

1

CONFERENCIA FRANCISCO A. SÁEZ

FRANCISCO A. SÁEZ, PRIMER CITOGENETISTA DE AMÉRICA LATINA

Folle G.A. Departamento de Genética, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE). Servicio de Citometría de Flujo y Clasificación Celular (SECIF), IIBCE, Montevideo, Uruguay.
Email: gfolle@iibce.edu.uy

Francisco Alberto Sáez nació en Montevideo el 10 de marzo de 1898. Desde temprana edad mostró una fuerte inclinación por la biología y la microscopía. En 1927 obtiene el Profesorado en Ciencias Biológicas de la Universidad de La Plata. Ese mismo año se integra en Montevideo al núcleo inicial de investigadores del Laboratorio de Ciencias Biológicas fundado por Clemente Estable. Su profunda vocación lo llevaría en adelante a dedicar su talento y conocimientos a la investigación y docencia en el campo de la genética, en particular a develar la estructura y función de los cromosomas. En ambas márgenes del Plata fue pionero en el desarrollo de la citogenética en numerosas áreas de estudio, abarcando técnicas citológicas, citotaxonomía cromosómica y evolución, citogenética de ortópteros, anfibios, mamíferos, mecanismos de determinación del sexo, híbridos y poliploides vegetales, análisis citofotométricos y citoquímicos y acción de agentes genotóxicos. Su gran experiencia en la disciplina lo llevó a escribir junto a E. De Robertis y W. Nowinsky el libro *Citología General* el cual tuvo amplia difusión e impacto a nivel internacional en la formación de jóvenes biólogos, siendo traducido a varios idiomas. Descolló como docente en su disciplina habiendo formado una pléyade de destacados investigadores en el cono sur. Recibió numerosas distinciones científicas, entre ellas el *Premio Lucio Cherny* (Argentina) y los títulos de *Prof. Ad-Honorem* y *Dr. Honoris Causa* conferidos respectivamente por las Facultades de Medicina y de Humanidades y Ciencias de la Universidad de la República (Uruguay).

2

CONFERENCIA EWALD A. FAVRET

ADAPTACIÓN Y ESPECIACIÓN CON FLUJO GÉNICO EN PLANTAS

Poverene M. Departamento de Agronomía, Universidad Nacional del Sur, CERZOS, CCT- Bahía Blanca, Argentina.
Email: poverene@criba.edu.ar

El flujo génico es una fuerza evolutiva fundamental que ha desafiado el concepto biológico de especie, pero es clave para comprender la forma en que las poblaciones se adaptan al ambiente y la especiación, así como la manera en que los recursos genéticos pueden ser utilizados para mejorar los cultivos. Nuestras observaciones durante más de 15 años sobre la extraordinaria difusión de dos especies exóticas emparentadas con el girasol en Argentina nos han permitido especular sobre el rol del flujo génico en la invasión de distintos ambientes y en la persistencia de zonas híbridas entre ambas especies. Las poblaciones han colonizado diversos tipos de suelos promoviendo adaptación local. Los caracteres con mayor aptitud pueden provenir de la variación existente, nuevas mutaciones o introgresión de los parientes silvestre y cultivado. A pesar de las barreras a la hibridación impuestas por la arquitectura genómica, la hibridación entre ambos *taxa* en su centro de origen ha originado tres especies altamente especializadas a ambientes diversos. Tanto la adaptación como la especiación pueden ocurrir en forma rápida en respuesta a la heterogeneidad ambiental, aunque también se han propuesto mecanismos selectivos no adaptativos. La caracterización fenotípica, genética, ecológica y genómica de *Helianthus* spp. permitiría explicar la expansión y la diversidad morfológica observada en Argentina, a pesar del cuello de botella que impuso la introducción accidental de estas especies hace menos de 70 años atrás.

3

CONFERENCIA D. BRNCIC

LA DIVERSIDAD GENÉTICA Y LAS BONDADES DE SU ESTUDIO: DESDE LA GENÉTICA FORENSE A LA ANCESTRÍA POBLACIONAL

Cifuentes L. Programa de Genética Humana, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile.
Email: lcifuent@med.uchile.cl

El estudio de la parte variable del genoma, aunque pequeña en proporción, permite responder interrogantes evolutivas, familiares, fisiopatológicas, etc. Revisaremos su aplicación a la genética forense y al estudio del origen ancestral de la población chilena. El estudio de polimorfismos genéticos resuelve problemas de identificación humana y de parentesco biológico con gran precisión gracias al acceso al ADN mismo (no sólo a sus productos génicos) y al desarrollo de algoritmos que permiten concluir con un alto nivel de seguridad. Esto último sólo es posible si hay buenos estimadores de las frecuencias alélicas de las variantes genómicas en la población. Por otra parte, algunas de estas variantes muestran frecuencias alélicas contrastantes entre poblaciones humanas de distinto origen continental (marcadores informativos de ancestrías) por lo que informan del origen ancestral de una población, lo cual es una herramienta poderosa para diversos análisis genéticos humanos. El estudio de estos marcadores en la población chilena contemporánea ha demostrado su origen principalmente bi racial y una mezcla asimétrica de los genomas ancestrales de españoles y amerindios. El proyecto Chilegenómico estudió la ancestría de subpoblaciones mixtas urbanas contemporáneas (n= 3200 chilenos) analizando desde la secuenciación del ADN de unos individuos hasta los genotipos para un panel acotado de SNPs informativos de ancestría, en otros. Se encontraron porcentajes de mezcla amerindia, europea y africana de 44, 53 y 3 % respectivamente, porcentajes que varían según variables geográficas y sociales.

4

WHAT ARE WE LEARNING FROM GENOME WIDE ASSOCIATION STUDIES (GWAS) AND GENOMIC SELECTION (GS) IN RICE?

McCouch S.¹, M. Wright¹, J. Spindel¹, B. Collard², H. Begum^{2,6}, D. Akdemir^{1,3}, J. Jannink^{1,3}, C. Tung¹, L. Marón¹, G. DeClerck¹, P. Korniliev⁴, A. Greenberg^{1,7}, F. Agosto-Perez¹, N. Singh¹, R. Clark^{3,8}, A. Famoso^{1,9}, L. Kochian³, A. McClung⁵, G. Eizenga⁵, J. Mezey⁴.
¹Dept. Plant Breeding and Genetics, Cornell University, Ithaca, NY, USA. ²Department of Plant Breeding, Genetics and Biotechnology, International Rice Research Institute, Los Baños, Philippines. ³USDA-ARS, Robert W. Holley Center, Ithaca, NY, USA. ⁴Dept. Biological Statistics and Computational Biology, Cornell Univ., Ithaca, NY, USA. ⁵USDA ARS, Dale Bumpers National Rice Research Center, Stuttgart, AR, USA. ⁶Current address: Bangladesh Rice Research Institute, Gazipur 1701, Bangladesh. ⁷Current address: Bayesic Research, LLC, 452 Sheffield Rd, Ithaca, NY, USA. ⁸Current address: Pioneer Hi-Bred International, Johnston, IA, USA. ⁹Current address: H. Rouse Caffey Rice Research Station, Louisiana State Univ., Rayne, LA, USA.
Email: srm4@cornell.edu

Understanding the relationship between genotypic and phenotypic variation lies at the heart of the study of genetics and is also critically important to applications in plant breeding. Here we present a genome-wide association study (GWAS) based on genotyping a rice diversity panel with a high-density SNP array and systematically phenotyping the panel for a range of agronomic, physiological and morphological traits. We examine genome-wide patterns of variation and document deep sub-population structure within *Oryza sativa*. We use GWAS to identify common variants influencing complex traits and demonstrate heterogeneity of genetic architecture across subpopulations and environments. Breeding applications using marker-assisted selection (MAS) to select for favorable alleles at large-effect QTLs has proven to be very effective in rice. For traits with more complex genetic architecture, the development of genome-wide prediction, or genomic selection (GS), models offers a more effective way to increase selection efficiency. In rice, where many traits are governed by a combination of both large and small effect QTLs, the use of GS in combination with *de novo* GWAS can improve the accuracy of genome-estimated breeding values (GEBV) and help increase the rate of genetic gain. Our work establishes an open-source translational research platform for genome-wide association studies in rice and directly links molecular variation with the germplasm resources needed to accelerate varietal development and crop improvement for diverse environments.

5

THE SYNERGISTIC USE OF MOLECULAR MARKERS, BIOTECHNOLOGY, GENOMIC SELECTION AND ADVANCED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES IN LIVESTOCK BREEDING PROGRAMS

Van Eenennaam A. UC Davis, USA.

Email: alvaneennaam@ucdavis.edu

The rate of genetic improvement is dependent upon the components of the classic breeder's equation: the intensity and accuracy of selection, the age of the selected parents when their offspring is born, and the genetic variation available in the selected population. Breeding programs increasingly utilize a combination of advanced reproductive technologies and genomic tools to manipulate components of the breeder's equation. Molecular markers and genomic selection can help increase the accuracy of selection. Artificial insemination and embryo transfer can help increase the intensity of selection, and also decrease the generation interval. The use of these biotechnologies and breeding methods has met with little public opposition and their use has accelerated genetic improvement in livestock breeding programs globally. In contrast, the use of "modern biotechnologies", defined as those that employ the use of *in vitro* nucleic acid techniques, has been highly controversial, especially when considering the use of genetic engineering and cloning. This "modern" biotechnology distinction is somewhat arbitrary as there are a number of biotechnologies that involve the use of *in vitro* processes, and many result in outcomes that are indistinguishable from the naturally-occurring variation that is the driver of both traditional breeding programs and evolution. Both modern biotechnologies and advanced reproductive technologies can be used to complement traditional livestock breeding programs and offer an opportunity to synergistically accelerate genetic improvement in food animal species.

6

A SYSTEMS BIOLOGY APPROACH TO UNDERSTANDING HEARING REGENERATION IN ZEBRAFISH

Wuhong Pei¹, K. Tanaka², S.C. Huang³, L. Xu¹, B. Liu³, J. Idol¹,

G.K. Varshney¹, H. Huang⁴, S. Lin^{4,5}, R.B. Nussenblatt³, R. Mori⁶,

S.M. Burgess¹. ¹Functional and Translation Genomics Branch, National Human Genome Research Institute, Bethesda, MD, USA.

²Department of Plastic and Reconstructive Surgery, School of Medicine and Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan. ³Laboratory of Immunology, National Eye Institute, Bethesda, MD, USA. ⁴Department of Molecular, Cell, and Developmental Biology, University of California Los Angeles, Los Angeles, California, USA. ⁵Laboratory of Chemical Genomics, School of Chemical Biology and Biotechnology, Shenzhen Graduate School of Peking University, Shenzhen, China. ⁶Department of Pathology, School of Medicine and Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University, Nagasaki, Japan.

Email: burgess@mail.nih.gov

Tissue regeneration is the result of a complex integration of injury signals, stem cell activation, inflammation responses, reactivation of developmental programs and regeneration-specific processes. We have developed a systematic approach to dissect and analyze the various pathways involved in hearing regeneration by using zebrafish as a model organism. By using a high-throughput "guided" genetics and chemical genomics screen to identify the key genes and pathways involved in hearing regeneration, we have significantly enriched our success rate for identifying regeneration-specific genes. From our previous work, we had collected 2000 candidate genes involved in hearing regeneration by transcriptionally profiling regenerating zebrafish adult inner ears after sound damage. We've built an efficient gene knockout pipeline, first using retroviral mutagenesis but now using CRISPR/*Cas9* targeting and we are systematically inactivating the 2000 candidate genes and testing their role in both normal hair cell development and hair cell regeneration. In addition, we have screened a broad number of well-characterized pharmacological inhibitors to identify genes that cannot be easily tested by KO because of their important roles in early development. From our first two hundred genes and twenty chemical inhibitors tested, we have identified four genes that reduce the number of hair cells in a normal embryo, and we have identified an additional ten genes and three chemical inhibitors that specifically disrupt regeneration of the hair cells without affecting normal development. We will present data on the genetic strategy used to generate and screen hundreds of zebrafish gene knockouts for hearing regeneration defects, the pathways emerging from our genetic and chemical analysis, and the deeper phenotypic characterization of the hsp60/hsp10 complex and how the two genes act as signaling molecules that stimulate wound healing and regeneration by modulating inflammation.

7

EXPLORING EPIGENETIC-TARGETING APPROACHES AS NOVEL THERAPEUTIC AVENUES IN HUMAN DISORDERS

Berdasco M. Cancer Epigenetics and Biology Program (PEBC); Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), Barcelona, España.
Email: mberdasco@idibell.cat

Gene–environment interactions could be integrated by epigenetic modifications of the genome that strongly influences gene expression. Contrary to genetic alterations, epigenetic changes are potentially reversible. Thus, the role of epigenetic alterations as excellent targets for pharmacological treatment of human diseases must be explored. Reactivation of epigenetically silenced genes has been possible for years by the treatment with DNA demethylation drugs, such as zebularine or 5–aza–2'– deoxycytidine, or by histone desacetylase inhibitors, including SAHA, valproic acid or trichostatin A. Indeed, some of this drugs have shown a significant antitumoral activity and the US Food and Drug Administration has approved the use of some of them for treatments of hematological cancers. Most of the knowledge has been generated in cancer models but incoming scientific evidences indicate that epigenetic drugs must be considered as a pharmacological option in neurological and psychiatric disorders (such as Friedrich's Ataxia, epilepsy or Parkinson's disease). In addition, the premise that nutrition alters the epigenome is especially enticing since it provides some clues about the molecular mechanisms of diseases associated with metabolism such as type 2–diabetes, obesity or cardiovascular risk. The aim of the conference is to provide an overview of the potential uses of epigenetic factors as therapeutic targets in human disorders, but also to discuss their role as diagnostic markers of response to pharmacological treatments (pharmacoeugenetics).

8

RECOMBINATION: GENETIC DIVERSITY AND DISEASE RISK

May C. Department of Genetics, University of Leicester, UK.
Email: cam5@leicester.ac.uk

Most meiotic recombination in the human genome is clustered into 1–2 kb wide hotspots that can be indirectly identified by highly localized breakdown of linkage disequilibrium or directly characterized by sperm DNA analysis. Hotspot specification is regulated in trans by the protein PRDM9 whose DNA binding domain consists of variable numbers and types tandemly–repeated zinc fingers (ZnF). To date more than 30 alleles have been characterized (~90 % at Leicester) and both human pedigree and sperm data have revealed that individuals can use substantially different sets of hotspots according to their PRDM9 ZnF genotype. PRDM9 genotype also influences the frequency of non–allelic homologous recombination and can therefore be considered a risk factor for genomic disorders. Following on from reports from others we have also been exploring the influence of PRDM9 on childhood leukaemia. Hotspot activity can also be influenced in cis by SNP variants such that heterozygotes display a form of meiotic drive that potentially can maintain even deleterious disease alleles at high frequency.

EL GEN Y SUS AVATARES

Scazzocchio C. Dept. of Microbiology, Imperial College, London, UK; and I2BC, Université Paris-Saclay, France.
Email: c.scazzocchio@imperial.ac.uk

El gen clásico es una entelequia abstracta, indivisible y arcana, unidad de mutación, función y recombinación. La definición operacional de las unidades de la herencia (1957), estableció la divisibilidad del gen y condujo al isomorfismo entre el gen formal “cistron” y el gen molecular; cadena de ADN (o ARN), codificante un péptido. La demostración de la colinearidad entre gen y proteína (1964) coronó la reducción molecular de la genética. La complementación intracistrónica (1957) ya cuestiona la necesaria congruencia de los mapas de complementación y recombinación. Operadores y promotores bacterianos pertenecen formalmente a más de un gen. La segunda revolución en la biología molecular (desde 1974), permite intervenir directamente sobre el material genético. Paradojalmente continúa y completa la deconstrucción del concepto de gen. “Enhancers”, genes solapantes, intrones, empalme alternativo y en trans, inteínas, genes ensamblados *ad hoc*, desde bacterias a inmunoglobulinas, socavan el concepto central de colinearidad. La edición del ARN, participa a la construcción del mensaje genético, agregando o modificando la información contenida en el ADN. La nueva genómica revela procesos de edición insólitos. Genes crípticos, absurdamente fragmentados, codifican proteínas mitocondriales de los diplomonidos (parientes lejanos de los tripanosomas), hallazgo que subraya la necesidad de no limitarse a unos pocos sistemas modelos. La palabra “gen” casi inevitable hoy, aún en el lenguaje común, no tiene una definición precisa. Algunos hasta ponen en duda su utilidad.