

GME 1

DIAGNÓSTICO PRENATAL DE ANOMALÍAS CONGÉNITAS LETALES: REVISIÓN DE LOS REGISTROS DE LOS ÚLTIMOS CINCO AÑOS DE UN HOSPITAL PÚBLICO

Avila S.A.^{1,2}, M. Costa¹, E. Barbaro¹. ¹Hospital Provincial Neuquén. ²Facultad de Ciencias Médicas Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina.
Email: silvia347@gmail.com

Las técnicas de diagnóstico prenatal dirigidas inicialmente a grupos de riesgo y luego extendidas a la población general, se centran principalmente en la detección de Síndrome de Down y Defectos de Cierre de tubo Neural. Sin embargo se trata de herramientas que permiten establecer letalidad prenatal; esto enfrenta a las familias para la toma de decisiones informadas referidas a la continuidad de la gestación. El objetivo fue revisar los casos con diagnóstico prenatal de letalidad registrados entre los años 2011 y 2016 en el Hospital Provincial Neuquén (HPN) para identificar frecuencia, asociación con edad materna y definición de conductas. Se revisaron 70 registros con diagnóstico de letalidad. El 21% presentó anomalías cromosómicas, 24% defectos graves de múltiples sistemas, 20% hidrops no inmune, 12% anencefalia, 10% agenesia/hipoplasia/displasia renal bilateral, 7% Hernia Diafragmática Congénita con hipoplasia pulmonar, 6% defectos graves del SNC. La media de la edad materna fue de 28 años. Sólo 22% correspondió a grupo de riesgo por edad. Se concluye que aunque se dirigen grandes esfuerzos tecnológicos para el diagnóstico de cromosomopatías, la serie mayor en nuestra revisión correspondió a patologías de tipo multifactorial detectables por el estudio ecográfico de rutina. La mayor parte de los diagnósticos de cromosomopatías (59%) se realizó en embarazadas menores de 35 años sospechadas a partir de detección de anomalías anatómicas. El diagnóstico de letalidad no se correspondió de modo lineal con la decisión de concluir la gesta (32%).

GME 2

SÍNDROME DE PROTEUS Y EPILEPSIA: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DEL TEMA

Herreros M.B.¹, R. Franco¹. ¹SENADIS-Secretaría Nacional por los Derechos Humanos de las Personas con Discapacidad. Asunción, Paraguay.
Email: maranp-4@hotmail.com

El objetivo es dar a conocer el síndrome de Proteus, el cual es una condición genética rara que consiste en el crecimiento exagerado, progresivo y asimétrico de partes del cuerpo. Las características específicas constituyen nevuscerebriformes de tejido conectivo, miembros finos, lipomas y quistes pulmonares. También pueden estar afectados los órganos internos y algunos pacientes presentan retraso mental, malformaciones cerebrales y/o convulsiones. La causa es un mosaicismo somático de una mutación, que en estado no mosaico sería letal, del gen AKT1 en el cromosoma 14q32.3. La distribución sexual masculino, femenino es M:1,1 F:1 y la mayoría de los casos son esporádicos. Se reporta el caso de una paciente de sexo femenino de tres meses de edad que consulta por crecimiento exagerado y progresivo de pierna izquierda y ambos pies, nevus epidérmicos, nevus de tejido conectivo, ventriculomegalia y convulsiones. Se concluye que nuestra paciente cumple con los criterios del síndrome de Proteus y además tiene convulsiones. A los tres años y dos meses presenta un retraso del desarrollo psicomotor severo. Se presenta este caso de síndrome de Proteus por la rareza del mismo y la importancia de realizar un diagnóstico temprano por las probables complicaciones que se puedan presentar, algunas de ellas graves, y para poder realizar el adecuado asesoramiento genético lo antes posible.

GME 3

EFECTO GENOTÓXICO DE LAS MEZCLAS COMPLEJAS DE HIDROCARBUROS EN TRABAJADORES DE ESTACIONES DE SERVICIO DE COMBUSTIBLES A TRAVÉS DE LA PRUEBA COMETA EN BARRANQUILLA (ATL.- COL)

González-Torres H.J.¹, A.A. Moreno², M.M. Quintana¹.
¹Universidad Simón Bolívar, Colombia. ²Universidad del Atlántico, Colombia.
 Email: hgonzalez11@unisimonbolivar.edu.co

El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto genotóxico de las mezclas complejas de hidrocarburos en los trabajadores de estaciones de servicio de gasolina en Barranquilla (Atlántico, Colombia) a través de la prueba Cometa (CA) alcalina. Se realizó un estudio transversal, prospectivo inferencial de casos y controles. El grupo control estuvo conformado por 15 personas no expuestas laboralmente a hidrocarburos, y el expuesto por 38 personas que trabajaron al menos un año como despachador de combustible. Se realizó un ensayo cometa alcalino en sangre venosa. Se determinó el efecto genotóxico utilizando el porcentaje de ADN en la cola y por Unidades Arbitrarias de daño. La comparación entre grupos se realizó por la prueba W-Wilcoxon. Los datos fueron modelados con una regresión simple ajustada. Los análisis de datos fueron realizados con el paquete estadístico R. Las edades de los grupos control y experimental fueron de 33 ± 9 y 38 ± 10 años, respectivamente; no hubo diferencia significativa para esta variable ($t = -1,82$; $p\text{-valor} \geq 0,05$). Hubo asociación entre Edad y Tiempo de Exposición ($\chi^2 = 24,9$; $p\text{-valor} < 0,05$). El %ADN en la cola para el grupo control fue de $20,7 \pm 25,8$, mientras que para el grupo expuesto fue $53,4 \pm 40,3$. El modelo de degradación de ADN es « $y = \sqrt{512,69 + 733,89\sqrt{t}}$ ». Se concluye que las mezclas complejas de heterocíclicos son potencialmente genotóxicas. El daño progresivo se encuentra al 80% después de seis años de exposición, siendo igual a los nueve años de exposición que a los 15.

GME 4

ANÁLISIS DE MUTACIONES EN LOS GENES BRCA1 Y BRCA2 EN FAMILIAS PERUANAS CON CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO

Buleje J.¹, M. Guevara-Fujita¹, O. Acosta¹, P. Danos¹, F. Huaman¹, A. Murillo¹, J. Pinto², J. Araujo², A. Aguilar², J. Ponce², C. Vigil², H. Gomez², R. Fujita¹. ¹Centro de Genética y Biología Molecular, Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú. ²División de Investigación, Oncosalud-AUNA, Lima, Perú.
 Email: jbulejes@usmp.pe

El cáncer de mama es una de las enfermedades más prevalentes en el mundo. En Perú, es la segunda causa de mortalidad entre mujeres. El 5-10% de los casos presentan una alta predisposición genética hereditaria al desarrollo de cáncer de mama y su origen son mutaciones en la línea germinal de los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Se realizó un análisis completo de mutaciones en estos genes mediante secuenciación Sanger y búsqueda de rearrreglos tipo amplificaciones/deleciones mediante la técnica de MLPA en 18 familias con cáncer de mama hereditario que cumplían los criterios clínicos estándar. En esta serie, encontramos cuatro mutaciones patogénicas, tres reportadas (*BRCA1*: c.302-1G>C y c.815_824dup10; *BRCA2*: c.5946delT) y una duplicación de adeninas en el exón 15 de *BRCA1* (c.4647_4648dupAA, ClinVar SCV000256598.1). Además se encontraron tres variantes exónicas, cuatro intrónicas de significado desconocido cuya patogenicidad falta corroborar y 28 variantes polimórficas. En dos pacientes no emparentadas, se encontró amplificación del exón 7 en *BRCA1* con posible patogenicidad. La frecuencia de mutaciones patogénicas en los genes *BRCA1/2* fue baja, sin embargo se reporta una mutación nueva y dos rearrreglos exónicos. Estos resultados preliminares, pueden indicar un perfil genético propio de las muestras peruanas cuyo componente amerindio es de 60-70% en la población general, pero pueden estar influenciados por criterios clínicos o el tamaño de muestra. Este es el primer reporte para determinar el espectro y la prevalencia de mutaciones en los genes *BRCA1/2* en familias peruanas seleccionadas con criterios clínicos.

GME 5

DOBLE ANEUPLOIDÍA: SÍNDROMES DE KLINEFELTER Y EDWARDS (48,XXY,+18). REPORTE DE UN CASOCosta M., S. Avila¹, P. Almazan¹, I. Navarro¹, A. Gil¹, E. Barbaro¹.¹Servicio de Genética, Hospital Provincial Neuquén, Argentina.

Email: mailencosta89@gmail.com

La ocurrencia de una doble aneuploidía en un mismo individuo es un evento de muy baja frecuencia. En la literatura revisada sólo se reportaron 15 casos de pacientes con Síndrome de Klinefelter y Edwards. No se encontraron casos de RN reportados en Argentina. Se presenta el caso clínico de un neonato con doble aneuploidía (Cariotipo 48,XXY,+18). Caso clínico: segundo hijo de una pareja sana y no consanguínea, con hermano de cuatro años sano. Madre de 26 años de edad. Nació a las 40 semanas de EG, PN 1,840gr (<P3), RCIU, FLAP bilateral completa, cardiopatía congénita, hipotonía, facies peculiar, frente hirsuta, pabellones auriculares displásicos y de implantación baja, tórax estrecho, ausencia de rayo radial derecho con agenesia de pulgar, cúbito curvo, camptodactilia de mano izquierda con superposición de dedos, anomalía de pliegues palmares. Micropene y criptorquidia bilateral. Pies en mecedora. Ecocardiograma CIA, CIV, DAP, HTP severa. Cariotipo 48,XXY,+18. Fallece en UTI Neonatal a los 24 días de vida por complicaciones asociadas a su CC. Se concluye que los pacientes con doble aneuploidía pueden tener manifestaciones de ambas anomalías cromosómicas, con gran variabilidad fenotípica debido a la interacción de genes. El fenotipo del paciente se correlaciona mayormente con la trisomía 18 atenuado en algunas de sus características, siendo incierto su pronóstico. El reporte de casos como el presente aporta datos al equipo de salud para fundamentar la toma de decisiones ante la posibilidad de realizar tratamientos de complejidad para tratar los defectos congénitos del neonato.

GME 6

ETIOLOGÍA GENÉTICA DE LA DISCAPACIDAD INTELECTUALRoche L.¹, A. Tapie¹, A. Sanguinetti¹, L. Pastro¹, P. López¹, N. Pi-Denis¹, G. Cassina¹, P. Cardozo¹, M. Boidi¹, J. Souto¹, G. Etchandy¹, V. Colistro¹, N. Curbelo¹, T. Velánquez¹, F. Uturbey¹, V. Raggio¹.¹Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

Email: lroche@fmed.edu.uy

La discapacidad intelectual (DI) es un trastorno frecuente que genera vulnerabilidad social. En menos de 50% de los casos se puede identificar una alteración genética que lo explique. El diagnóstico etiológico contribuye a dirigir las intervenciones y a disminuir la ansiedad de los padres. El objetivo del trabajo es buscar alteraciones genéticas en niños con DI para diagnóstico y asesoramiento genético y conocer el perfil de la población. Se incluyeron 113 niños >5 años con DI moderada a severa (CI<70), que asociaran dismorfias, alteraciones del crecimiento, alteraciones esqueléticas y/o historia familiar de DI (al menos dos criterios). Se excluyeron niños con síndromes clínicos de etiología conocida, expansiones del gen FMR1 y alteraciones cromosómicas numéricas. Se realizó una historia clínica protocolizada y banco de ADN. Se agruparon clínicamente en formas sindrómicas atípicas y no sindrómicas. Se realizó cariotipo de 400 bandas en todos los casos. En 16 de los casos de clínica sugestiva se hizo MLPAMR1. En 97 casos no sindrómicos se estudiaron las regiones subteloméricas con MLPA (P036 y P070) y en seis casos se realizaron ambos MLPA. Se identificaron alteraciones cromosómicas estructurales en cuatro y microalteraciones subteloméricas en tres (una fue confirmada por FISH). Se concluye que la historia clínica detallada realizada por especialistas, cariotipo y MLPA son los primeros pasos en niños con DI en nuestro medio. En los pacientes en que no se identificaron alteraciones, se están realizando estudios de todo el genoma, microarreglos CGH y eventualmente secuenciación masiva.

GME 7

VARIANTES GENÉTICAS PATOGENICAS EN BRCA1/BRCA2 EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y/O CÁNCER DE OVARIO HEREDITARIO EN UNA POBLACIÓN ARGENTINA

Jablonski P.C.¹, G. Mercado¹, R. Flores², M. Lovaisa¹, R.I. Cerretini¹. ¹Centro Nacional De Genética Médica, Anlis, Ministerio de Salud De La Nación, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. ²Hospital ChurrucaVisca, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Email: paolajablonski@gmail.com

El cáncer de mama (CM) presenta una gran heterogeneidad genética y en su desarrollo intervienen diferentes variantes genéticas (VG) de riesgo. El 27% de los casos de CM son atribuibles a variantes raras en genes de alta y moderada penetrancia, dentro de este 27%, el 10% corresponde a VG patogénicas (VP) en el gen BRCA1 y el 12% a VP en el gen BRCA2. El objetivo del presente trabajo es describir las VP en línea germinal presentes en los genes BRCA1 y 2 en pacientes con criterio de CM/cáncer de ovario (CO) hereditario de nuestra población, con el fin de mejorar el asesoramiento y medidas de vigilancia de portadores sanos. Se realizaron consultas clínicas y estudios genéticos a 132 pacientes sin antecedentes judíos. Los análisis genéticos incluyeron secuenciación parcial por Sanger en BRCA1 y 2, encontrándose 104 VG, 11 de las cuales resultaron VP (dos nóveles). De estos 11 pacientes, 10 tenían CM (seis carcinoma ductal infiltrante, uno carcinoma ductal *in situ*, tres sin datos), y uno CO; 9/11 poseían antecedentes familiares de CM/CO. Se recolectaron datos de receptores hormonales de 5/11 de los pacientes, resultando dos de ellos triple negativos. Entre las 11 VP se hallaron cinco *frameshift*, tres *nonsense*, uno sinónima y dos de sitio de *splicing*. La mayoría fueron descriptas en Europa Occidental, excepto una en el Norte de África. Esto es coherente con los datos de ascendencia de los pacientes (mayoría Italia y España). La mayor cantidad de VP se encontraron en BRCA2 (63,6%), en correspondencia con los datos bibliográficos.

GME 8

VARIABILIDAD EN EL NÚMERO DE COPIAS DEL GEN NCF1 Y SU EFECTO PROTECTOR DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Martínez C.¹, L. Delgado¹, E. Pastene¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS, "Dr. Carlos G. Malbrán", Buenos Aires, Argentina.
Email: martinezceciliam@hotmail.com

La hipertensión arterial (HTA) es una compleja afección que afecta a toda clase de individuos y es una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial. Existen múltiples factores genéticos y ambientales que provocan hipertensión y el estrés oxidativo parece cumplir un papel fundamental en este proceso. El gen *NCF1* ubicado en la región de delección del Síndrome de Williams-Beuren (SWB) 7q11.23, codifica para la proteína p47^{phox} componente de la NADPH oxidasa, enzima productora de especies reactivas de oxígeno. Este gen, se encuentra junto a dos pseudogenes y si bien se supone que en individuos normales (que no presentan SWB), la relación gen:pseudogen debería ser 1:2 copias por cromosoma es decir, un gen y dos pseudogenes, se demostró que existe una amplia variabilidad en la población general según las etnias. A su vez, estudios en pacientes con SWB, determinaron que la presencia del gen *NCF1* en hemicigosis generaría un efecto protector de la HTA. El objetivo de este trabajo es estudiar el comportamiento de las variantes moleculares de *NCF1* como posible protector de la HTA, utilizando como modelo de comparación pacientes con SWB y el conocimiento previo de trabajos realizados del gen en cuestión en dichos pacientes, respecto de la población general (PG) e individuos con HTA. Si bien en esta evaluación observamos diversas variantes de número de copias de genes activos y pseudogenes, no observamos diferencia significativa en la calidad y cantidad de variantes *NCF1* entre la población normal e hipertensa; como así tampoco entre individuos con SWB y con o sin HTA.

GME 9

ASOCIACIÓN ENTRE POLIMORFISMOS EN SUBUNIDADES DEL RECEPTOR GABA(A) Y TRASTORNOS DEL ESPECTRO AUTISTA

Sesarini C.V.¹, L. Costa¹, N. Grañana², M. García Coto³, R.C. Pallia⁴, P.A. Argibay¹, S. Kochen⁵. ¹Instituto de Ciencias Básicas y Medicina Experimental (ICBME), Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA). ²Servicio de Neurología Infantil, Hospital Durand. ³Centro de Investigaciones del Desarrollo Psiconeurológico (CIDEP). ⁴Salud Mental Pediátrica, HIBA. ⁵Centro de Neurociencias Clínicas y Aplicadas. Epilepsia, Cognición y Conducta, IBCN, FMed, UBA-CONICET; Sec. Epilepsia, Div. Neurología, Hospital R. Mejía, Argentina. Email: carla.sesarini@hospitalitaliano.org.ar

Los trastornos del espectro autista (TEA) son alteraciones del neurodesarrollo caracterizados por dificultades en interacción social, comunicación verbal y no verbal y comportamientos repetitivos. Entre 50–70% de pacientes TEA presentan epilepsia y expresión disminuida de genes de subunidades de receptores GABA_A (GABRA) en cerebro ha sido asociada con TEA. Objetivo: evaluar la asociación de polimorfismos de un sólo nucleótido (SNPs) en genes de subunidades GABRA y TEA (DSM-IV) en 162 pacientes y 166 controles. Métodos: se estudiaron 47 SNP en 6 genes: $\alpha 1$, $\alpha 4$, $\beta 1$, $\beta 3$, δ y $\gamma 2$ por secuenciación capilar. Resultados: diferencias significativas ($p < 0,01$) en frecuencias alélicas y genotípicas: gen GABRA4 rs1912960 (G: OR=0,64 IC=95% 0,46–0,88; C: OR=1,56 IC=95% 1,13–2,16; G/G: OR=0,56 IC=95% 0,36–0,87 y G/C–C/C: OR=1,79 IC=95% 1,15–2,8) y rs17599416 (A: OR=0,65 IC=95% 0,45–0,94; G: OR=1,54 IC=95% 1,06–2,23). GABRB1 rs3114084 (C: OR=0,61 IC=95% 0,40–0,93; T: OR=1,65 IC=95% 1,08–2,51). Interacciones génicas en asociación con TEA (método MDR): GABRA4 presente en todos los modelos y el mejor: GABRA4–GABRB3–GABRD. Se observó redundancia entre $\alpha 4$ – $\beta 3$ y este *cluster* tendría efecto sinérgico con δ , sugiriendo epistasis. Conclusión: GABRA4 se asociaría con TEA independiente o combinado con GABRB3–GABRD. Diferentes subunidades se unen formando un receptor funcional y pequeños cambios alterarían la señalización GABAérgica, siendo un potencial mecanismo que sustenta la comorbilidad TEA–epilepsia, conduciendo a alteraciones en conectividad y desequilibrio entre la excitación e inhibición cerebral.

GME 10

USO DE LA TÉCNICA DE INTERCAMBIO ENTRE CROMÁTIDAS HERMANAS (ICH) EN LA EVALUACIÓN DE AFECCIONES PREMALIGNAS Y EN LA EXPOSICIÓN A MUTÁGENOS AMBIENTALES

Rivillas Y.M.^{1,2,3}, C. Duque^{1,2}, V. Ospina^{1,2}, J.B. Lopez^{1,2,3,4}. ¹Semillero de Genética y Biotecnología. ²Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín ³Grupo Biotecnología Animal. ⁴Profesor Asociado Escuela de Biociencias, Colombia. Email: ymrivillasp@unal.edu.co

El intercambio entre Cromátidas Hermanas (ICH) es un método de evaluación genotóxica que permite detectar daños totales en el genoma ocasionados por algún agente mutagénico. Estudios han determinado que bajo condiciones normales puede presentarse con baja frecuencia por lo que es importante contar siempre con un control respecto al organismo de estudio. Con el objeto de determinar el número básico de ICH y su correlación en el diagnóstico de enfermedades premalignas se analizó una población control conformada por 11 personas sanas, representadas por seis mujeres y cinco hombres entre los 20 y 25 años. Posteriormente se confrontó el valor promedio obtenido con el de pacientes diagnosticados con trastornos genéticos relacionados con reparación del ADN; adicionalmente se comparó con personas que tienen estilos de vida poco saludables para relacionar la influencia de este con la predisposición a enfermedades. La prueba se realizó en linfocitos de sangre periférica estimulados con fitohemaglutinina los cuales estuvieron en presencia de BrdU durante dos ciclos, para la revelación de las mitosis se usa tinción diferencial y el promedio de ICH obtenido se evaluó analizando 30 mitosis de segundo ciclo. Los resultados muestran valores significativos entre el control y los distintos tipos de afecciones con falla en la reparación, además se detecta un incremento de ICH en personas expuestas a mutágenos ambientales. Se concluye la gran utilidad del ICH para evaluar predisposición a enfermedades malignas y sensibilidad a agentes mutagénicos.

GME 11

FRECUENCIA DE PORTADORES DE ENFERMEDAD DE GAUCHER EN JUDÍOS ASHKENAZI EN URUGUAY

Feder S.F.¹, R.G.Gueçaimburú Rosario², V. Raggio^{1,2}.
¹Genodiagnosis.²Departamento de Genética, Facultad de Medicina, UDELAR, Uruguay.
Email: vraggio@yahoo.com

La enfermedad de Gaucher, deficiencia de glucocerebrosidasa, es un trastorno hereditario, de herencia autosómica recesiva, que afecta a 1/50,000-100,000 personas, siendo la enfermedad lisosomal más frecuente. La población más propensa de resultar afectada son los judíos oriundos de Europa Central y Oriental (ashquenazi). En estos, la frecuencia de portadores (heterocigotos) se estima en 1/18 y de afectados en 1/855 para la forma tipo 1. Por lo tanto, se trata de una de las enfermedades genéticas más frecuentes en esta población. El objetivo fue determinar la frecuencia de portadores heterocigotos para las 7 mutaciones más frecuentes del gen *GBA* (84InsG; V394L; IVS2+1G>A; N370S; L444P; R496H; RecTL) en individuos uruguayos de ascendencia judía ashkenazi. Se analizaron 263 individuos. Las frecuencias de portadores encontradas son: global (cualquiera de las siete mutaciones): 18 (6,8%). Para mutaciones específicas: N370S: 15 (5,7%), R496H: 2 (0,8%), 84InsG: 1 (0,4%). No se encontraron portadores de las demás mutaciones analizadas. La frecuencia relativa de las tres mutaciones encontradas entre los portadores es: N370S: 83%, R496H: 11%, 84InsG: 6%. Analizando por el número de cromosomas de probada o altamente probable ascendencia ashkenazi (n= 487) la frecuencia alélica sería de 0,037 para cualquiera de las siete mutaciones y de 0,030 para la N370S. Encontramos, como en las demás poblaciones de ascendencia judío ashkenazi, una frecuencia alta (del orden de 7%) de portadores de mutaciones de *GBA*, siendo la variante N370S la de mayor frecuencia.

GME 12

AN UNUSUAL CAUSE OF PRADER-WILLI SYNDROME: 46, XY, ROB (13;15)(Q10;Q10) AND UPD

Alarcón P.^{1,2}, R. Pardo^{1,2}. ¹Sección Genética Hospital Clínico Universidad de Chile.²Facultad de Medicina Universidad de Chile, Chile.
Email: pabloalarconarias@gmail.com

Patient, five months old. Non consanguineous parents. Birth: with severe hypotonia, squint, long face and hypopigmented skin. Karyotype reveals: 46, XY, rob (13;15)(q10;q10) MS-MLPA: No deletions. No duplications. Methylation Test: Altered Imprinting in promotor of gen SNRPN, compatible with PWS. This case is an unusual cause of PWS. Previous reports and studies shows a risk of 0.65% to UPD in robertsoniantranslocated parents to have a son with UPD. The karyotypes of his parents and the UPD test of Chromosome are being completed.

GME 13

TECNOLOGÍA DE EXOMAS COMPLETOS DE CALIDAD DIAGNÓSTICA PERMITE DETERMINAR VARIANTE ASOCIADO A ENFERMEDAD DE MENIERE EN UNA FAMILIA AFECTADA

Madeira M.F.^{1,4}, G. Méjico^{1,4}, S. Carmona², M.F. Gosso^{1,4}, S. Revale^{3,4}, B. Brun^{3,4}, M. Vázquez^{3,4}, F.F. Fay^{1,4}. ¹Cibic S.A., Rosario, Santa Fe. ²Fundación San Lucas para las Neurociencias, Rosario, Santa Fe, Argentina. ³Indear, Rosario, Santa Fe, Argentina. ⁴Heritas.
Email: mmadeira@cibic.com.ar

La Enfermedad de Meniere (EM) es una patología poco frecuente de evolución crónica e irreversible del oído interno caracterizado por disfunción coclear y vestibular, acompañada de pérdida auditiva fluctuante, vértigo y tinnitus, estos síntomas pueden alternarse entre períodos libre de síntomas, permaneciendo en remisión por largos periodos de tiempo. La mayoría de los casos de EM son esporádicos, pero se han reportado la existencia de casos familiares. Mediante el análisis de exoma completo (WES, kit *Nextera Rapid Capture Exome v1.2* Illumina, IlluminaHiSeq 1500 *sequencingsystem*) se identificó una variante en heterocigosis en el gen *GJB2* (p.M34T). Mutaciones en *GJB2* producen alteraciones asociadas a pérdidas de su función, dando como resultado un espectro de manifestaciones que incluyen desde pérdida leve y progresiva de la función auditiva, pérdida auditiva fluctuante, vértigo, tinnitus y sordera. Estudios previos indican que la proteína mutante (p.M34T) es sintetizada y transportada a la membrana celular normalmente, acoplándose en forma ineficiente al canal de unión tipo Gap; resultando en una reducción en la conductancia (11% en comparación con la proteína salvaje). Estudios *in vitro* demuestran la existencia de dominancia negativa por parte de p.M34T en la formación de canales de unión tipo Gap cuando es co-expresada con la proteína salvaje. Mutaciones *GJB2* constituyen las mutaciones más frecuentemente asociadas a sordera no-sindrómica, siendo mayoritariamente de naturaleza autosómica recesiva, sin embargo esta mutación ha sido asociada en heterocigosis a sordera no-sindrómica.

GME 14

IDENTIFICACIÓN DEL HAPLOGRUPO MITOCONDRIAL Y SU ASOCIACIÓN CON EL CÁNCER DE MAMA EN PACIENTES MEXICANAS

Pérez-Muñoz A.A.^{1,2}, R.M. Ordoñez², C. Moctezuma³, N. García-Hernández², M.L. Muñoz¹. ¹Departamento en Genética y Biología Molecular. CINVESTAV. ²Laboratorio de Genómica y Proteómica, UIMGH, CMN, SXXI, IMSS. ³Hospital de Ginecología y Obstetricia Número 3, CMN La Raza, IMSS, México.
Email: aperezm@cinvestav.mx lmunoz@cinvestav.mx

Evidencia creciente muestra que el haplogrupo mitocondrial (Hg) puede actuar como factor de riesgo y/o protección en diversos tipos de cáncer. En cáncer de mama (CM) se sabe que los haplogrupos HgK, HgN y HgI incrementan el riesgo a desarrollarlo en población europea e hindú, mientras que HgU actúa como factor de protección en población euro-americana. Sin embargo, para la población mexicana se desconoce la asociación que puede tener el Hg con el CM. Por ello nosotros nos dimos a la tarea de identificar el Hg de 152 muestras diagnosticadas con CM y 176 muestras control, para determinar su asociación al CM. Se observó que el Hg amerindio HgA es el más frecuente en ambos grupos con un 41% en los controles y 61% en las pacientes; HgB representó 26% de las muestras control y 10% en los pacientes; HgC se identificó en 18% de los controles y 13% de los pacientes con CM; y el HgD se identificó en 2% y 3% del grupo control y pacientes respectivamente; también se identificaron HgL (origen africano), HgU, HgJ y HgG (origen europeo) en menor proporción. El análisis de riesgo realizado en SNPStats usando *Odds ratio* (OR) sugiere que el HgB podría ser un factor de protección para el desarrollo de CM en la población mexicana al obtener un OR=0,20 (p=0,0004); el HgA muestra una tendencia como factor de riesgo con un OR=2,56 (p= 0,0005), sin embargo, el intervalo de confianza es muy amplio (1,49-4,14). Por lo que sugerimos que HgB podría actuar como factor de protección en la población mexicana, aunque, será necesario aumentar el número de muestras para confirmar dicha asociación.

GME 15

ESTUDIOS CROMOSÓMICOS PRENATALES Y SU RELACIÓN CON FACTORES DE RIESGO

Ospina V.^{1,2}, C. Duque^{1,2}, Y.M. Rivillas^{1,2,4}, J.B. López^{1,2,3,4}, J.R. Gómez⁵. ¹Semillero Genética y Biotecnología. ²Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín. ³Profesor Asociado Escuela de Biociencias. ⁴Grupo de Biotecnología Animal. ⁵Laboratorio IGEIN, Clínica las Vegas, Medellín, Colombia.
Email: vospinas@unal.edu.co

En la detección de cromosopatías prenatal se usan un conjunto de técnicas que permiten valorar el crecimiento y desarrollo normal del feto antes de su nacimiento. En la actualidad existen diversos métodos diagnósticos como la ecografía fetal y las técnicas moleculares, pero el cariotipo sigue siendo la evaluación definitiva para la detección de alteraciones cromosómicas. En el presente estudio, se evaluaron 850 casos de pacientes durante los años 1993 y 2009, remitidos con indicaciones de riesgo tales como edad materna avanzada, hallazgos ultra-sonográficos, triple marcador positivo, historia familiar y personal positiva para aneuploidías, abortos espontáneos, parejas con translocaciones balanceadas, entre otros. Los cultivos celulares de líquido amniótico se realizaron en amnioMax, incubados a 37°C, 5% de CO₂ y humedad de 98% durante seis a 12 días, los extendidos cromosómicos fueron teñidos con bandas R-replicativas mediante el uso de BrdU. Los resultados muestran que 16,47% de los casos muestran cromosopatías, siendo la más frecuente la trisomía 21 (3,76%) seguida de la monosomía X (3,41%), la trisomía 18 (3,24%) y la trisomía 13 (3,24%), entre otras. En cuanto a indicadores de cromosopatías, la mayor frecuencia (77,86%) se observa en las indicaciones ecográficas. Además, 70% de las cromosopatías observadas se detectó en madres menores de 35 años. Es de anotar la baja correlación entre el triple marcador y las cromosopatías vistas. Se muestra la importancia de los estudios cromosómicos prenatal como método definitivo para definir anomalías cromosómicas.

GME 16

DETECCIÓN Y ANÁLISIS DE LAS DELECCIONES EN EL DNA MITOCONDRIAL DE PACIENTES CON SÍNDROME DE KEARNS SAYRE

Saldaña Martínez A.¹, J.F. Montiel Sosa², M.L. Muñoz Moreno¹. ¹Departamento de Genética y Biología Molecular, CINVESTAV Zacatenco, Ciudad de México. ²UIM, FES Cuautitlán-UNAM, C. Izcalli, Edo.de México.
Email: asaldana@cinvestav.mx

El síndrome de KearnsSayre (KSS) es una mitocondriopatía asociada a deleciones del genoma mitocondrial (mtDNA). La longitud y posición de la deleción es diferente en cada paciente, aunque se ha descrito una deleción común (4.969pb) que no todos los pacientes la presentan. Hay tres clases de deleciones: las de clase I se encuentran flanqueadas por repetidos directos perfectos (60% de los casos); clase II cuando los repetidos son imperfectos (30%); clase III donde no hay repetidos (10%). En este trabajo se estudiaron tres pacientes mexicanos con diagnóstico clínico de KSS. Se determinó la presencia de una deleción en cada uno de ellos por PCR larga del mtDNA (16.569 kb). Su localización se mapeó con enzimas de restricción obteniendo un fragmento cuya secuenciación permitió determinar los nucleótidos donde inicia y finaliza la deleción. Uno de los pacientes presenta la deleción común flanqueada por un repetido perfecto de 13 nucleótidos (clase I), otro presenta un repetido directo perfecto de tres nucleótidos y uno imperfecto de cuatro nucleótidos (clase I/II) y el tercer paciente no presenta repetidos (clase III). Para investigar si el haplogrupo mitocondrial influye como factor de riesgo en esta enfermedad, se determinó el haplogrupo mediante secuenciación de la región control del mtDNA, encontrando que los pacientes presentan los haplogrupos C1b14, C1d y B2k. Dependiendo de la población es la frecuencia de los haplogrupos en México por lo que se determinará su frecuencia en las poblaciones a las pertenecen estos haplogrupos para determinar su relevancia en los pacientes con KSS.

GME 17

PROGRAMA GENYCO: ESTRATEGIAS PARA EL DIAGNÓSTICO PRECOZ Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN URUGUAY

Dell'Oca N.^{1,2}, X. Reyes¹, A. Ressler¹, G. Fernandez¹, F. Machado³, P. Lopez^{1,4}, Z. Zelarayan¹, M. Stoll¹. ¹Programa GENYCO, Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. ²Departamento de Genética, Facultad de Medicina, UDELAR. ³Departamento de Cardiología Médica Uruguaya, Corporación de Asistencia Médica, Montevideo, Uruguay. ⁴Departamento de Laboratorio Clínico, Facultad de Medicina, UDELAR, Uruguay.
Email: ndellocaru@gmail.com

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el Uruguay. Para reducir la carga evitable por enfermedades cardiovasculares se creó el programa GENYCO. El objetivo de GENYCO es implementar la identificación precoz, diagnóstico molecular, seguimiento y tratamiento de pacientes con Hipercolesterolemia Familiar (HF) y otras dislipemias aterogénicas. Los pacientes con sospecha clínica de HF llegan a la Unidad de Coordinación Clínica (UCC) desde policlínicas de referencia instaladas en instituciones sanitarias del país. La UCC selecciona los pacientes que ingresan al diagnóstico molecular. Estamos implementando la notificación obligatoria desde el laboratorio filtrando perfiles lipídicos según cifras de LDLc y triglicéridos. El diagnóstico molecular se realiza actualmente mediante la búsqueda de mutaciones en LDLR, APOB, PCSK9, LDLRAP1, APOE, STAP1 y *screening* de polimorfismos para HF poligénica por secuenciación NGS. Diagnosticamos 52 Casos Índices (CI) con mutaciones en genes LDLR y APOB y 4 CI con HF poligénica. Encontramos 34 mutaciones en LDLR incluida una gran deleción de los exones 4 a 6. La mutación más frecuente es c.-135C>G en el promotor. Después del *screening* en cascada en 184 familiares diagnosticamos 109 individuos positivos. Analizamos 18.570 perfiles lipídicos, la frecuencia global de pacientes identificados desde el laboratorio fue de 1/360, cercana a la prevalencia reportada de HF de 1/250-500. La estrategia propuesta por GENYCO es muy efectiva y convirtió a Uruguay en referente regional en el diagnóstico de HF.

GME 18

DETECCIÓN DE MUTACIONES RESPONSABLES DE SÍNDROME DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO EN FAMILIAS URUGUAYAS

Esperon P.^{1,2}, F. Neffa¹, C. Acevedo¹, G. Santander¹, N. Artagaveytia^{1,3}, M. Sapone¹, C. Vergara¹, F. Carusso¹, G. Ardao¹, M. Menini¹, C. Azambuja⁴, L. Repetto⁴, A. Torres⁴, J. Marquez⁴, A. Della Valle^{1,4}. ¹Grupo Colaborativo Uruguayo. ²Facultad de Química. ³Facultad de Medicina. ⁴Genia Montevideo, Uruguay.
Email: pesperon@fq.edu.uy

Las mutaciones causales de cáncer de mama hereditario se encuentran principalmente en los genes BRCA1 y 2, si bien cambios en otros genes también permiten explicar ese tipo de cáncer. Un grupo de familias de alto riesgo fue reclutado por el Grupo Colaborativo Uruguayo (GCU) dedicado a la investigación de afecciones oncológicas hereditarias entre agosto de 2014 y mayo de 2016. De esas familias, 166 probandos fueron seleccionados condicionado al cumplimiento de los siguientes requisitos: ser catalogados como de "alto riesgo" según las Guías del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) 2014; poseer consentimiento informado firmado; análisis del famiograma; muestra de ADN a partir de sangre venosa periférica o saliva; diagnóstico previo de cáncer de mama u ovario. Las muestras se analizaron mediante NGS al principio del estudio, y más recientemente por paneles. En todos los casos negativos se realizó un MLPA. Se encontraron 32 mutaciones patogénicas (1%): 11 en el gen BRCA1, 17 en BRCA2, dos en TP53 (1 mosaico), una BARD1, 1 CHEK2 y 17 variantes de significado incierto (VUS). Se concluye que en el período analizado, hemos encontrado que 87,5% se puede explicar por mutaciones en BRCA 1 y 2, aunque la incorporación de paneles ha permitido encontrar mutaciones en otros genes, además de un número mayor de VUS. A pesar de las mejoras tecnológicas el número de familias sin diagnóstico molecular continúa siendo alto (81%). Es prioritario contar con criterios de selección más específicos.

GME 19

SÍNDROME DE FOXG1: PRIMER CASO DIAGNOSTICADO EN ARGENTINA USANDO TECNOLOGÍA DE EXOMAS COMPLETOS

Gosso M.F.^{1,4}, I. Canonero², G. Méjico^{1,4}, S. Revale^{3,4}, B. Brun^{3,4}, F.F. Fay^{1,4}, M. Vázquez^{3,4}. ¹Cibic S.A., Rosario, Santa Fe, Argentina. ²Centro Médico Diagnus. Córdoba, Argentina. ³Indear, Rosario, Santa Fe, Argentina. ⁴Heritas.
Email: mfgosso@cibic.com.ar

En la actualidad, el estudio de exoma completo (WES) permite el estudio simultáneo de numerosos genes candidatos, agilizando el diagnóstico molecular de enfermedades poco frecuentes. Paciente varón de dos años y nueve meses, primer hijo de pareja no consanguínea, ambos padres sanos de 38 años de edad, embarazo obtenido por fertilización *in vitro*. Ausencia de antecedentes patológicos en la familia, presentando al examen físico: microcefalia postnatal, retraso madurativo severo, hipotonía generalizada, risa permanente sin sentido, convulsiones afebriles, ausencia de lenguaje, movimientos estereotipados y repetitivos, dientes muy separados. Estudios genéticos previamente realizados todos con resultado normal: cariotipo, FISH, MLPA y metilación para Síndrome de Angelman, secuenciación para genes *MECP2* y *UBE3A*. Estudios CGH *array* también con resultados normales. Mediante WES (*kit Nextera Rapid Capture Exome v1.2* (Illumina), IlluminaHiSeq 1500 *sequencingsystem*) con diseño en trío (progenitores, probanda) se identificó una variante *de-novo* en heterocigosis en el gen *FOXG1* (Forkhead Box G1). *FOXG1* codifica para un factor de transcripción con actividad represora la cual es esencial durante el desarrollo del cerebro y su subdivisión regional. La variación identificada en el paciente ha sido previamente reportada como patogénica, y corresponde a la inserción de una G en la posición 453-454, que genera a su vez un corrimiento de marco de lectura que involucra la desaparición de todos los dominios que naturalmente presenta la proteína, esenciales para el cumplimiento normal de sus funciones.

GME 20

POLIMORFISMOS EN GENES DE ADIPONECTINA, LEPTINA, RECEPTOR DE LA LEPTINA Y FTO, EN INDIVIDUOS CON SÍNDROME METABÓLICO DEL ESTADO DE SINALOA, MÉXICO

Luque Ortega F.¹, S.P. Díaz², I. Osuna², V. Picos¹, G. Valdés¹, M.C. Martínez³, A. Cárdenas¹, E. Arámbula Meraz¹. ¹Laboratorio de Genética y Biología Molecular, Universidad Autónoma de Sinaloa. ²Unidad de Investigaciones en Salud Pública Dra. Kaethe Willms. ³Laboratorio de Genotoxicología, Universidad de Occidente, México.
Email: eliakymarambula@hotmail.com

El Síndrome Metabólico (SM) es un grupo de trastornos que conducen a enfermedad progresiva con alto riesgo de desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular. Los indicadores del SM son: obesidad abdominal, hipertensión, intolerancia a la glucosa y dislipidemia. Diversas investigaciones proveen evidencias de que polimorfismos genéticos en *AdipoQ*, *LEP*, *LEPR* y *FTO* han sido fuertemente asociados con obesidad; indicador del SM y factor predisponente para el desarrollo de los otros factores de riesgo. Se analizaron 328 individuos originarios del estado de Sinaloa. La obesidad presentó asociación significativa con hiperglicemia ($p=0,008$), dislipidemia general, por HDL-c bajos y triglicéridos altos ($p=0,000$) y con hipertensión ($p=0,000$). La hiperglicemia se asoció con hipertensión sistólica y diastólica ($p<0,005$), dislipidemia ($p=0,001$), dislipidemia por HDL-c bajo ($p=0,010$) y por triglicéridos altos ($p=0,001$). El SM mostró prevalencia de 31,4% donde la mayoría de los individuos se desconoce como portador. En el análisis de las variantes genéticas *rs2241766 c.45 T>G*, *rs1501299 c.276 G>T* en *AdipoQ*, *rs2167270 +19 G>A* en *LEP*, *rs1137101 Gln223Arg A>G* en *LEPR* y *rs9939609 T>A*, *rs17817449 T>A* y *rs1421085 T>G* en *FTO* con SM no mostraron asociación significativa con SM ni con sus indicadores ($p>0,05$), sólo los genotipos AA ($p=0,019$) en +19 G>A y el alelo A ($p=0,005$) se asociaron con hiperglicemia.

GME 21

SEIS AÑOS DE EXPERIENCIA EN GENÉTICA REPRODUCTIVA

Boidi B.M.^{1,2}, A. Tapie^{1,2}, V. Raggio^{1,2}, L. Roche¹, A. Bianchi².

¹Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Montevideo. ²Unidad de Medicina Prenatal, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.
Email: mariaboidi@gmail.com

El asesoramiento genético preconcepcional y prenatal es parte esencial de la salud reproductiva. Aquí se presenta la experiencia y la estadística de seis años (2010-2015) de la unidad clínica para pacientes de genética prenatal, desarrollado en el marco de un plan institucional para mejorar los servicios de diagnóstico prenatal en la Salud Pública. Fueron atendidos 1.408 pacientes, con edades comprendidas entre los 14 y los 47 años, derivados de clínicas obstétricas de todo el sistema de salud público del país. La primera causa de derivación fue la detección por ecografía de anomalías estructurales en el feto (31,96%). La segunda fue la edad materna avanzada (27,56%); seguida por la detección por parte del obstetra de una historia familiar de enfermedades genéticas o malformaciones congénitas en mujeres embarazadas (21,59%). Otras causas fueron: Asesoramiento preconcepcional (8,8%), exposición a teratógenos (3,6%), historia familiar de cromosopatías (2,84%), abortos reiterados (1,56%) y el cribado del primer trimestre alterado (1,7%). A partir de estas cifras se puede extrapolar algunas conclusiones: a) la detección de embarazos de riesgo por ecografía es adecuada; b) el asesoramiento por edad materna avanzada y la evaluación previa a la concepción ha mejorado, ha aumentado la preocupación por la exposición prenatal a teratógenos; c) la detección de parejas con antecedentes familiares positivos es alto, lo que constituye un reconocimiento del riesgo; y d) El uso de la detección no invasiva del primer trimestre en el sistema de salud pública es menor de lo deseado.

GME 22

ANOMALÍA ESTRUCTURAL 9P EN NIÑA CON DISGENESIA GONADAL XY

Aravena T.^{1,2,3}, L. Schlack², P. Lacourt^{2,3}, V. Daher¹, L. Tobella¹, S. Salazar¹, C. Sanhueza¹. ¹Hospital Clínico de la Universidad de Chile. ²Hospital Dr. Sótero del Río. ³Clínica INDISA, Chile.
Email: terearav@gmail.com

Los trastornos del desarrollo sexual (TDS) 46,XY son condiciones genéticamente heterogéneas. MicroarrayCGH ha permitido identificar nuevos reordenamientos genómicos en pacientes con TDS, incluyendo anomalías en 9p. Presentamos una paciente de sexo femenino de 7 años derivada a genética desde neurología por discapacidad intelectual, trastorno de conducta y dismorfias menores. Su cariograma mostró un sexo XY, con presencia de dos líneas celulares, una con un material adicional en 9q24 y otra con una deleción en el mismo punto (cariotipo: 46,XY,add(9)(p24)/46,XY,del(9)(p24)). En la ecografía pelviana había presencia de útero prepuberal y sospecha de bandeletas ováricas. Por el riesgo descrito de gonadoblastoma, en acuerdo con los padres, se realizó gonadectomía, cuya biopsia confirmó bandeletas ováricas sin presencia de folículos. El cariotipo de los padres fue normal. El síndrome de deleción 9p presenta características clínicas observadas en nuestra paciente. La deleción 9p24 de esta paciente, incluye a los genes DMRT1, 2 y 3, que tienen un rol en la determinación y diferenciación sexual. La duplicación se asocia a discapacidad intelectual y talla baja. Este caso destaca el rol de los genes autosómicos en la determinación del sexo y muestra la importancia de la evaluación y estudio por genética de todo paciente con discapacidad intelectual, con énfasis en las implicancias en su seguimiento y manejo.

GME 23

DIAGNÓSTICO GENÉTICO EN CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO, GENES BRCA 1 Y 2: VARIANTES DETECTADAS EN UNA POBLACIÓN DE ARGENTINA

Redal M.A.^{1,4}, R. Dourisboure¹, L. Novo², G. Pérez³, V. Ferreiro⁵, F. Cantarella⁵, G. Marsango⁴, L. Bruno². ¹Centro de Diagnóstico Molecular, CDM S.A.²Instituto Alexander Fleming.³Gammalab. Grupo Gamma SA.⁴Servicios en Medicina Genómica. ⁵Laboratorio de Genética Molecular, Genos S.A. Buenos Aires, Argentina. Email: marianared@hotmail.com

El cáncer de mama (CM) es la neoplasia más frecuente en mujeres. Aproximadamente del 5 al 10% de los CM son debido a alteraciones en BRCA1 y 2, genes supresores tumorales involucrados en la reparación del ADN por recombinación homóloga. El objetivo del trabajo fue reportar variantes detectadas en BRCA1 y 2 en una población de Argentina de pacientes. Se estudiaron entre 2014/16, 321 pacientes (4 varones) con CM y/o criterios clínicos de sospecha de alto riesgo de CM. A partir de sangre se purificó ADN, se cuantificó por PCR-RT y secuenció por NGS-Ion Torrent, con *pool* de *primers* validado por la *Ion Ampliseq Community*. Los datos se analizaron mediante los *plug-in* disponibles en el Torrent Suite. Las variantes detectadas se confirmaron con el sistema ABI3730XL. La interpretación clínica de las variantes se realizó consultando las bases de datos de referencia Internacionales. Las variantes se clasificaron como: 1= No Patogénica, 2= Probablemente No Patogénica, 3= Variante de Significado Incierto, 4= Probablemente Patogénica y 5= Patogénica. Finalmente, se confeccionó una base de datos. Se detectaron un total de 4.173 variantes: 2.081 en BRCA1 y 2.092 en BRCA2. Variantes no patogénicas: 2.066 y 2.074, Patogénicas 6 y 7, de significado incierto (VUS) 7 y 8, y no reportadas 2 y 3, respectivamente. Las VUS y no reportadas fueron sometidas a predictores bioinformáticos. Detectamos una incidencia de mutaciones similar a la reportada y además, permite crea un perfil genético del CM en nuestra población, hallando variantes no descriptas.

GME 24

O ENSINO DA GENÉTICA MÉDICA NO BRASIL E A POLÍTICA DE DOENÇAS RARAS. DA RESIDÊNCIA MÉDICA AO DIA DAS DOENÇAS RARAS

Pimenta G.B.M.², B.G.O.R. Camargo², M.M. Capri², S.Q. Mazuelos², L.Z. Santos², R.A. Fock¹, C.E.F. Andrade¹. ¹Ambulatório de Genética Médica do Hospital Santa Marcelina.²Faculdade de Medicina Santa Marcelina, FASM, Brazil. Email: carloseugenio3o@gmail.com

A Genética é uma especialidade negligenciada na educação e política pública. Apesar do primeiro programa de residência no Brasil ser de 1977, somente em 2014 que se instaura uma política em Genética com a Portaria 199 que “institui a política nacional de atenção integral às pessoas com Doenças Raras (DR)”. O Dia das Doenças Raras (DDR) é um evento internacional promovido desde 2008 para a conscientização da importância das DR. No Brasil o DDR ocorre desde 2010. Em 2016 ocorreram no Brasil 18 eventos. O Ambulatório de Genética Médica do Hospital Santa Marcelina (HSM) em parceria com a Associação Paulista de Mucopolissacaridose – Doenças Raras realizou o 1º Simpósio de DR do HSM. O objetivo do trabalho é mostrar como a comemoração do DDR é uma ferramenta no ensino das DR. O Simpósio tratou dos temas: Introdução as DR, Malformações Congênitas, Retardo Mental e Doenças Metabólicas. Investigação, Tratamento, Atendimento Multiprofissional e Associação de Portadores. Resultados: Contou com 102 participantes das áreas de biologia, enfermagem, farmácia, fisioterapia, fonoaudiologia, psicologia, serviço social, nutrição, genética e pediatria. Os profissionais trabalhavam com acompanhante comunitário, reabilitação, triagem neonatal, ambulatório de especialidades, hospitais de média complexidade, saúde da criança, associação de pais e indústria farmacêutica. O evento foi bem avaliado sendo que 100% gostaram do conteúdo e dos conferencistas e 88% referiram que atendeu as suas expectativas. O DDR deveria ser mais utilizado como ferramenta de ensino das DR e genética.

GME 25

HALLAZGOS POR CITOMETRÍA DE FLUJO Y CITOGÉNÉTICA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA AGUDA, REMITIDOS A DINÁMICA IPS 2013-2015

López J.B.^{1,2,3,4}, J.A. Becerra^{1,2}, J. Rendón⁴, J.A. Carmona⁴, D. Lozano⁴, V. Ramírez⁴, S. Rave⁴, L.A. González⁴. ¹Grupo Biotecnología Animal. ²Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, Sede Medellín. ³Profesor Asociado Escuela de Biociencias. ⁴Grupo de Investigación Hematopatología Genética, Dinámica IPS, Colombia.
Email: jblopez@unal.edu.co

El cáncer es una afección multicausal que a nivel mundial se está convirtiendo en un problema creciente de salud pública. Para el 2012, las leucemias en Colombia mostraron una frecuencia de 11,7 casos por cada 100.000 habitantes. De otra parte, en las últimas décadas en países desarrollados, ha profundizado en la etiología de la afección, lo que ha permitido elaborar bases de datos que han favorecido el manejo del paciente en estos países aun cuando podría ser diferente para países latinoamericanos. En este estudio se propuso como objetivo describir los perfiles inmunofenotípicos y caracterización citogenética de pacientes con leucemias agudas diagnosticados en la Institución Dinámica IPS en el período 2013-2015; mediante citometría de flujo usando tecnología de EuroFlow y citogenética convencional con bandeado R-replicativo. Se evaluaron 55 pacientes con leucemias agudas, clasificadas como: 35 LMA, 18 LLA-B y 2 LLA-T. El perfil inmunofenotípico encontrado es muy parecido al reportado por la OMS; 2008, mientras que las alteraciones citogenéticas observadas en el 17% de las muestras analizadas mostraron reportes no sólo diferente sino nuevos para la literatura. Lo anterior demuestra la gran heterogeneidad en esta enfermedad y la necesidad de construir bases de datos propias que permitan establecer protocolos propios para el diagnóstico, tratamiento, pronóstico y seguimiento de estos pacientes en países Latinoamericanos. Además se pone de manifiesto la importancia en el uso combinado de las diferentes herramientas técnicas para lograr un diagnóstico preciso.

GME 26

ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE TRES ISOFORMAS DEL GEN BIRC5 EN TEJIDO MAMARIO FEMENINO CON Y SIN CÁNCER DE MAMA EN SINALOA, MÉXICO

Martínez Camberos A.^{1,2}, N. García Magallanes², G. Castro¹, F. Luque Ortega¹, M.L. Torres¹, V. Picos¹, M.C. Martínez³, F. Bergez Hernández^{1,2}, E. Arámbula Meraz¹. ¹Laboratorio de Genética y Biología Molecular, Universidad Autónoma de Sinaloa. ²Laboratorio de Biomedicina Molecular, Universidad Politécnica de Sinaloa. ³Laboratorio de Genotoxicología, Universidad de Occidente, México.
Email: paolamcamberos@gmail.com

El cáncer de mama (CM) es una enfermedad de los conductos y lóbulos mamarios donde existen células anormales en descontrol proliferativo y con capacidad invasiva. Existen 3 isoformas del gen BIRC5: survivina-WT, survivina-2B y survivina- Δ Ex3 que participan en vías de proliferación tumoral y se asocian con características clínico-patológicas en CM. Al analizar los niveles de expresión de las tres isoformas del gen BIRC5 en 43 muestras (CM=29 pacientes) utilizando qPCR dúplex para la cuantificación relativa de los niveles de mRNA, se observó una tendencia a padecer la enfermedad en pacientes nulíparas ($p=0,059$) y una fuerte asociación de estas últimas ($p=0,003$), así como la práctica de la lactancia materna ($p=0,005$) con el tipo de CM. Los niveles de expresión de survivina-WT se correlacionaron con los de survivina-2B ($p<0,000$), así como con el desarrollo de CM ($p=0,05$). Los niveles de expresión de survivina-2B se asociaron con la edad de inicio de la menarca ($p=0,03$), número de gestas ($p=0,009$), lactancia materna ($p=0,009$) y menopausia ($p=0,02$); además asociación con características clínico-patológicas como el estado del receptor de estrógeno ($p=0,03$) y tendencias de asociación con las etapas clínicas ($p=0,059$); postulándose como marcador de buen pronóstico. Survivina- Δ Ex3 mostró una tendencia de asociación con el estado del receptor de estrógenos ($p=0,057$), la cual, de confirmarse en estudios posteriores podría significar un marcador de mal pronóstico en el CM.

GME 27

MUTACIONES DEL GEN APC EN PEDIATRÍA: REPORTE DE DOS CASOS

Montes C.^{1,2}, F. Pabletich¹, V. Petri³, A. Berretta⁴, C. Martín⁵, N. Rossi^{1,2}. ¹División Genética Médica, Hospital de Niños de Córdoba, Argentina. ²Sección Genética Médica, Hospital Raúl Ferreyra, Córdoba, Argentina. ³Servicio de Gastroenterología, Hospital de Niños de Córdoba, Argentina. ⁴Servicio de Oncohematología, Hospital de Niños de Córdoba, Argentina. ⁵Servicio de Oncohematología, Hospital Raúl Ferreyra, Córdoba, Argentina.
Email: ceciliamontes69@hotmail.com

La poliposis adenomatosa familiar (FAP), afecta a 1/10.000 o 20.000 personas y representa el 1% de los cánceres de colon, con una penetrancia del 100%. Mutaciones en el gen APC se han identificado en el 90% de los pacientes con FAP y en el 10% de los hepatoblastomas esporádicos de la infancia. Reportamos dos pacientes pediátricos con FAP. Varón 1: 11 años, proctorragia por poliposis colónica. Único hijo de pareja no consanguínea, padre fallecido de 29 años por cáncer de colon y tumor desmóide de mandíbula, la abuela paterna y cuatro tíos paternos de ambos sexos con FAP. El padre de la abuela paterna falleció de hepatoblastoma. Secuenciación del gen APC: mutación heterocigota c.4183_4184insA en el exón 15. Varón 2: 14 años, antecedente de hepatoblastoma a los 20 meses de edad. Videocolonoscopia: cientos de pólipos del recto hasta el ciego. Padres no consanguíneos, madre con diagnóstico reciente de cáncer de recto a los 40 años y FAP. Una hermana sana. No se destacan antecedentes de cáncer de colon en la familia materna. Secuenciación del gen APC: mutación heterocigota c.2557G>T en el exón 15. Los estudios moleculares permitieron hacer diagnóstico etiológico y evidenciar familiares en riesgo. La mutación del varón 1 es novel a nuestro conocimiento, no descrita en la base de datos InSIGHT. Ambos pacientes tienen mutaciones que producen un codón de *stop* prematuro. Se plantea la importancia de videocolonoscopia diagnóstica en los progenitores de niños con hepatoblastoma y se destaca importancia de secuenciar APC en hepatoblastoma esporádico.

GME 28

CLINICAL AND MOLECULAR VARIABILITY IN 1P36 DELETION SYNDROME: FOUR NEW CASES FROM ARGENTINA

Solari A.¹, L. Espeche¹, S. Menazzi¹, S. Rozental¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, Buenos Aires, Argentina.
Email: smenazzi@gmail.com

1p36 deletion syndrome is the most frequent subtelomeric anomaly, with an estimated incidence of 1:5,000 to 1:10,000 alive newborns. This entity is characterized by facial dysmorphism, variable intellectual disability, hypotonia and, occasionally, cardiac, renal, ocular and neurological anomalies. The diagnosis depends on molecular cytogenetics techniques, such as MLPA or FISH, and aCGH allows for the molecular characterization of the unbalance. We describe four new cases of 1p36 syndrome diagnosed in our institution. Karyotype analysis with G-banding and/or FISH, MLPA (P036, P070 and P064 kits) and, in some cases, aCGH (Agilent ISCA v2, 8x60K) was performed. The patients were referred to us because of intellectual disability and facial dysmorphism. After a normal karyotype, MLPA for subtelomeric rearrangements revealed a 1p36 deletion in three cases, and the other patient was studied by aCGH after normal MLPA results. In one of the former, aCGH was performed since the phenotype was slightly less characteristic of 1p36 syndrome as usual. One of the patients with the typical deletion had asplenia as a distinctive feature. In all cases, the result was confirmed with P064 MLPA. Even though in three of the patients the clinical features were characteristic of the syndrome (a case with normal MLPA was diagnosed by aCGH), in one case aCGH was deemed necessary because of an attenuated phenotype. These findings imply that 1p36 deletion is an heterogeneous disorder, both in clinical manifestations and the size of the deletion, and genotype-phenotype correlation is sometimes difficult.

GME 29

FENOTIPO DE LACTANTE CON TRISOMÍA 8 EN LÍNEA PURA CON SOBREVIDA DE SEIS MESES

Gil A.¹, I. Navarro¹, M. Costa¹, P. Almazan¹, E. Barbaro¹, S. Avila¹.
¹Servicio de Genética, Hospital Provincial Neuquén, Argentina.
Email: ana_luo607@hotmail.com

La trisomía 8 no mosaico es extremadamente poco frecuente. Se encuentra en el 0,1% de los abortos espontáneos siendo la trisomía más frecuente del grupo C descrita en los mismos. En nacidos vivos hay menos de diez casos reportados con estudio de más de un tejido. El objetivo de esta presentación es reportar el caso de una niña con trisomía 8 en línea pura con supervivencia de seis meses. Caso clínico: Es la segunda hija de una mujer de 23 años de edad. Nace a las 37 semanas con 2,560 g, PC 34 cm, talla 47 cm. Presenta hipertelorismo, puente nasal ancho, displasia auricular izquierda, pulgares largos de implantación proximal, clinodactilia de los dedos bilaterales, pies en equinovaro con talón proclive, pliegues plantares verticales profundos. Las neuroimágenes muestran agenesia de cuerpo calloso, ductus, CIA, CIV subaórtica con HTP y válvula aórtica bicúspide. El estudio citogenético de linfocitos de sangre periférica mostró en 50 células la presencia de trisomía 8 en línea pura en coincidencia con el estudio con FISH a partir de 50 células de la mucosa yugal. Presenta evolución tórpida con episodios de desaturación por lo que a los tres meses de vida se realiza cierre del ductus. Sobrevive hasta los seis meses de vida con detención del crecimiento y escaso contacto visual. Se concluye que el estudio citogenético es una herramienta esencial al momento de establecer la causa de anomalías congénitas aún con fenotipo poco específico. El reporte de casos de anomalías poco frecuentes es esencial a la hora de definir la utilidad de realizar estudios o tratamientos invasivos.

GME 30

ANOMALÍAS SUBMICROSCÓPICAS Y EPIGENÉTICAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE SEIS SÍNDROMES CON RETRASO MENTAL DIAGNOSTICADAS POR MLPA

Guevara-Fujita M.L.¹, F.P. Huaman-Dianderas¹, M. Dueñas-Roque², R. Yábar Yábar², M. Soria³, A. Protzel Pinedo², R. Fujita¹.
¹Centro de Genética y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú. ²Centro de Genética y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú. ³Hospital Nacional Guillermo Almenara EsSalud, Lima, Perú.
Email: mguevarag@usmp.pe

El retraso mental (RM), tiene causas muy heterogéneas por anomalías cromosómicas del sistema nervioso central, factores ambientales, prematuridad, enfermedades metabólicas o por síndromes reconocibles. Varios casos de síndromes reconocibles presuntivos, requieren de citogenética o pruebas moleculares para definir el diagnóstico. En Perú la mayor parte de estos diagnósticos no pueden ser corroborados por falta de la prueba molecular en laboratorios locales. La técnica MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification-MRC-Holland*) identifica mutaciones causadas por deleciones submicroscópicas o anomalías en la metilación. El objetivo del trabajo fue usar el MLPA (con sondas *Ad hoc* de seis enfermedades) para comprobar el diagnóstico presuntivo de síndromes asociados a RM en 72 pacientes de los Servicios de Genética de dos hospitales del Seguro Social (EsSalud Perú). Se analizó el DNA de 72 pacientes aplicando el MLPA de acuerdo al diagnóstico clínico presuntivo, y luego de la separación de electroforesis capilar, se analizaron los datos mediante el programa Coffalyser (MRC Holland). Los resultados muestran que un 40% de los casos presuntivos fueron confirmados por microdeleciones y anomalías de metilación (12 con Síndrome de Williams, siete con Di George, seis con Prader Willi, dos con X-frágil, uno con Angelman y uno con WARG). Este trabajo indica que el MLPA es una alternativa útil para la confirmación de alteraciones submicroscópicas o epigenéticas que pueden causar RM. Actualmente estamos extendiendo los análisis con éxito en algunos casos de RM idiopático.

GME 31

FRECUENCIA DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN LAS PÉRDIDAS GESTACIONALES REGISTRADAS EN EL HOSPITAL FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ (MADRID, ESPAÑA), 2013-2015

Gómez Villa J.J.¹, F. Blanco Kelly^{2,3}, M. Rodríguez de Alba², R. Cardero Merlo², F. Infantes Barbero², C. Ayuso^{2,3}. ¹Estudiante de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia. Rotación externa en el Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España. ²Departamento de Genética, IIS-Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD), Madrid, España. ³Centro de Investigación Biomédica en Red, Enfermedades Raras (CIBERER), ISCIII, Madrid, España. Email: jorkgovi@hotmail.com

Las pérdidas gestacionales (PG) son una complicación trágica y difícil en medicina. La causa más frecuente, principalmente en el 1º trimestre, son las alteraciones cromosómicas (AltCr). El estudio citogenético juega un papel clave en el diagnóstico etiológico y en el pronóstico de futuros embarazos. El objetivo fue el estudio observacional transversal de PGs recibidas en el Departamento de Genética del IIS-Fundación Jiménez Díaz (10/10/2013 al 10/10/2015). Como materiales y métodos: 200 PG incluidas en el estudio: cariotipo, FISH, aCGH y QFPCR. 36 excluidas por ser tejido materno o molar. Como resultados: Edad materna (N=164): 34,8±4,6 años, Edad gestacional (N=164): 13,7±7 semanas, Mujeres <35 años N=70 (42,7%). 8% (13/164) presentaron AltCr: trisomía 4,3%, monosomía 1,8%, poliploidía 0,6%, 1 caso 47, XYY y 1 duplicación 16q. Mujeres ≥35 años N=94. 23,2% (38/164) presentaron AltCr: trisomía 27%, monosomía 0,6%, poliploidía 2,4%, alteración estructural 1,8%, 1 duplicación 9q. Distribución por trimestre (tr): 1º trimestre: 111 (67,7%), 29,3% con AltCr (trisomía 20,1%, monosomía 2,4%, poliploidías 3%, alteración estructural 1,8% y otros 1,8%). 2º trimestre: 43 (26%): 1,2% con AltCr (trisomía). 10 en 3º trimestre (1 trisomía). Total= 51 (31,1%, 51/164). Trisomías 21,9% (N=36). Trisomías más prevalentes: cr 21 (25%), 22 (16,6%) y 16 (16,6%). Se concluye que 31,1% de las PG se presentaron AltCr. El mayor porcentaje de AltCr se dio en ≥35 (≥35 vs. <35: p=0,002) y en 1º trimestre (1º tr vs. 2º y 3º tr: p<10⁻⁵). Las AltCr más frecuentes fueron las trisomías del cr 21 (Síndrome Down), 22 y 16 (57,6% del total de trisomías).

GME 32

EVALUACIÓN CLÍNICA Y NEUROFISIOLÓGICA DE MUJERES DE UNA FAMILIA CON ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH LIGADA AL X (CMTX1)

Tamagnini F.¹, R.D. Carrero Valenzuela², O.E. Iguzquiza³.

¹Orientación Genética, Departamento Biomédico, Facultad de Medicina, UNT. ²Orientación Genética, Departamento Biomédico, Facultad de Medicina, UNT. ³Orientación Neurología, Departamento de Clínica Médica, Facultad de Medicina, UNT, Tucumán, Argentina.

Email: roque.carrero@gmail.com

En una familia con CMTX1, la genealogía reveló múltiples varones y una mujer afectados, aparentando recesividad. El objetivo fue buscar compromiso en heterocigosis mediante evaluación especializada. Previo consentimiento, ocho mujeres genealógicamente indemnes de genotipo *GJB1* conocido fueron agrupadas según edad, interrogadas y examinadas neurofísica y neurofisiológicamente. De las cuatro menores –todas heterocigotas– la mayor mostró arreflexia aquiliana bilateral; la segunda, atrofia bilateral –interóseos, tenar y gemelos–, hiporreflexia izquierda, hipoestesia gemelar derecha, compromiso central de vías auditivas, desmielinización bilateral –nervios mediano (M) y cubital (C)– y compromiso axonal-ciático poplíteo externo (CPE) derecho; la tercera, síntomas que no se logró objetivar, y la más joven, pie cavo, atrofia interósea, debilidad en manos y pies, hiporreflexia uni o bilateral, afectación central de vías auditivas y compromiso mixto de ambos CPE y del M y C derechos. De las cuatro mayores, dos heterocigotas asintomáticas evidenciaron atrofia bilateral interósea, hipotenar y/o tenar, y debilidad manual; hiporreflexia e hipoestesia en miembros inferiores, o hiperreflexia, y compromiso bilateral auditivo periférico, desmielinizante óptico, y axonal/desmielinizante de los CPE y M. Una homocigota no mutante registró PEA anormales, y la otra compromiso bilateral axonal o mixto de los CPE. Se concluye que en esta familia CMTX1 es un rasgo dominante que en heterocigosis aumentaría su penetrancia con la edad y presentaría expresividad leve a moderada.

GME 33

CORRELACIÓN CARIOTIPO-FENOTIPO EN TRES PACIENTES CON TRISOMÍA 9P

Furforo L.^{1,2}, G. Ercoli², M. Rittler¹. ¹Sección Genética Médica, Hospital Materno Infantil "Ramón Sardá", Buenos Aires, Argentina. ²Centro Nacional de Genética Médica "Dr. Eduardo E. Castilla", Buenos Aires, Argentina.
Email: gabrielercoli312@hotmail.com

La trisomía 9p (T9p), parcial o completa, es una de las anomalías cromosómicas estructurales más frecuentes. Si bien existe variabilidad fenotípica que depende de la región cromosómica involucrada, se puede reconocer un fenotipo clínico de síndrome de T9p. Los objetivos fueron comunicar los hallazgos clínicos y citogenéticos de tres pacientes con T9p y establecer una correlación entre la clínica y el cariotipo, comparándolos con la bibliografía. Casos: Paciente 1 (A1): recién nacido, con hendiduras palpebrales descendentes (HPD), nariz de base ancha, comisuras bucales descendentes, micrognatia y manos con clinodactilia y braquimesofalangia severa bilateral del quinto dedo. Paciente 2: tío materno de A1 (C2), de 25 años, con discapacidad intelectual (DI), dismorfias faciales e idénticas anomalías de manos. Paciente 3: joven de 19 años con DI, HPD, hipoplasia mediofacial, dismorfias y manos con iguales anomalías que los pacientes 1 y 2. Estudios citogenéticos: pacientes 1 y 2 (A1 y C2): 46, XY, der(12) t(9;12)(p11;p13.3)mat; C1:46, XX, t(9;12)(p11;p13.3)mat; G1:46, XX,t(9;12)(p11;p13.3); B1, F1 y C2: normales. Paciente 3: 47, XY,+der(9)(p10 pter).ish der(9)(wcp+)dn; B1 y C1: normales. Existe en la bibliografía un caso de T9p con idéntico RC, mismas anomalías de manos y una malformación de Dandy Walker que los autores consideraron propia de este RC. Nuestros pacientes no la presentaban, lo cual podría excluir dicha asociación. Otro caso presentaba idénticas anomalías de manos y duplicación p22-p24. Estas anomalías de manos, eventualmente podrían ser características de la T9p y se relacionarían con la región p22-p24 del cromosoma 9.

GME 34

ASESORAMIENTO GENÉTICO VERSUS DESEO DE PATERNIDAD: ANÁLISIS DE CASO

Stetson I.¹, M.C. Mayer¹, S.E. Dos Santos¹, C. Insaurralde¹, A. Delgado¹, H. Cozzi¹, M.I. Echevarría¹. ¹Hospital Materno Neonatal, Parque de la Salud, Posadas, Misiones, Argentina.
Email: airyns@hotmail.com

El asesoramiento genético de padres que han tenido un hijo con displasia esquelética y manifiestan su voluntad procreativa, plantea un desafío que puede ser enfocado desde la Bioética. Historia familiar de enfermedad genética displasia esquelética (DISQ) tanatofórica (DT), con feto que obitó por insuficiencia respiratoria. El padre del propósito fue asesorado por médico genetista del Hospital Pediátrico Garrahan de Buenos Aires. Con nueva pareja tuvo una hija normal y en 2015 acuden a nuestra consulta genética con un embarazo buscado, con diagnóstico ecográfico de DISQ. Los consultantes refieren conocer los riesgos genéticos recurrentes: 2 %, mostrándose angustiados. La DT es una entidad nosológica grave, mortal, susceptible de ser diagnosticada prenatalmente, caracterizada por micromelia, macrocefalia, tórax angosto. Clasificada en tipo 1 (DT1) y 2 (DT2), según la forma del fémur y del cráneo. Con una incidencia estimada 1/50.000 y 1/20.000 nacimientos, respectivamente. El embarazo en cuestión culmina con: RNT, 37 semanas, fenotipo (DT1) que obitó al nacer. El equipo concluye la necesidad de replantear los alcances del asesoramiento genético frente a la voluntad procreativa y el significado de la libre decisión de los papás debidamente informados de los riesgos de recurrencia. Las decisiones diagnósticas, pronósticas, terapéuticas y de orientación procreativa requieren obviamente una intervención interdisciplinaria y el enfoque desde la perspectiva bioética que permita una mejor comprensión de las variables involucradas y la contención psíquica y emocional de la pareja.

GME 35

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE NIÑOS ARGENTINOS CON SÍNDROME DE NOONAN Y OTROS SÍNDROMES NEURO-CARDIO-FACIO-CUTÁNEOS RELACIONADOS

Chinton J.¹, M.S. Medrano¹, L.P. Gravina¹, L. García De Rosa¹, H.V. Araoz¹, A. Moresco¹, A. Gomez¹, M.G. Obregon¹. ¹Servicio de Genética, Hospital de Pediatría Garrahan, Buenos Aires, Argentina.
Email: pablogravina97@gmail.com

El síndrome de Noonan (SN) es un trastorno autosómico dominante que se caracteriza por una amplia variabilidad fenotípica y comparte algunas características clínicas con otros síndromes como Leopard (SL), Cardiofaciocutáneo (CFC) y Costello (SC). Estos síndromes neuro-cardio-facio-cutáneos o Rasopatías están causados por mutaciones en genes de la vía RAS-MAPK. En SN, la mayoría de las mutaciones se encuentra en los genes *PTPN11* (50%) y *SOS1* (10-20%). El SL presenta mayoritariamente mutaciones en *PTPN11*. El gen *BRAF* está principalmente asociado a CFC. Objetivo: Determinar la frecuencia de mutaciones en los genes *PTPN11*, *SOS1* y *BRAF* en niños con sospecha clínica de SN y otras entidades relacionadas (SL y CFC). Materiales y Métodos: Se estudiaron 71 pacientes con sospecha de Rasopatías (61 SN, ocho CFC y dos SL). Se realizó secuenciación por Sanger de los exones 2, 3, 4, 7, 8, 12 y 13 del gen *PTPN11*, el exón 10 del gen *SOS1* y el exón 6 del gen *BRAF*. Resultados: En pacientes con sospecha de SN se detectaron mutaciones en *PTPN11* en 37/61 (ocho casos familiares y 29 casos de *novos*) y en *SOS1* en siete de los 24 *PTPN11* negativos (tres casos familiares y cuatro de *novos*). Los dos pacientes con SL presentaron mutación en *PTPN11*. De los ocho pacientes con CFC, cinco presentaron mutaciones en el gen *BRAF*. Conclusiones: La tasa de detección de mutaciones para SN fue de 72,2% (60,7% en *PTPN11* y 11,5% en *SOS1*), algo mayor a lo descrito en la literatura. En un futuro, el análisis simultáneo de todos los genes de la vía RAS-MAPK mediante NGS permitirá identificar otras variantes patogénicas en nuestros pacientes.

GME 36

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE SNPs EN microRNAs Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA FAMILIAR EN POBLACIÓN CHILENA

De Mayo T.¹, S. Morales², F. Gullpi³, J.M. Reyes⁴, T. Bravo⁵, L. Jara⁶. ¹Universidad del Desarrollo. ²Universidad Andrés Bello. ³Universidad de Chile. ⁴Clínica Las Condes. ⁵Corporación Nacional del Cáncer (CONAC). ⁶Universidad de Chile, Chile.
Email: ljara@med.uchile.cl

La predisposición genética es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama (CM). Recientemente se ha propuesto a las variantes (SNPs) en miRNAs como posibles factores de riesgo. En el presente estudio se analizó: a) asociación entre los SNPs rs3746444 (pre-miRNA 499); rs12975333 (pre-miRNA 125a); rs6505162 (pre-miRNA 423); y b) búsqueda de nuevos SNPs en miRNAs que cargan los genes BRCA. El SNP rs3746444 no se asoció con riesgo para CM familiar, el rs12975333 resultó monomórfico para la variante silvestre y el rs6505162 se asoció con aumento del riesgo para CM, por lo cual se está realizando estudio funcional del efecto de este miRNA sobre la viabilidad, apoptosis y migración. Para la búsqueda de nuevos SNPs se analizó por secuenciación de Sanger los pre-miRNAs 146a, 16-1 y 17. Se han identificado 2 SNPs, rs2910164 (miRNA 146a) y el rs374971256 (miRNA 17). El SNP rs2910164 corresponde a un SNP ya descrito en diferentes poblaciones, respecto del cual no se ha realizado estudio funcional. Respecto del SNP rs374971256 corresponde a un SNP no descrito y se está realizando análisis *in silico* para determinar si altera el procesamiento del pre-miRNA.

GME 37

CONSENSO DE LA RAMA DE GENÉTICA DE LA SOCIEDAD CHILENA DE PEDIATRÍA SOBRE LAS ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE MAL PRONÓSTICO VITAL (ACMPV)

Rosa Pardo V.^{1,2,3}, M. Aracena^{4,5,6}, T. Aravena^{1,3,7}, F. Cortés⁸, V. Faúndes⁹, C. Passalacqua¹⁰, C. Cares¹¹, P. Sanz¹², C. Mellado^{3,5}, S. Castillo^{1,13}. ¹Sección Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile. ²Unidad de Neonatología, Hospital Clínico Universidad de Chile. ³Unidad de Genética, Hospital "Dr. Sótero del Río". ⁴Unidad de Genética, Hospital "Dr. Luis Calvo Mackenna". ⁵Unidad de Genética y Enfermedades Metabólicas, División de Pediatría, Pontificia Universidad Católica de Chile. ⁶Clínica Santa María. ⁷Clínica Indisa. ⁸Centro de Enfermedades Raras, Clínica Las Condes. ⁹Laboratorio de Genética y Enfermedades Metabólicas, INTA, Universidad de Chile, Chile. Email: roanpavar@yahoo.com

La Rama de Genética de la Sociedad Chilena de Pediatría, en relación al proyecto de ley que regula la despenalización de la interrupción voluntaria del embarazo en el Congreso de la República, fue consultada para definir cuáles anomalías congénitas (AC) letales podrían ser consideradas en este proyecto de ley. Expertos en genética clínica se centraron en la revisión sistemática de la literatura y discusión entre pares para elevar un consenso. Se acordó emplear el término "anomalía congénita de mal pronóstico vital" (ACMPV) en vez de "incompatible con la vida extrauterina", pues existen excepciones descritas de sobrevividas más prolongadas en varias de ellas. Se evaluaron 10 AC. Para catalogarlas como ACMPV se consideraron: sobrevivida postnatal, existencia de tratamientos y evolución posterior, e historia natural sin intervenciones. Se concluye que las ACMPV a considerar serían: anencefalia, hipoplasia pulmonar severa, feto acardio, ectopia cordis cervical, triploidía no mosaico, complejo "limbbodywall", anomalía "bodystalk", trisomía 13 no mosaico, trisomía 18 no mosaico y agenesia renal bilateral. Se enfatiza que para ejecutar esta ley, el sistema de salud debe asegurarle a toda mujer gestante, el acceso a todas las herramientas necesarias para efectuar el diagnóstico de ACMPV.

GME 38

MARCADORES EPIGENÉTICOS EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 1: EXPRESIÓN DE micro RNAs EN CÉLULAS MONONUCLEARES PERIFÉRICAS (CMPs) Y SU RELACIÓN CON APOPTOSIS E

Camacho P.^{1,2}, D. García- Díaz², E. Codner², V. Arroyo Jossue², F. Pérez Bravo². ¹Hospital Carlos Andrade Marín. ²Universidad de Chile, Chile. Email: pattydc189@yahoo.com

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la progresiva destrucción de las células β , mediada por la interacción entre linfocitos T y citoquinas como: TNF- α . Dentro de la patogenia de la DM1 se ha establecido su posible relación con los microRNAs (miRNAs). En este trabajo se analizó la expresión de miR-155, miR-146a (asociados con inflamación) miR-15a y miR-16 (asociados con apoptosis) en células mononucleares periféricas CMPs de 25 pacientes con DM1 y 25 sujetos controles mediante uso de sondas Taqman. Las CMPs fueron tratadas con distintas concentraciones de glucosa (Basal, 11mM y 25 mM) y/o con un estímulo inflamatorio de TNF- α (10ng). El análisis de los resultados evidenció un aumento en la expresión de miR-155, miR-15a y miR-16 y disminución del nivel de expresión de miR-146a. Este cambio en el nivel de expresión observado en miR-155, miR-146a estaría relacionado con la regulación de un componente inflamatorio presente en las CMPs de pacientes con DM1 mientras que miR-15a y miR-16 podrían estar relacionados con la alteración de la apoptosis en CMPs de pacientes con DM1. Finalmente mostramos que en la apoptosis observada en CMPs de muestras provenientes de pacientes con T1D existe una baja viabilidad de nivel de apoptosis temprana comparada con la de los sujetos controles ($p < 0,03$). La relación entre apoptosis y microRNAs (15a y 16) fue positiva en la condición basal sin TNF- α prueba de Spearman: $r = 0,91$, $p < 0,022$).

GME 39

UTILIDAD DE LA HIBRIDACIÓN GENÓMICA COMPARATIVA (CGH) COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA EN PACIENTES CON RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO / RETRASO MENTAL (RGD/RM) Y MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y/O DISMORFIAS

Tapié A.¹, R. Guecaimburú¹, M. Boidi¹, V. Raggio¹, L. Roche¹.

¹Sección Clínica, Departamento de Genética, Facultad de Medicina, UDELAR, Montevideo, Uruguay.

Email: aletapie@hotmail.com

La Hibridación Genómica Comparativa (*array* CGH) es una técnica de citogenética molecular que ha demostrado ser útil para el diagnóstico etiológico en pacientes que presentan retraso del desarrollo/retardo mental y dismorfias o malformaciones congénitas. Presentamos los primeros pacientes estudiados por aCGH en la Sección Clínica del Departamento de Genética de la Facultad de Medicina, seleccionados por cumplir con dichos criterios diagnósticos y estudio citogenético convencional normal. Del total de 28 CGH informadas, 17 (60,7%) presentaron resultados con alteraciones y 11 de ellas fueron normales. Con respecto a las alteradas, en cuatro de ellas se trató de variantes de significado incierto, por lo que aún están en estudio, y 13 fueron variantes catalogadas como patogénicas o probablemente patogénicas. De estas últimas, en dos pacientes se llegó al diagnóstico de Síndrome de Wolf-Hirschhorn (del 4p16.3) y en un paciente se diagnosticó Síndrome de Jacobsen (del 11q 24.1q25). En otro, se hizo el diagnóstico de un síndrome de microdelección previamente descrito en la literatura: Síndrome de Microdelección 16p13.11. Destacamos el caso de una paciente con clínica de asociación VACTERL que presentó en la CGH una microdelección 16q24 que contiene el *cluster* de genes FOXF1, recientemente descritos como asociados a dicho fenotipo. A pesar de la serie pequeña de pacientes, resaltamos el alto rendimiento de la CGH como técnica diagnóstica, cuando esta es solicitada con criterios diagnósticos bien establecidos.

GME 40

DETECCIÓN DE MUTACIONES CAUSANTES DE DISTROFIAS MUSCULARES DE DUCHENNE-BECKER EN HOSPITALES NACIONALES DE REFERENCIA EN PERÚ

Huaman Dianderas F.P.¹, M.L. Guevara-Fujita¹, M. Trubnikova², J. Gallardo², R.M. Dueñas³, A. Protzel Pinedo³, R. Yábar Yábar³, M. Cornejo Olivares⁴, C. Castañeda Barbosa⁵, J. Toro⁶, A. Zevallos Morales¹, R. Fujita¹. ¹Centro de Genética y Biología Molecular, Facultad de Medicina, Universidad de San Martín de Porres, Lima, Perú. ²Instituto de Salud del Niño, Lima, Perú. ³Hospital Nacional Edgardo Rebagliati - EsSalud, Lima, Perú. ⁴Instituto de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología, Lima, Perú. ⁵Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lia, Perú. ⁶Hospital Nacional Guillermo Almenara - EsSalud, Lima, Perú.

Email: rfujitaa@usmp.pe

Las mutaciones del gen DMD (con 79 exones) causan distrofia muscular de Duchene (DMD) y Becker (DMB): deleciones de exones (~65%), duplicaciones (~10%) y mutaciones puntuales (~25%). En Perú se enviaban las muestras a otros países para el diagnóstico molecular y esto no es accesible para la mayoría de pacientes. Nuestro objetivo fue implementar localmente una plataforma para el análisis gratuito de mutaciones en DMD-DMB para un diagnóstico genético certero y oportuno. Se usó secuencialmente el análisis MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification-mixes* P034 y P035, MRC-Holland) con electroforesis capilar y luego secuenciación NGS (*next generation sequencing-Targeted Inherited Diseases Panel Thermo Scientific* realizado en MacroGen, Corea) y corroborados por secuenciación Sanger. Los médicos tratantes (genetistas, neurólogos y pediatras) enviaron muestras de pacientes cuyos análisis clínicos, tisulares y/o bioquímicos daban resultados presuntivos para de DMD/DMB. Se analizaron 78 pacientes y se encontraron 31 deleciones, seis duplicaciones detectados por MLPA. De los 43 pacientes restantes, por razones presupuestales se seleccionaron 26 luego de un segundo tamizaje (clínica, edad < 10 años, ambulación) para estudio NGS. Veinte presentaban mutaciones patológicas (14 sin sentido, cuatro deleciones y dos sitios de empalme 3'), de las cuales siete mutaciones son nuevas. En conclusión, hemos implementado la primera plataforma local de diagnóstico molecular en Perú, que ha permitido dar diagnóstico molecular a pacientes con diagnóstico clínico presuntivo de DMD-DMB (63 de 78 pacientes, 80%).

GME 41

ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD DEL CARIOTIPO MOLECULAR (CMA) EN PACIENTES CON ANOMALÍAS DEL DESARROLLO

Espinoza K.¹, C. Vargas², A. Domínguez², C. Vial¹, M.L. Guzmán³, B. Cabieses¹, G. Repetto^{1,3}, M. Espinoza², G. Lay-Son^{1,3}. ¹Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile. ²Departamento de Salud Pública, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile. ³Hospital Padre Hurtado, San Ramón, Santiago, Chile.
Email: genetica@udd.cl

Las anomalías del desarrollo (AD) desde la etapa fetal son una de las principales causas de morbilidad, discapacidad y mortalidad infantil. En países desarrollados para el estudio etiológico de este tipo de anomalías existe el uso rutinario de Cariotipo Molecular (CMA). Reconocer la etiología permite disminuir el impacto de la morbilidad y la discapacidad secundaria, realizar consejería y optimizar los escasos recursos existentes en salud. Los estudios genéticos y genómicos han mejorado su tasa diagnóstica por lo que su demanda ha aumentado, pero por su alto costo son de acceso limitado para los pacientes y sus familias, ya que no está asumido por el sistema de salud estatal ni privado. El objetivo fue realizar un análisis de costo efectividad de las estrategias diagnósticas considerando el cariotipo convencional (CC) y el CMA para el estudio de AD. Se utilizaron datos clínicos y recursos de pacientes del hospital Padre Hurtado, con una población de pacientes de dos años de edad con AD sin diagnóstico. Se evaluaron tres estrategias (E1: sólo CC; E2: CC luego CMA, y E3: sólo CMA). Los *outcomes* fueron expresados en Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALYs). Realizar sólo CC es la menos costosa, mientras que la estrategia de CC y luego CMA, es más costosa pero es la que más DALYs evita. Se concluye que CMA es más efectivo en términos de cuando se utiliza en pacientes que permanecen sin diagnóstico luego de un CC. Debido a que es una estrategia más costosa para el sistema de salud, debiera estar restringida al criterio clínico experto.

GME 42

ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE LOS GENES LEP Y ADIPOQ EN TEJIDO MAMARIO SANO Y EN LOS DISTINTOS ESTADIOS DE CÁNCER DE MAMA EN SINALOA, MÉXICO

Bergez Hernández F.^{1,2}, N. García Magallanes², F. Pedraza¹, F. Luque Ortega¹, M.L. Torres¹, V. Picos¹, M.C. Martínez³, A. Martínez Camberos^{1,2}, E. Arámbula Meraz¹. ¹Laboratorio de Genética y Biología Molecular, Universidad Autónoma de Sinaloa. ²Laboratorio de Biomedicina Molecular, Universidad Politécnica de Sinaloa. ³Laboratorio de Genotoxicología, Universidad de Occidente, México.
Email: bio102067@upsin.edu.mx

El cáncer de mama (CM) es una de las principales causas de mortalidad en población femenina en México. Se han propuesto como factores de riesgo asociados al CM femenino el sobrepeso, y factores genéticos como la expresión de los genes *LEP* y *ADIPOQ*. Al analizar la asociación de la expresión de los genes *LEP* y *ADIPOQ* en 67 muestras (CM=37) de estudio mediante RTq-PCR, se encontró que la edad media fue de 50,8 años, habiendo asociación directa entre la edad y el desarrollo del CM. Se encontró un elevado IMC con una media de 29,9 en ambos grupos, no siendo significativa su asociación con el CM. La menopausia fue estadísticamente significativa como factor de riesgo asociado a la enfermedad ($p=0,017$), así también el número de gestas ($p=0,032$) y de partos ($p=0,05$). De las 67 muestras recolectadas, la mayoría (56,72%) fue diagnosticada con CM, predominando en 84,21% el carcinoma ductal viéndose mayormente afectada la mama izquierda tanto para pacientes con CM como sin CM (67,69%). La mayor frecuencia de la enfermedad se encontró en la etapa III (60%) seguida de la etapa II (28,6%). Se observó evidencia significativa entre la sobre-expresión de *ADIPOQ* con el CM ($p=0,02$), mas no así entre los niveles de *LEP* con la enfermedad ($p=0,44$). Se observó asociación entre la sobre-expresión de *LEP* con el aumento del IMC ($p=0,04$) y una ligera tendencia de sub-expresión para *ADIPOQ* con el incremento del IMC ($p=0,09$).

GME 43

NIVELES DE HOMOCISTEÍNA EN PACIENTES CUBANOS CON ENFERMEDADES GENÉTICAS E INDIVIDUOS SANOS

Concepción A.¹, I. Camayd¹, L. Vento², Y. Fernández². ¹Centro Nacional de Genética Médica. ²Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez, La Habana, Cuba.
Email: alina@cngen.sld.cu

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido no esencial, que enlaza el ciclo de la metionina con el ciclo del folato. La Hcy se incrementa en enfermedades genéticas como la homocistinuria clásica (HC) y la homocistinuria combinada con aciduriametilmalónica (AM). La cuantificación de Hcy es incluida en los algoritmos para el diagnóstico diferencial y seguimiento de estos trastornos. En Cuba el diagnóstico de la HC se realiza por pruebas cualitativas, las cuales no tienen la sensibilidad para detectar los pequeños incrementos de Hcy en las AM combinadas. Nuestro laboratorio validó un método por HPLC que permite la cuantificación de este aminoácido. El objetivo fue evaluar los niveles de este aminoácido en pacientes con sospecha de homocistinuria clásica, con AM, e individuos sanos. La cuantificación de Hcy se realizó por HPLC en plasma y orina. Se aplicó en pacientes con sospecha de HC (siete), AM (cuatro) e individuos sanos (200). De los pacientes estudiados, uno sugirió una homocistinuria clásica. Dos pacientes con AM, mostraron niveles elevados de Hcy, indicando una AM combinada con homocistinuria. En uno de ellos, se observó un descenso en los niveles una vez comenzado el tratamiento. Las muestras restantes con AM mostraron niveles normales de Hcy. Los individuos sanos presentaron niveles normales según la edad y el sexo. Se concluye que la cuantificación de Hcy permitió realizar el diagnóstico y seguimiento de pacientes con enfermedades genéticas, así como evaluar el comportamiento de este aminoácido en individuos sanos.

GME 44

CATÁLOGO DE MUTACIONES EN FAMILIAS URUGUAYAS CON TUMORES DIGESTIVOS: ACTUALIZACIÓN 2016

Della Valle A.D.V.¹, P.E. Esperon¹, F.N. Neffa¹, M.S. Sapone¹, N.A. Artagaveytia¹, M.M. Menini¹, C.V. Vergara¹, G.A. Ardao¹. ¹Grupo Colaborativo Uruguayo.
Email: adrianadellav@gmail.com

El Grupo Colaborativo Uruguayo (GCU) es una asociación civil sin fines de lucro creada en 1996, que se dedica a la captación, registro, diagnóstico, seguimiento e investigación de familias con cáncer hereditario. El objetivo consiste en actualizar el catálogo de mutaciones en genes de susceptibilidad para cáncer digestivo hereditario en Uruguay. Del registro de 817 familias, 256 cumplen con los criterios clínicos propuestos por la NCCN 2014 (*National Comprehensive Cancer Network*) para familias de "Alto Riesgo" relacionadas a tumores gastrointestinales. Estas familias fueron clasificadas como: Amsterdam I-II, Bethesda, Peutz-Jeghers, Poliposis Adenomatosa Familiar, Poliposis Asociada al gen MYH y Poliposis Serrada. Se sometieron las muestras de ADN a diversas técnicas según la disponibilidad tecnológica del momento: SSCP, DGGE, Sanger, NGS y paneles. Se pudieron estudiar 76 propósitos, identificando 25 mutaciones deletéreas (33%), 13 para Lynch (cinco noveles), 12 para Poliposis (dos noveles) y 15 VUS en genes MLH1, MSH2, MSH6, PMS1, PMS2, POLD1, MUTYH y STK11. Con este trabajo se logró obtener una visión más amplia sobre el perfil mutacional en nuestra población de alto riesgo, encontrando un número discreto de mutaciones deletéreas acorde a los registros internacionales (33%). Se destaca la baja variedad en lo que respecta al gen MLH1 en los SL. El número de las VUS se ha incrementado al introducir el uso de paneles y las mismas se están analizando en el contexto de estudios de colaboración internacional.

GME 45

NEW MUTATION IN THE SHANK3 GENE IN PATIENT WITH AUTISM SPECTRUM DISORDER

Rosan D.B.A.¹, A.L. Bossolani-Martins², M.C. Francisquetti¹, S. Ezquina³, M.R. Passos-Bueno³, A.C. Fett-Conte⁴. ¹Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas - IBILCE/UNESP, São José do Rio Preto, SP, Brazil. ²Universidade Federal de Mato Grosso do Sul - UFMS Campus Paranaíba, Paranaíba, MS, Brazil. ³Universidade de São Paulo - USP/SP, São Paulo, SP, Brazil. ⁴Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP/FUNFARME, São José do Rio Preto, SP, Brazil.
Email: danterosan@gmail.com

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a severe neuropsychiatric disorders that affect the field of social communication and behavioral domain. The etiology is heterogeneous and complex, with a prevalence of 1-68. The number of candidate genes suspected in predisposition to ASD has increased significantly. Many of them are responsible for encoding proteins involved in the formation and function of synapses. Among the major genes is the *SHANK* family, which encode scaffolding proteins of the postsynaptic density of glutamatergic synapses. The *SHANK3* gene is located on 22q13.3 region, with 22 exons and is predominantly expressed in the cerebral cortex and cerebellum. This study aimed to investigate the presence of mutations in the exon 2 of *SHANK3* to evaluate a possible association with the behavioral phenotype. We sequenced 200 Brazilian individuals with idiopathic ASD and found a heterozygous single-base mutation of A/G that substituted aspartic acid for glycine at the position chr22:51113618 (Hg19). The alteration was found in a 21 years old male patient with diagnosis of autism without phenotypic changes. Gene banks like the 1000Genomes showed that this new mutation has not yet been described. Several mutation prediction softwares that predicts whether an amino acid substitution affects protein function, pointed to a damage and disease causing Variant of Unknown Significance (VUS). Genetic studies have demonstrated the strong association of mutations in *SHANK3* with susceptibility to autism, and further investigations should be carried out to clarify the causes of this disorder.

GME 46

PERFIL MOLECULAR DE UN MODELO DE PROGRESIÓN METASTÁTICA DE CÁNCER DE LENGUA

Pérez-Valencia J.A.^{1,2}, F. Prosdociami^{1,2}, I.R. da Costa², M. Agostini³, M. Furtado⁴, I. Cesari¹, F.D. Rumjanek¹. ¹Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular do Câncer, IBqMLM, CCS, UFRJ, Rio de Janeiro, Brasil. ²Laboratório Multidisciplinar Para Análise de Dados (LAMPADA), IBqMLM, CCS, UFRJ, Brasil. ³Faculdade de Odontologia, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil. ⁴Instituto Nacional do Câncer (INCA), Divisão de Genômica, Rio de Janeiro, Brasil.
Email: valencia@bioqmed.ufrj.br

El cáncer es caracterizado por modificaciones que afectan eventos celulares, culminando en neoplasias. El principal problema relacionado es la metástasis. El cáncer de lengua, asociado a los tipos de cabeza y cuello, es el sexto tipo más común, y se sabe que presenta tropismo por los linfonodos axilares. Entender los mecanismos moleculares que participan de ese proceso todavía es un desafío. Para abordar ese problema, realizamos el RNAseq de cinco líneas celulares que presentan capacidad progresiva de invasividad: carcinoma de lengua humano (SCC9), transformada -GFP- (ZsG) y tres generaciones metastáticas (LN1, LN2 e LN3). Encontramos cerca de 28.000 genes expresados en cada línea celular y, de ellos, 9.169 genes diferencialmente expresados entre SCC9 y ZsG; 11.597 entre ZsG y LN1; 5.011 entre LN1 y LN2 y 8.572 entre LN2 y LN3. Esos genes fueron usados para establecer un modelo construido en 11 *clusters* de expresión génica, los cuales fueron mapeados dentro de las vías KEGG. Basándonos en el artículo "Hallmarks of cancer" [Hannahan D. and Weinberg RA., Cell, 2011], clasificamos esas vías de acuerdo a las ocho características descritas y adicionamos otros tipos de cáncer y enfermedades crónicas. Para cada transición entre las células, buscamos el aporte de cada característica a la metástasis. Los perfiles de expresión sugieren que los procesos más relevantes son angiogénesis y evasión de la destrucción por el sistema inmune. Los menos relevantes son metabolismo energético y otros tipos de cáncer. Ese tipo de clasificación permite evaluar cualquier tipo de característica del cáncer en relación a otros procesos.

GME 47

EXOME SEQUENCING ANALYSIS IDENTIFY POSSIBLE CAUSAL MUTATION IN STARGARDT DISEASE

Pizzato B.¹, R. Rosati², N. Shiokawa³, M. Sato³, A. Boldt¹, R.C. Almeida¹. ¹Laboratório de Genética Molecular Humana, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil. ²Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe e Faculdades Pequeno Príncipe, Curitiba, Brasil. ³Clínica de Olhos, Curitiba, Brasil.
Email: biapizzato@gmail.com

Stargardt disease (STGD) is a hereditary eye disease characterized by juvenile macular dystrophy associated with changes in the retinal pigment epithelium, with an estimated frequency of 1 in 10,000 individuals in the Brazilian population. Most patients are homozygotes or compound heterozygotes for recessive mutations in the autosomal *ABCA4* gene. In order to find possible causal mutations in a Brazilian family with four sisters of non-affected, non-consanguineous parents, affected with STGD, we performed whole exome sequencing (WES) analysis in two affected sisters with more severe disease. We used Ampliseq technology for library preparation and IonProton platform for WES. Alignment and mapping was done by TMAP software. Further, we integrated variant annotations from ANNOVAR and IonReporter programs. We identified ~55,330 variants in both patients. To evaluate mutations in all candidate genes, we applied standard filtering steps (no variant in regulatory regions, no intergenic, synonymous variants, and with allele frequency higher than 1%). Only two variants in the *ABCA4* gene fulfilled filtering criteria, for which both patients were compound heterozygotes. Both variants are also possibly pathogenic. We will validate these results by Sanger sequencing in the two remaining affected sisters, as well as in non-affected relatives. Identification of new pathogenic gene variants through WES improves clinical and molecular diagnosis of STGD and may indicate new targets for gene therapy.

GME 48

SECUENCIACIÓN COMPLETA DEL GEN CFTR

Guggeri L.^{1,2}, L. Repetto¹, A. Torres¹, E. García¹, A. Carozzi², C. Azambuja¹, J.M. Marqués¹. ¹Laboratorio Genia Geo, Ruta 8 km 17500, Zonamérica, Biotec, oficina 12, Montevideo, Uruguay. ²Laboratorio Genia, Bulevar Artigas 922, Montevideo, Uruguay.
Email: guggeri@geniageo.com

El gen *CFTR* codifica para la proteína Reguladora de Conductancia de Transmembrana de Fibrosis Quística. Mutaciones en dicho gen son causantes de Fibrosis Quística (FQ) y otros desórdenes relacionados como la Ausencia Congénita de Vasos Deferentes (CAVD). Se han descrito más de 2.000 variantes en el gen *CFTR*. Existen distintos paneles que apuntan a determinar la presencia de las mutaciones más frecuentes. Sin embargo, el uso de estos paneles puede llevar a un diagnóstico no concluyente, cuando una o ambas mutaciones no están incluidas en el panel. Además, es inadecuado para estudiar casos de infertilidad masculina, ya que muchas veces al menos una de las mutaciones causantes permanece indeterminada. También puede generar inconvenientes en la determinación del estatus portador en parejas que quieren conocer sus opciones reproductivas. El laboratorio Genia ofrece la secuenciación completa del gen *CFTR* utilizando secuenciación masiva o NGS. Hasta el momento se han analizado más de 400 muestras. Entre los casos para diagnóstico, si se hubieran analizado solamente las 50 mutaciones más frecuentes, 85% tendría un resultado no concluyente (debido al mayor riesgo residual para casos negativos). Entre las mutaciones causantes de FQ detectadas, se destacan: p.Ala561Glu, p.Pro205Ser, p.Gln39X, y el alelo p.[His939Asp; p.His949Leu] ninguna de ellas se encuentra dentro de las 50 más frecuentes. Además se identificó una variante novel p.Val171Phe, posiblemente patogénica. Los resultados refuerzan la utilidad de la secuenciación completa del gen *CFTR* en los distintos escenarios planteados.

GME 49

ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN EL ESTADO DE RIO GRANDE DO SUL/BRASIL, 2004-2013

Luz G.S.L.¹, S.M.K. Karam¹, S.C.D. Dumith¹. ¹Universidade Federal do Rio Grande, Brasil.
Email: geisaluz@yahoo.com.br

Este estudio tuvo como objetivo analizar la historia de la serie de anomalías congénitas (AC) y las variables potencialmente asociadas en el Estado de Rio Grande do Sul (RS)/Brasil, en el período 2004–2013. Se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo realizado por el estudio de las AC y las variables sociodemográficas y de salud de las madres y los recién nacidos que residían en el RS. La recolección de datos se llevó a cabo por el Sistema de Nacidos Vivos/Brasil y analizó en el programa *Stata 11.1*. Se encontró que la tasa promedio general de AC fue de 9,2/1.000 casos. En cuanto a la frecuencia de los diferentes tipos de AC, se destacaron los defectos en el sistema músculo-esquelético (37,8%), pero con una creciente tendencia significativa estadísticamente la incidencia de malformaciones del sistema circulatorio ($p=0,001$) y descendente del labio leporino y fisura del paladar ($p=0,024$). En cuanto a la distribución de los casos de AC relacionados con las variables sociodemográficas de las madres, se obtuvo significativamente una tasa más alta en el grupo de edad de 40 a 49 años; mujeres separadas y solteras; color de piel negro y mulato; edad gestacional entre 22–31 semanas; embarazo doble; y hasta tres consultas prenatales. A partir de esto, uno puede desarrollar acciones de salud para las mujeres embarazadas de estos grupos de riesgo con el fin de crear oportunidades para la prevención y derivación adecuada de AC en el período perinatal.

GME 50

ANÁLISIS DE MUTACIONES DEL GEN MECP2 EN NIÑAS CON SÍNDROME DE RETT CLÁSICO Y ATÍPICO

Pastro L.¹, M. Boidi¹, A. Tapié¹, N. Pi-Denis¹, J. Armstrong², V. Raggio¹, L. Roche¹. ¹Departamento de Genética, Facultad de Medicina. ²Sección de Medicina Genética y Molecular del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, España.
Email: lpastro@fmed.edu.uy

El Síndrome de Rett (RTT; MIM#312750) clásico se observa en niñas, se caracteriza por desarrollo psicomotor aparentemente normal hasta los 6–18 meses de vida, seguido de un corto período de estancamiento del desarrollo, regresión rápida del lenguaje y motora. Entre otros signos neurológicos se observan movimientos estereotípicos sin propósito de las manos y microcefalia adquirida. La prevalencia se estima en 1:12.000, en 95% se encuentran mutaciones puntuales o deleciones del gen MECP2 (Xq28; MIM#300005), herencia ligada al X dominante. El RTT atípico se encuentra en individuos con discapacidad intelectual, y/o autismo y también puede ocurrir en varones. El objetivo del trabajo fue estudiar un grupo de niñas con formas clínicas típicas y atípicas de RTT referidas a la Policlínica de Genética Hospital de Niños del CHPR (de referencia). Participaron 12 niñas, se optimizaron los métodos de secuenciación de la región codificante (exones 1–4) y uniones intrón-exón del gen MECP2 y se complementó con estudio de microdeleciones/duplicaciones del gen MECP2 en los casos negativos. Los estudios se hicieron en Montevideo y Barcelona. Se encontraron mutaciones puntuales ya reportadas como patológicas en cuatro niñas, y algunos polimorfismos sin valor patológico. En algunos casos se estudiaron las madres de las niñas positivas. Se realizó asesoramiento genético a las familias. Se optimizó el estudio molecular y se contribuyó a consolidar un equipo multidisciplinario de genetistas clínicos y laboratorio de Biología Molecular en el Departamento de Genética de la Facultad de Medicina.