tratamientos en el retinoblastoma. Por último se mostrará la aplicación de nuevas tecnologías diagnósticas en salud pública.

MICRODELECCIONES CROMOSÓMICAS Y REARREGLOS SUBTELOMERICOS: SU IMPACTO COMO CAUSA DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL Y ANOMALÍAS CONGÉNITAS MÚLTIPLES

Rossi N.T. División Genética Médica, Hospital de Niños de Córdoba y Sección Genética Médica, Hospital Privado de Córdoba.
E-mail: ntrossi@gmail.com

La Discapacidad Intelectual (DI) afecta aproximadamente a 1 al 3 % de la población general, representando un alto costo para la sociedad, los sistemas de salud y las familias de los afectados. Su etiología es poco conocida hasta el momento, estimándose que la mitad de los casos se deben a causas genéticas. El estudio de estos pacientes ofrece dificultades debido a su gran heterogeneidad y casi un 50 % permanecen sin diagnóstico. La valoración de estos pacientes requiere un minucioso examen clínico, orientado a la detección de anomalías mayores y menores, y la obtención de antecedentes personales y familiares; en función de estos datos, se podrá establecer si se trata de una DI sindrómica o no. Las microdeleciones y rearrreglos cromosómicos crípticos han explicado algunos síndromes con DI y dismorfias, como por ejemplo, Microdelección 22q11.2, Williams, otros. Más recientemente los Rearreglos Subteloméricos (RS) han sido reconocidos como causa importante de DI (5 al 7 % de los casos). Otras publicaciones reportan cifras de 9 a 15 % en pacientes con retraso mental moderado a severo, malformaciones congénitas

e historia familiar de abortos u otros familiares afectados. Si bien el cariotipo de alta resolución y la Hibridación *in situ* Fluorescente (FISH) han sido las técnicas habitualmente empleadas para el diagnóstico; actualmente otras, como *multiplex ligation probe amplification* (MLPA) y array CGH, están siendo de elección.

RETINOBLASTOMA

Chantada G. Hospital Garrahan, CABA, Argentina.
E-mail: gchantada@yahoo.com

El retinoblastoma es el tumor ocular más frecuente en pediatría y en el Hospital Garrahan se tratan aproximadamente 40 pacientes nuevos por año (casi la totalidad de la población del país). Si bien la tasa de curación en nuestro país es de aproximadamente 90 %, en un número de casos implica la enucleación del ojo afectado de modo tal de preservar la sobrevida del paciente. El restante 10 % de pacientes que no se curan, no cuentan con tratamientos quimioterápicos de segunda línea y menos aún personalizados para su enfermedad que hasta el momento, es poco conocida. Estos pacientes se presentan con enfermedad diseminada fuera del globo ocular o la desarrollan luego del fracaso del tratamiento de primera línea y la respuesta a los tratamientos disponibles actualmente en segunda línea, es baja. Así, nuestro grupo ha trabajado en identificar nuevos biomarcadores de diseminación tumoral como el gangliósido GD2 o el factor de transcripción CRX. Mediante el estudio de estos biomarcadores, se han podido caracterizar mecanismos moleculares de diseminación y respuesta al tratamiento en enfermedad avanzada. El grupo además se propone caracterizar el retinoblastoma diseminado por una aproximación multimodal de genómica, aislando células de pacientes con enfermedad diseminada y compararlas a nivel genómico con la enfermedad localizada; en casos de pacientes recaídos/refractarios al tratamiento y sin tratamiento disponible generando modelos animales clínicamente relevantes y nuevas vías de administración de tratamientos con miras a administrar tratamientos con mayor precisión.

LAS NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD PÚBLICA

Alba L.G. Centro Nacional de Genética Médica.
E-mail: lilianagalba@gmail.com

Los microarreglos de ADN nos abren nuevas posibilidades de aproximarnos y arribar a diagnóstico en pacientes con discapacidad intelectual y dismorfias. Pero también son un desafío para la interpretación de los hallazgos inespecíficos y requieren de nuestro trabajo interdisciplinario para el beneficio de las familias que podrán así acceder al asesoramiento oportuno. Nuestro Centro cuenta además con un cariotipador espectral que nos ha permitido identificar anomalías cromosómicas que no habían podido caracterizarse con las técnicas habituales. La propuesta es compartir nuestra experiencia en el último año con ambas tecnologías, así como la importancia de contar con tecnologías complejas en lugares públicos con una distribución racional y consensuada, con prácticas abiertas a otras instituciones públicas, que permitan el acceso más equitativo de la población que necesita de ellas a nivel país.

NEUROACANTOCITOSIS, GENES Y SÍNDROMES

Echeverría MI¹. ¹Instituto de Genética. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.
E-mail: miecheve@fcm.uncu.edu.ar

La corea-acantocitosis, entidad autosómica recesiva, el síndrome de McLeod, ligado al cromosoma X y otras entidades, además de las neuroacantocitosis con desórdenes de lipoproteínas, conforman el grupo de neuroacantocitosis (NA), enfermedades caracterizadas por la asociación de progresiva degeneración de los núcleos basales y la presencia de acantocitos en la serie roja. Existe coincidencia entre la sintomatología de estos pacientes con enfermedad de Huntington en lo referente a desórdenes del movimiento, manifestaciones psiquiátricas y deterioro cognitivo. Se agregan un compromiso multisistémico que incluye trastornos deglutorios, cardiomiopatía y neuropatía. La asociación de anomalías en la membrana de la serie roja con degeneración selectiva de los ganglios de la base permitía inicialmente diagnosticar NA. La determinación de creatin kinasa sérica y la atrofia del núcleo estriado precisaban el diagnóstico. Se sumaba para el síndrome de McLeod la reducción del antígeno Kx en la serie roja. Mediante Western Blot la determinación de coreína confirma el diagnóstico de corea-acantocitosis. Actualmente se cuenta con secuenciación de genes involucrados y ya hay resultados de protocolos quirúrgicos acordados en reuniones de consenso. Si bien las NA son

enfermedades excepcionalmente raras se considera que, en un porcentaje de casos, son equivocadamente diagnosticadas como enfermedad de Huntington lo que lleva a dar un asesoramiento genético erróneo. Se pretende con esta presentación advertir sobre este grupo de entidades, clínicamente graves, posiblemente subdiagnosticadas.

EPIDEMIOLOGÍA DE LA MUERTE POR MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Coordinador: Dipierri J.E. Instituto de Biología de la Altura, Universidad Nacional de Jujuy.
E-mail: dipierri@inbial.unju.edu.ar

Aunque individualmente raras, las malformaciones congénitas (MC) tomadas en conjunto contribuyen en una significativa proporción a la mortalidad infantil (MI) en poblaciones en donde las enfermedades infecciosas se encuentran controladas y las deficiencias nutricionales corregidas. En Argentina aproximadamente hasta el 30 % de las muertes infantiles se deben a MC y en las últimas décadas se observa un descenso significativo de la tasa de MI por MC (TMIMC) y un aumento concomitante del porcentaje de muertes infantiles por MC (%MMC). Sin embargo, estos dos indicadores exhiben una gran diferenciación espacial, presentando el %MMC una relación inversa estadísticamente significativa con el nivel de desarrollo alcanzado, a nivel departamental, por las poblaciones argentinas. Entre los 8 Objetivos del Desarrollo del Milenio, el 4º se propone reducir, entre 1990 y 2015, en dos tercios la tasa de mortalidad de menores de cinco años. El modelo observado de descenso de la TMIMC y aumento del %MMC es una expresión del cambio reciente o transición en algunos países latinoamericanos del patrón de muertes infantiles mediante el control de las causas exógenas o evitables a través del desarrollo económico, la disminución de la pobreza y marginalidad y el mejoramiento de las condiciones socio sanitarias. Dado que las MC contribuyen significativamente a la MI se requiere profundizar los estudios epidemiológicos y sanitarios tanto para prevenir su ocurrencia como para mejorar su tratamiento oportuno.

LETALIDAD NEONATAL EN PACIENTES CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS SELECCIONADAS CON DATOS DEL RENAC

Bidondo M.P.^{1,3}, B. Groisman¹, J. Gili^{1,2}, R. Liascovich¹, P. Barbero¹. ¹RENAC, Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS. ²Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC)-CEMIC. ³Facultad de Medicina UBA.
E-mail: mariapazbidondo@gmail.com

Las anomalías congénitas (AC) son en Argentina la segunda causa de Mortalidad Infantil (MI) y representan el 26 % de las defunciones. La tasa de letalidad por AC es una medida que representa el riesgo de morir

entre los afectados, depende de diversos factores entre ellos cuál es la AC en cuestión, las características clínicas del recién nacidos, los procesos de cuidado/atención, las desigualdades socioeconómicas de los hogares de los afectados. Objetivos: Describir la tasa de letalidad neonatal en recién nacidos vivos que presentaban alguna de las AC seleccionadas en forma aislada, y analizar su asociación con diferentes variables. Las AC seleccionadas fueron: encefalocele, espina bífida, gastrosquisis, atresia de esófago, atresia intestinal, colónica o anorrectal, onfalocele y hernia diafragmática. Las variables independientes fueron: sexo, edad gestacional, peso al nacer, detección prenatal ecográfica de la AC, región geográfica y nivel de complejidad del hospital de nacimiento y %NBI del departamento de residencia materna como indicador de pobreza. La población objetivo de este estudio fueron los recién nacidos vivos que nacieron durante el año 2013 en las maternidades de las 24 jurisdicciones del país en donde funciona el Registro Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC). Como principales resultados se observó que hernia diafragmática fue la AC con mayor tasa de letalidad neonatal (66,67 %). La prematuridad y el alto %NBI incrementaron el riesgo de morir en los afectados. Esta investigación representó el primer estudio de letalidad en afectados con AC en nuestro país.

MORTALIDAD INFANTIL POR MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN MENORES DE 5 AÑOS EN ARGENTINA

Dipierri J.E. Instituto de Biología de la Altura, Universidad Nacional de Jujuy.

E-mail: dipierri@inbial.unju.edu.ar

Se trata de un estudio epidemiológico descriptivo que analiza las muertes en menores de 5 años sucedidas en el país entre 1998-2012. La información sobre nacimientos y defunciones fue proporcionada por la Dirección de Estadística e Información de Salud del Ministerio de Salud. Se consideraron a nivel nacional, regional, provincial y departamental el número absoluto de fallecidos por debajo de los 5 años y la causa de estas defunciones de acuerdo a los códigos Q00-Q99 de la CIE-X. Con estos datos se calcularon la tasa de mortalidad infantil por malformaciones congénitas (TMU5MC) y el porcentaje de muertes por malformaciones congénitas por debajo de los 5 años (%MMCU5). La tendencia secular (TS) y el riesgo de mortalidad con ambos indicadores se evaluaron mediante un modelo de regresión de Poisson. A nivel

departamental se conformaron agrupamientos de alto y bajo riesgo de TMU5MC y %MMCU5 mediante el *software* Satscan. A nivel nacional el %MMCU5 y la TMU5MC presentan un patrón caracterizado por un aumento y un descenso significativo del %MMCU5 y la TMU5MC respectivamente en el periodo analizado. La reducción de TMU5MC a nivel nacional entre el inicio y el fin de periodo fue del 17 %, mientras que en el mismo periodo el %MMCU5 aumento un 21 %. En Argentina la mortalidad por MC en menores de 5 años de edad ha disminuido en el periodo analizado, pero este descenso obedece en gran parte a una disminución del número de muertes infantiles por MC en menores de 1 año de edad.

MORTALIDAD INFANTIL POR ANENCEFALIA EN ARGENTINA, BRASIL Y CHILE

Bronberg R.A. Área de Genética Médica y Poblacional, Hospital Ramos Mejía, Ciudad de Buenos Aires.

E-mail: rabronberg@intramed.net

En Argentina, Chile y Brasil durante los años 1998 y 2012 murieron casi 12.000 niños con anencefalia, correspondiendo al 7,6 % de los fallecidos con malformaciones congénitas durante el primer año de vida. El enriquecimiento obligatorio de las harinas con ácido fólico comenzó en Chile, Argentina y Brasil en los años 2000, 2003 y 2004 respectivamente. Se analiza en estos países a nivel nacional, regional y su mínima unidad política (departamental, municipal o comunal) durante los períodos de pre (PRF) y pos fortificación (POF), la tendencia secular (TS), el riesgo y la variación espacial de la MI por anencefalia utilizando como indicador a la tasa de mortalidad infantil (MI) por Anencefalia (TMI-A), entre los años 1998 y 2012. En Argentina, Chile y Brasil la TMI-A promedio durante el PRF fue de 3,06, 2,96 y 1,96 por 10⁴ y durante el POF de 1,47, 2,29 y 1,96 por 10⁴ respectivamente. El riesgo de morir por Anencefalia entre los nacidos vivos luego de la fortificación con ácido fólico disminuyó significativamente en Argentina (52 %) y Chile (23 %), mientras que en Brasil el riesgo fue el mismo. En los 3 países se observaron diferencias interregionales de la TMI-A. Se conformaron agrupamientos de alto y bajo riesgo de anencefalia en los PRF y POF. Los resultados alcanzados dan cuenta de la importancia de profundizar el análisis e interpretación del comportamiento espacial y temporal de la MI por anencefalia en la región a fin de contribuir a la vigilancia de políticas nacionales específicas ya instauradas en relación a la prevención de los defectos del cierre del tubo neural.

DESÓRDENES GENÉTICOS HEMATOLÓGICOS

Coordinadora: Miranda L. Asoc. Genética Humana, Mar del Plata, Argentina.

E-mail: lucialopezmiranda@yahoo.com.ar

Este simposio aborda los desórdenes genéticos hematológicos y la búsqueda de nuevas terapias para su tratamiento, además de avances científicos que permiten comprender la etiología de dichos desordenes. Tiene como objetivo comunicar las nuevas evidencias en genética hematológica, tanto para la leucemia mieloide crónica como leucemia mieloblástica aguda pediátrica. También se abordarán las variantes genéticas que predisponen a la resistencia al tratamiento en pacientes que portan la translocación BCR/ABL, lo que condicionará la búsqueda de nuevos métodos terapéuticos. Además se tratará la implicancia de la estructura de los telómeros y la influencia de su longitud en la leucemia linfocítica crónica.

LONGITUD TELOMÉRICA Y GENES QUE LA REGULAN. SU SIGNIFICADO EN LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Dos Santos P.C. Laboratorio de Genética de Neoplasias Linfoides, Instituto de Medicina Experimental, CONICET-Academia Nacional de Medicina.

E-mail: dossantospatricia13@gmail.com

Los telómeros son secuencias repetidas de ADN ubicadas en los extremos de los cromosomas de las células eucariotas, que juegan un papel crítico en el mantenimiento de la estabilidad cromosómica. El acortamiento de la longitud telomérica (LT) constituye una de las alteraciones genéticas adquiridas más tempranas y prevalentes en el proceso de múltiples pasos que lleva a la transformación maligna, determinando una reducción de la capacidad replicativa de la célula y aumentando la probabilidad de producir errores capaces de generar cambios genómicos importantes para el desarrollo neoplásico. La leucemia linfocítica crónica (LLC) es la leucemia más frecuente en adultos de occidente, caracterizada por una alta heterogeneidad clínica. En este estudio se efectuó el análisis de la LT y de genes asociados a telómeros en pacientes con LLC, y su correlación con las características clínicas y citogenéticas de la patología. Nuestros resultados muestran acortamiento telomérico significativo en los pacientes respecto de controles ($p=0,0001$) así como en los casos con

anomalías de alto riesgo (del11q22/17p13) respecto de aquellos asociados a buen pronóstico (del13q14) ($p=0,0037$) o sin anomalías ($p=0,028$). Asimismo, se observó asociación significativa entre la LT y la expresión del gen hTERT, subunidad catalítica de la telomerasa ($p=0,007$). Nuestros datos sustentan la relación de telómeros cortos disfuncionales con las anomalías citogenéticas de pronóstico adverso en LLC, asociadas a inestabilidad genómica, siendo su estudio de importancia en la caracterización biológica de la patología.

FARMACOGENÉTICA Y SUSCEPTIBILIDAD EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Fundia A.F. Laboratorio de Genética Hematológica, IMEX, CONICET-Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires.

E-mail: arielafundia@hotmail.com

La leucemia mieloide crónica (LMC) es una neoplasia hematopoyética clonal originada por la expresión del oncogén de fusión *BCR/ABL1* que codifica una proteína con actividad tirosina quinasa (TK) constitutiva. El tratamiento con inhibidores de TK (ITKs) ha logrado excelentes resultados clínicos, pero alrededor del 30 % de los pacientes presenta resistencia y mayor riesgo de progresión. Si bien *BCR/ABL1* es un marcador molecular clave, se conoce poco acerca de los factores genéticos implicados en la susceptibilidad a LMC y en la respuesta a los ITKs. Se ha sugerido que los polimorfismos de diferentes genes podrían estar involucrados, habiéndose demostrado la participación de los genes detoxificantes glutatión-S-transferasas (GSTs) y transportadores (*ABCB1/MDR1*), entre otros. En consecuencia, a fin de identificar marcadores farmacogenéticos y de susceptibilidad en LMC hemos determinado los genotipos de los genes *GSTM1*, *GSTT1* y *GSTP1* y 3 SNPs en el gen *MDR1* (C1236T, G2677T/A y C3435T) en pacientes tratados con ITKs. Las variantes evaluadas no mostraron una asociación significativa con el riesgo de padecer LMC. El análisis farmacogenético se realizó considerando el tiempo de falla de tratamiento, presencia o no de mutaciones en *ABL1*, nivel de transcripto *BCR/ABL1* y respuesta molecular. Los resultados obtenidos demostraron que las GSTs no influyen en la efectividad de la terapia, mientras que las variantes *MDR1* 1236 y 3435 se asocian con peor respuesta a ITKs, sugiriendo que estos SNPs podrían considerarse como marcadores pronóstico para optimizar el tratamiento.

RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON INHIBIDORES DE TIROSINA KINASA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: DETECCIÓN, CUANTIFICACIÓN Y MONITOREO DE MUTACIONES

Ferri C.A. Universidad Nacional de Misiones (UNaM), Universidad Católica de las Misiones (UCAMI) y Laboratorio de Biotecnología Molecular -FCEQyN- UNaM Instituto de Biotecnología Misiones "María EbeReca".
E-mail: clnafer@yahoo.com.ar

La Leucemia Mieloide Crónica se caracteriza por presentar la translocación recíproca y balanceada entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)(q34;q11)], originando el denominado cromosoma *Philadelphia*. El resultado de esta translocación es la yuxtaposición de los genes *BCR* y *ABL1*; la proteína oncogénica codificada por el gen de fusión *BCR-ABL1* posee actividad constitutiva de tirosina kinasa. En la LMC el tratamiento de elección es la administración de inhibidores de tirosina kinasa (ITKs), lográndose una excelente respuesta a nivel hematológico, citogenético y molecular, sin embargo, en algunos pacientes se observa falta o pérdida de respuesta al tratamiento, principalmente relacionado a la presencia de mutaciones en el *BCR-ABL1*. El *High Resolution Melting* (HRM) es un método de *screening* utilizado en la detección de mutaciones y la *Amplification Refractory Mutation System-quantification polymerase Chain reaction* (ARMS-qPCR) permite la confirmación y cuantificación de las mismas. La combinación de estas metodologías demostró ser efectiva para la detección temprana de mutaciones identificando casos no detectados por secuenciación directa. La mayor sensibilidad de detección y posterior cuantificación del clon mutado demostraron la alta efectividad de HRM/ARMS-qPCR para el seguimiento de pacientes con signos clínico-genético de resistencia a los ITKs. Esta metodología posibilitó analizar la dinámica del clon mutado y de los transcritos *BCR-ABL1* permitiendo definir el rol de la mutación en la resistencia, seleccionar el ITK adecuado y evaluar respuesta al tratamiento.

VALOR PRONÓSTICO DE LAS MUTACIONES EN LOS GENES FLT3, NPM1 Y CEBPA EN LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA PEDIÁTRICA

Rubio P.¹, A. Medina¹, B. Campos¹, M.S. Felice¹, S. Eandi Eberle¹, J. Rossi², A. Bernasconi², M. Coccé³, M. Gallego³, C. Alonso¹.
¹Servicio de Hematología-Oncología. ²Servicio de Inmunología y

Reumatología. ³Servicio de Genética.
E-mail: patrirubio13@gmail.com

Las mutaciones de *NPM1*, *CEBPA* y *FLT3* ocurren en 25-35 % de las LMA y se correlacionan con el pronóstico, especialmente en LMA con cariotipo normal (CN). Hay pocos informes sobre su incidencia en LMA-pediátrica y no hay datos de Argentina. Objetivos: Describir la incidencia, impacto clínico y pronóstico de estas mutaciones en nuestra institución. Pacientes y Métodos: Se analizaron muestras de 216 niños con LMA (CN= 15 %). La detección de mutaciones *NPM1/CEBPA* fue realizada por *Gene-Scanning*. FLT3-ITD y FLT3-TKD por RT-PCR y RFLP. Los casos positivos fueron secuenciados. Resultados: Incidencias (%): *NPM1*^{mut}:4,2, *CEBPA*^{mut}:1,9, FLT3-ITD:10,2 y FLT3-TKD:7,9. En LMA-CN: *NPM1*^{mut}:24,2, *CEBPA*^{mut}:12,1, FLT3-ITD:15,2 y FLT3-TKD:6,1. *NPM1*^{mut}/*CEBPA*^{mut} mostraron asociación significativa con CN (p<0,00001/p=0,001). FLT3-ITD se asoció con PML/RARA (p<0,0001). Según subtipos FAB:*NPM1*^{mut}:M2 (p=0,1322), *CEBPA*^{mut}:M2 (p=0,0281), FLT3-ITD:M3 (p=0,0002) y FLT3-TKD:M5 (p=0,3258). Las probabilidades de sobrevida libre de eventos (pSLE) y error estándar (EE) fueron: LMA-tot:48,9(3,8)%, *NPM1*^{mut}:75,0(15,3)%, *CEBPA*^{mut}:75,0(21,7)%, FLT3-ITD:59,6(11,1)%, FLT3-TKD:46,0(16,2)% y *NPM1*^{mut}/*CEBPA*^{mut}/FLT3-ITD^{neg}:80,8(12,3)% (p=0,0568). En CN:*NPM1*^{mut}/*CEBPA*^{mut}/FLT3-ITD^{neg}:78,8(13,4)% (p=0,0435). Conclusiones: Este es el primer informe de frecuencias de mutaciones en *NPM1-CEBPA-FLT3* en LMA-pediátrica en nuestro país. Las incidencias de *NPM1*^{mut}/*CEBPA*^{mut} fueron significativamente más altas en LMA-CN. Nuestros datos confirman el pronóstico favorable de los genotipos LMA-*NPM1*^{mut}/FLT3-ITD^{neg} y/o LMA-*CEBPA*^{mut}/FLT3-ITD^{neg}.

BIOMARCADORES Y MEDICINA PERSONALIZADA

Coordinadora: Cerretini R. Centro Nacional de Genética Médica, CABA, Argentina.
E-mail: rcerretini@argentina.com

El conocimiento del genoma humano aunado con el desarrollo de nuevas tecnologías de secuenciación permitieron un cambio de modelo en medicina, de curativa a una medicina más predictiva, que se anticipa a lo que pueda ocurrir antes de que los pacientes enfermen y que aplica terapias que responden mejor según los individuos enfermos. Todas las enfermedades complejas del adulto, como el cáncer, poseen un componente genético sobre el cual interactúa el ambiente. Es justamente en estas enfermedades donde la medicina generalista está en una etapa de transición hacia la estratificación con vistas a la personalización. El paciente es visto con mirada genómica, considerando las interacciones que se establezcan a nivel genético, sus procesos metabólicos y sus respectivas proteínas involucradas. Esta nueva mirada entiende que la información de las características fenotípicas del organismo, además de estar contenida explícitamente en la secuencia de bases de cada gen, también está contenida en la topología de la red genética y en su dinámica. La oncología es una de las áreas que más beneficios obtuvo de la llamada medicina personalizada. La posibilidad de disponer de biomarcadores genómicos, con impacto en el cribado, diagnóstico y pronóstico, y la posibilidad de intervenir a nivel predictivo, en la monitorización de la enfermedad y/o de la respuesta a una terapia, son algunos de las principales avances. Parte del éxito de la medicina personalizada depende de la bioinformática necesaria para desentrañar la complejidad biológica inherente al cáncer.

MEDICINA DE PRECISIÓN: DESAFÍOS POR EL AVANCE INCESANTE DE LA TECNOLOGÍA DE SECUENCIACIÓN Y BIOINFORMÁTICA. DISPONIBILIDAD Y USO REAL EN LA REGIÓN

Levi D.H. Macrogen.
E-mail: diego@macrogenla.com.ar

La Medicina de precisión o genómica es uno de los resultados de la aplicación de la secuenciación masiva de segunda y tercera generación también llamada "Next Generation Sequencing". Gracias a los avances realizados en investigación básica y la rápida captación

por la clínica, la gran mayoría de los laboratorios se van sumando y comienzan a aplicarla. Los médicos asistenciales deben terminar de conocer la existencia de las mismas para poder contar con este tipo de resultados y poder enfrentar la demanda natural de los pacientes interesados (enfermedades raras, hereditarias, cáncer, discapacidades intelectuales, autismo, etc.). La mayoría del equipamiento no se encuentra en el país y es incesante la salida al mercado de máquinas nuevas en periodos menores a un año, es por esto que es clave comprender qué servicios son posibles con cada instrumental, cómo preparar las muestras y qué tipo de resultados son esperables. Desde un pequeño panel de dos genes completos como BRCA 1 y 2, Exomas, metagenómica (población total de microorganismos como la flora intestinal) hasta el genoma humano completo pueden realizarse en pocos días. Preguntas como ¿Paneles o Exoma? ¿Exoma o Genoma Completo? ¿Bioinformática? ¿Qué equipamiento utilizar? Surgen de la práctica diaria. Casos como la lucha contra el Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario nos enseñan la importancia de sumar información estadística relevante para generar una base de datos internacional que reúna las variantes genéticas desconocidas hasta hoy.

EL CÁNCER DE MAMA COMO ENFERMEDAD COMPLEJA: GENES DE SUSCEPTIBILIDAD, REDES Y NIVELES DE ORGANIZACIÓN

Cerretini R. Centro Nacional de Genética Médica, CABA, Argentina.
E-mail: rcerretini@argentina.com

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad que presenta una gran heterogeneidad genética y responde a un modelo poligénico multifactorial. De acuerdo con este modelo, cada variante genética contribuye con una fuerza en términos de riesgo que le es particular, y la susceptibilidad individual para el desarrollo de la enfermedad será el resultado de las diferentes combinaciones de alelos de riesgo que se hayan heredado, de las interacciones intra alélicas e inter alélicas que se generen y de la variabilidad con que los factores medio ambientales impacten sobre el genoma particular. Como consecuencia, esto da lugar a un rango de susceptibilidades que provocarían las diferencias interindividuales a padecer CM que existen entre los individuos de una población. El 27 % de los CMs son atribuibles a variantes raras en

genes de alta y moderada penetrancia, un 5,4 % a SNPs (*single nucleotide polymorphism*) de alta frecuencia poblacional y de baja penetrancia y un 67,6 % por causa desconocida. Estos genes establecen interacciones específicas formando una red genética con una topología y dinámica particular. Lo que ocurra a una parte de la red afecta de manera altamente no lineal a todo el sistema, es decir el todo no es la simple suma de sus partes. La red genética, como un todo, contiene información fenotípica que no es directamente discernible a partir de las secuencias codificadoras del genoma y que es necesario conocer para poder comprender las características físico- biológicas del CM.

BIOMARCADORES EN ONCOLOGÍA. ACTUALES Y EMERGENTES

PowazniakY. Laboratorio de Biología Molecular, BIOMAKERS, CABA, Argentina.
E-mail: ypowazniak@biomakers.net

Los nuevos tratamientos del cáncer están basados en la modificación de los blancos moleculares (biomarcadores) presentes en un tumor, con la finalidad de inhibir el crecimiento celular, la progresión y su diseminación metastásica. Como extensión o especialización de la oncología traslacional, ha sido desarrollada la oncología personalizada, la cual emplea la información del perfil genómico, proteómico y/o metabolómico del paciente para la selección racional de una estrategia de tratamiento provocando un mejoramiento en los resultados terapéuticos. La oncología personalizada ha sido y está siendo utilizada, bajo un enfoque uni o bimolecular. Hoy, en países como Francia, este paradigma empieza a cambiar, logrando un enfoque más amplio a partir de identificar los perfiles genómicos del tumor particular y de predicción de respuesta al tratamiento explorando la expresión de los principales oncogenes y genes supresores tumorales de las principales vías oncogénicas de señalamiento intracelular. La tecnología moderna ofrece la oportunidad sin precedentes en las ciencias clínicas de explorar globalmente las alteraciones moleculares de las variaciones genéticas y genómicas del huésped/tumor. Actualmente, en las distintas patologías, existe la determinación de biomarcadores que pueden ser clasificados como rutinarios, recomendables y en investigación. Los biomarcadores de la categoría investigación, no se encuentran establecidos, pero en pacientes con un perfil clínico compatible donde

se hayan excluido otras mutaciones puede valorarse su realización. Las agencias reguladoras del uso de medicamentos de Estados Unidos y sus contrapartes en Europa, son promotoras de la aplicación de la oncología personalizada y auguran que su aplicación provocará un profundo impacto en la salud de la sociedad.

PERSONALIZACIÓN DE LA FARMACOTERAPIA CON TAMOXIFENO EN CÁNCER DE MAMA MEDIANTE FARMACOGENÓMICA

Quiñones Sepulveda LA¹. ¹Laboratorio de Carcinogénesis, Química y Farmacogenética. ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. E-mail: lquinone@med.uchile.cl

El Cáncer de Mama (CM) constituye una de las primeras causa de muerte en mujeres. La terapia hormonal con bloqueadores del receptor de estrógeno (ER) es el tercer pilar de tratamiento en pacientes con CM ER+. Dentro de los fármacos el más usado como tratamiento es Tamoxifeno (TAM), un antagonista del ER. TAM se bioactiva principalmente mediante CYP3A4 (90%) a N-desmetil-TAM y secundariamente por CYP2D6 a 4-hidroxi-TAM. Posteriormente, estos metabolitos se biotransforman a endoxifeno, mediante CYP2D6 y CYP3A4/5. Luego, 4-hidroxiTAM y Endoxifeno, los metabolitos activos, son transformados a metabolitos inactivos por SULT1A1, UGT2B7 y UGT2B15, para facilitar su eliminación. Al respecto, se han investigado variantes genéticas en estas enzimas con objeto de determinar diferencias en la respuesta a este tratamiento. Existen controversias acerca de si la determinación actual de sólo la presencia de polimorfismos en CYP2D6 puede explicar una menor respuesta a TAM o si se requiere un perfil farmacogenómico más completo que incluya enzimas de fase 2 y variantes en el propio receptor de estrógenos. De acuerdo a lo anterior, nuestro grupo ha estudiado diversas variantes genotípicas de CYP, UGT, SULT y ER en pacientes con cáncer de mama como herramienta de evaluación de respuesta al tratamiento con TAM para realizar correlaciones con niveles plasmáticos de TAM y sus metabolitos activos, determinados mediante HPLC-MS/MS. Los hallazgos potenciales de esta investigación podrían ser extensivos a la terapéutica clínica en pacientes de CM, aumentando la eficacia y disminuyendo la toxicidad asociada al tratamiento. Tanto la generación de un perfil farmacogenómico como el uso de polimorfismos presentes en el receptor de estrógeno,

constituyen aspectos novedosos con fundamento básico-clínico en la fármaco-terapéutica profiláctica y/o curativa del CM.

TÉCNICAS BIOINFORMÁTICAS PARA EL ANÁLISIS DE MUTACIONES EN PROTEÍNAS

Parisi C. 'Departamento de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Quilmes, Roque Sáenz Peña 182, Bernal, Argentina.
E-mail: gustavo.parisi@unq.edu.ar

Las estructuras proteicas han demostrado ser robustas a las variaciones secuenciales ocurridas durante el proceso evolutivo. De esta forma en un conjunto de proteínas homólogas es muy frecuente observar que en las distintas posiciones están ocupadas por aminoácidos distintos en las distintas proteínas. Sin embargo, existe un conjunto de posibles cambios o sustituciones (*Single Aminoacid Substitution* o SAS) que pueden derivar en la pérdida/alteración de la función de una proteína con distintas consecuencias biológicas, entre las que se encuentra la posible ocurrencia de una enfermedad. Los mecanismos por los cuales una SAS puede afectar o alterar la función biológica implican la pérdida de la estabilidad de la proteínas, pérdida de aminoácidos que intervienen en la catálisis, unión del sustrato, interacción entre proteínas o incluso alterar la dinámica de la proteína o impedir el tránsito al sitio activo de un sustrato por un túnel o una cavidad. En sí misma, la función de una proteína es una propiedad compleja y resulta de una suma de procesos, donde cada uno de los mismos puede ser susceptible de ser afectado por una SAS y así afectar su función. De esta forma comprender el efecto de una SAS está íntimamente ligado con nuestra comprensión de la relación secuencia-estructura-función en proteínas. En este trabajo, resumimos las distintas herramientas computacionales desarrolladas para predecir el efecto de una SAS. Mostraremos la potencialidad y principales errores de los métodos evolutivos, estructurales y energéticos empleados para predecir el efecto de una SAS y su posible conexión con el diagnóstico de una enfermedad.

NUEVOS ENFOQUES EN ENFERMEDADES GENÉTICAS POR DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Coordinadora, Gutiérrez M. 'Htal. Pedro Elizalde, Bs. As., Argentina.

Los avances en el estudio de los mecanismos de la genética en lo relacionado con las enfermedades permiten el desarrollo de pruebas de diagnóstico precoz, eventuales nuevos tratamientos o intervenciones para evitar la manifestación de la enfermedad o para minimizar su gravedad y además permite, fundamentalmente brindar asesoramiento genético a familias en riesgo. En este simposio se tratarán nuevos métodos diagnósticos para enfermedades genéticas humanas del área neuromuscular, inmunológica, endocrinológica y de los errores congénitos del metabolismo, patologías todas ellas con significativo impacto en la calidad de vida de los afectados y sus familias.

ESTUDIOS MOLECULARES EN DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA

Fernández C.S. Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS.
E-mail: cecisolfer@gmail.com

La deficiencia de 21-hidroxilasa (21OHLasa) es la principal causa de Hiperplasia Suprarrenal Congénita. Se presenta en forma grave o clásica (1/15.000) con 2 variantes: perdedora de sal y virilizante simple, o leve o no clásica (NC, 1/1.000). La forma NC constituye la enfermedad autosómica recesiva de mayor frecuencia. La 21OHLasa es codificada por el gen *CYP21A2* ubicado en el módulo RCCX. Aproximadamente el 70 % de los cromosomas poseen 2 módulos duplicados en tándem, con un gen activo en uno de ellos y un pseudogen inactivo en el otro. La complejidad de la región y la elevada identidad de secuencia entre gen y pseudogen (98 %), hacen que esta región sea proclive a la recombinación desigual y la conversión génica. Estos mecanismos generan la mayoría de los alelos deletéreos, que poseen una elevada variabilidad: deleciones, duplicaciones, macro y micro conversiones génicas. Además, se han descrito mutaciones puntuales. Nuestro grupo de trabajo inició el estudio de la deficiencia en 1998. Elaboramos algoritmos de diagnóstico que involucraron distintas técnicas moleculares. Actualmente, realizamos la secuenciación total del gen y el análisis por MLPA. Asimismo, desarrollamos diferentes líneas de trabajo de investigación, entre

ellas el estudio de las mutaciones más frecuentes, la caracterización del locus RCCX, el análisis de las regiones regulatorias del gen; la identificación de mutaciones noveles y el estudio de sus consecuencias funcionales, y el desarrollo de un modelo *in silico* de la 21OHasa humana para el estudio de la posible patogenicidad de mutaciones noveles.

DISTROFINOPATÍAS: ESTUDIOS MOLECULARES DIAGNÓSTICOS

Gilberto F. Cátedra de Genética FFYB-UBA y INIGEM-CONICET-UBA.

E-mail: florgilberto@hotmail.com

Las distrofinopatías son enfermedades neuromusculares ligadas al cromosoma X causadas por mutaciones en el gen de la distrofina. La Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) es recesiva, progresiva y de evolución fatal (1:3.500). La Distrofia Muscular de Becker (DMB) es más benigna y menos frecuente. La Cardiomiopatía Dilatada Ligada al X (CDLX), sin signos de distrofia muscular. Recientemente se le ha asociado a este gen una nueva función de supresor tumoral. La clínica de estas distrofias musculares depende de la cantidad y calidad de producción de distrofina, consecuencia del tipo de mutación. La teoría del marco de lectura establece la relación genotipo/fenotipo (corrimiento: DMD, sin corrimiento: DMB). Novedosos protocolos de terapia génica comienzan a implementarse en nuestro país para DMD, cuya eficiencia depende de la exacta caracterización de la mutación. Nuestro objetivo es diseñar una estrategia diagnóstica molecular que mejor se adecue a cada caso. Para identificar y caracterizar la mutación se implementan las siguientes metodologías: PCRmultiplex/simples, MLPA, Secuenciación y Análisis Bioinformáticos. Para determinar el estado de portador se realizan estudios de segregación de alelos (STRs), los cuales no requieren la identificación de la mutación para poder alcanzar un diagnóstico. Contamos con 20 años de trayectoria dedicados al estudio molecular de las distrofinopatías. Hemos analizado más de 1.700 muestras y más de 40 estudios prenatales. Nuestros estudios son la base para brindar un completo asesoramiento genético a las familias afectadas.

CONFIRMANDO LA SOSPECHA DE UNA INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA: 20 AÑOS DE EXPERIENCIA EN UN CENTRO DE REFERENCIA DE AMÉRICA LATINA

Danielian S.I. Hospital de Pediatría Juan P Garran, Buenos Aires, Argentina.

E-mail: danielian.silvia@gmail.com

En los últimos 20 años, la identificación de la etiología genética de un número creciente de inmunodeficiencias primarias (IDP) ha permitido la aplicación del análisis de mutaciones como una parte integral de la evaluación de los pacientes. El diagnóstico molecular es necesario para establecer un diagnóstico inequívoco y permitir un correcto asesoramiento. Sin embargo, la heterogeneidad génica de la mayoría de las IDP es alta y prácticamente cualquiera de ellas debe ser evaluada para más de un gen, quedando sin identificar el genotipo causal frecuentemente. Tomando como base los datos de nuestra cohorte multicéntrica de unos 1.000 casos índice con sospecha de IDP remitidos a nuestro centro para estudios moleculares, realizamos una evaluación retrospectiva con el objetivo de examinar cuántos de ellos alcanzaron un diagnóstico definitivo de IDP. Para ello, basándonos en los fenotipos de los pacientes, uno o varios genes fueron seleccionados para ser analizados mediante secuenciación génica. A través del estudio de 46 genes diferentes según la sospecha diagnóstica, fue posible confirmar una IDP en el 49 % de los casos. Un análisis detallado de nuestros resultados mostró que disponer de estudios que evalúen los mecanismos subyacentes a la IDP específica antes del análisis genético, ahorra tiempo y recursos. Queda definir aún si aquellas categorías de IDP con muy bajo número de diagnósticos específicos positivos alcanzados no resultarán beneficiadas con el advenimiento de la nueva generación de tecnologías de secuenciación, actualmente en implementación en nuestro hospital.

HERRAMIENTAS ACTUALES PARA DIAGNÓSTICO GENÉTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES LISOSOMALES

Rozenfeld P.A. IIFP, Facultad de Ciencias Exactas UNLP-CONICET.

E-mail: paularozefeld@gmail.com

Las enfermedades lisosomales son un grupo de patologías poco frecuentes, de origen genético,

debidas a mutaciones patogénicas en genes que codifican para proteínas asociadas a la función de los lisosomas. La mayoría de ellas se deben a deficiencias en enzimas hidrolíticas lisosomales, aunque también pueden deberse a alteraciones en proteínas de membrana lisosomal y a aquellas asociadas a la síntesis de las proteínas lisosomales. El diagnóstico de las enfermedades lisosomales se realiza mediante la demostración de la deficiencia de la función proteica, en la mayoría de los casos, una enzima lisosomal. El estudio genético constituye un complemento al diagnóstico para el paciente afectado, y resulta necesario para el diagnóstico de heterocigotas, quienes se ven beneficiados con un adecuado asesoramiento genético. En esta disertación se mostrarán diferentes herramientas utilizadas en la actualidad para el estudio genético molecular de estas patologías, destinadas a identificar las mutaciones patogénicas del gen afectado. A modo de ejemplificar, se mostrarán resultados de los estudios que se realizan en nuestro laboratorio para las enfermedades de Fabry y Hunter, como así también en otros laboratorios de otros países.

GENÓMICA, SU APLICACIÓN EN PATOLOGÍA HUMANA

Coordinadora: del Rey G. Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE) CONICET-FEI-División de Endocrinología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. E-mail: graciadelrey@cedie.org.ar

La genómica se basa en el estudio de los genes y su interacción. Su aplicación en clínica requiere participación de equipos multidisciplinarios siendo útil a nivel predictivo, diagnóstico y pronóstico. El análisis cromosómico de Microarray CMA identifica desbalance genómico submicroscópico con resolución 100 veces mayor al citogenético estándar. Por Hibridización Genómica Comparativa (CGH) se evidencia etiología genética en el 15-20 % de los pacientes con desórdenes neurocognitivos, del desarrollo y anomalías congénitas. Microdeleciones/duplicaciones se presentan en autismo, esquizofrenia, discapacidad intelectual y epilepsia. La información en el número de copias por arrays polimorfismo simple nucleótido SNPs, regiones de DNA que varían entre individuos en un simple par de base, son útiles en establecer disomía uniparental, homocigosidad, origen parental o contaminación materna. Secuenciación de nueva generación (NGS) con posibilidad de estudiar genoma completo (WGS) o exoma (WES) permite el diagnóstico de síndromes o patologías de etiología incierta. La transición de Sanger, método que implica un proceso serial comenzando desde el gen candidato mayor al de menor probabilidad con el *high-throughput* NGS por el cual se investigan genes candidatos en paralelo, ha disminuido costos y tiempo en tener datos de secuencia de DNA de alta calidad. El objetivo del simposio es reconocer el gran impacto en el avance del diagnóstico genómico al aplicar nuevas tecnologías, considerar los retos que representa la numerosa información y su adecuada interpretación y, los dilemas éticos que la misma genera.

DESARROLLO DE LA TÉCNICA DE MICROARRAY CROMOSÓMICO EN PACIENTES CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Moya G. GENOS S.A.
E-mail: moya@genos.com.ar

Las anomalías congénitas con o sin discapacidad

intelectual se presentan en alrededor del 3 % de los recién nacidos, y constituyen en Argentina, la primera y segunda causa de mortalidad infantil según región. Las anomalías cromosómicas constituyen alrededor del 4-35 % de las causas de las mismas. Es posible detectarlas mediante: análisis citogenéticos, citogenético molecular, o MLPA subtelomérico, que en conjunto detectan cerca de un 10 % de los casos. El análisis de Microarray cromosómico (CMA) es un test molecular, por técnica de hibridación genómica comparativa (CGH), diseñado para detectar pérdidas y ganancias de regiones clínicamente significativas del genoma humano. Permite poner en evidencia cambios en el número de copias mayores a 100Kb en genes seleccionados del genoma nuclear, deleciones mayores a 2Kb en el genoma mitocondrial y analizar hasta 120K de SNPs. Se analizaron 55 muestras de ADN de pacientes con anomalías congénitas sin estudios concluyentes previos. Se utilizaron los *slides* (v8.1.1.4x180K y v8.3.2x400K+SNPs) desarrollados por el Kleberg Cytogenetics Laboratory del Baylor College of Medicine que fueron leídos en un scanner Agilent. Se hallaron anomalías en 19 pacientes (35 %: 14 deleciones, 5 duplicaciones), variaciones de significado incierto en 4 pacientes (3 duplicaciones y 1 deleción) y 32 sin alteraciones. La puesta a punto en el país de esta técnica novedosa ha permitido ampliar el poder de detección de anomalías cromosómicas en pacientes sin etiología conocida, lo que se traduce en un asesoramiento genético adecuado para las familias implicadas.

INESTABILIDAD GENÉTICA EN ATAXIAS HEREDITARIAS

Rosa A.L. Laboratorio de Genética y Biología Molecular; Servicio de Genética Médica, Sanatorio Allende, Fundación Allende y CONICET.

E-mail: alberto_l_rosa@hotmail.com

El concepto de “anticipación clínica” de una enfermedad hereditaria se refiere a la aparición de síntomas a edad más temprana, y de forma más severa, en individuos afectados de sucesivas generaciones de una misma familia. Afecciones genéticas con anticipación clínica por antonomasia son la distrofia miotónica de Steinert y la enfermedad de Huntington. El mecanismo molecular subyacente a la anticipación clínica es un fenómeno de inestabilidad genética asociado a la expansión, durante ovogénesis o espermatogénesis, de secuencias microsatélites (principalmente trinucleótidos) en

regiones codificantes o no codificantes de los genes responsables. Esta inestabilidad se origina en una combinación de factores bioquímicos vinculados a errores de la replicación y reparación del ADN. Las ataxias autosómicas dominantes (ACADs) son un vasto número de afecciones hereditarias paradigmáticamente asociadas a este fenómeno de anticipación clínica e inestabilidad genética. La lesión neurológica en ACADs incluye fundamentalmente la región olivo-ponto-cerebelosa y son llamadas colectivamente ataxias espinocerebelosas o SCAs. Decenas de genes SCA han sido descritos, cuya alteración se asocia a fenotipos con gran superposición clínica. El abordaje diagnóstico, por lo tanto, requiere de algoritmos con limitado poder resolutivo y del análisis molecular de paneles de genes SCA. La disponibilidad del estudio pre-sintomático en individuos a riesgo (erróneamente denominado diagnóstico pre-sintomático) ha suscitado un importante debate ético y el desarrollo de estrictos protocolos para su realización.

PROGRAMA PARA AMÉRICA LATINA DE LIPOFUSCINOSIS CEROIDEAS NEURONALES: UNA EXPERIENCIA DE INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE ARGENTINA

Noher de Halac I. NCL-CEMECO, INICSA-CONICET. Hospital de Niños de Córdoba, Argentina.

E-mail: nclcemeco1789@gmail.com

El programa de investigación traslacional argentino sobre las Lipofuscinosis Neuronales Ceroideas (LCN) se inició hace más de una década en CEMECO-Hospital de Niños de Córdoba. El objetivo era superar diagnósticos erróneos y sub-diagnósticos en la región. Sujetos: 216 individuos sospechados de padecer una LCN de 8 países diferentes y sus familiares directos. Métodos: Evaluación clínica, pruebas de enzimáticas, microscopía electrónica, pesquisa del DNA por secuenciación de Sanger y/o secuenciación exómica completa. Resultados y discusión: 1) El estudio confirmó una enfermedad LCN en 122 sujetos. Los fenotipos se caracterizaron por la presencia de convulsiones epilépticas refractarias, trastornos del habla y del movimiento, regresión intelectual, trastornos visuales conducentes a la ceguera y muerte temprana. Los individuos se estudiaron por neurofisiología, análisis de imágenes, escalas de evaluación, pruebas enzimáticas y microscopía electrónica, llevada a cabo en base a un

algoritmo de consenso; 2) Detección de variantes del ADN y validación de mutaciones en los genes PPT1 (CLN1), TPP1 (CLN2), CLN3, CLN5, CLN6, MFSD8 (CLN7), CLN8 y SGSH: se caracterizaron variantes del ADN noveles/conocidas, diferenciando mutaciones y polimorfismos; 3) Progreso de la epidemiología de las LCN en América Latina; 4) caracterización de formas “LCN-like” (estudios en curso). El Programa de investigación traslacional fue altamente eficiente para abordar el diagnóstico erróneo/sub-diagnóstico de los trastornos LCN en la región. El estudio de las llamadas “enfermedades huérfanas” en un hospital de administración pública debiera ser adoptado por los sistemas de salud en América Latina ya que impacta positivamente sobre la calidad de vida, la recogida de datos epidemiológicos y conlleva avances de la investigación científica.