

GH

**GENÉTICA
HUMANA**



ANÁLISIS GENÉTICOS PRENATALES EN LA ARGENTINA. DIAGNÓSTICO PRENATAL NO INVASIVO E INTERRUPCIÓN LEGAL DEL EMBARAZO

Stutz B.¹, M.L. Ogas Castells². ¹Bioquímica, CABA, Argentina. ²ICT Milstein, CONICET, CABA, Argentina. barbi.stutzl@gmail.com

El diagnóstico de defectos congénitos comenzó con análisis por amniocentesis y biopsia de vellosidades coriónicas permitiendo el diagnóstico de anomalías cromosómicas en la semana 12 de gestación. Estas técnicas ponen en riesgo al feto y la madre por sus tasas de aborto y hemorragia. Recientemente surgieron pruebas de diagnóstico genético prenatal no invasivo (DPNI), como ADN fetal en sangre materna, que pueden realizarse a partir de la 9^a semana y permiten la determinación del sexo, detección de aneuploidías cromosómicas y sexuales y microdeleciones. Nos propusimos evaluar la oferta de estos ensayos en nuestro país. Se relevó información de laboratorios bioquímicos públicos y privados, encontrando 42 centros, mayormente ubicados en CABA, Córdoba y Santa Fe; ninguno de los centros públicos ofrece DPNI. En el marco del debate por la ley de interrupción legal del embarazo en Argentina, se prevé que esta práctica pueda realizarse hasta la semana 14 de gestación. En base a los resultados obtenidos, indagamos sobre la posibilidad de incorporar el DPNI al Programa Médico Obligatorio (PMO) y la oportunidad de una interrupción legal del embarazo, fundada en un diagnóstico que implique la incapacidad del feto de sobrevivir postparto o el peligro de la salud la persona gestante, entendiendo por salud un concepto integral que abarca tres dimensiones, física, mental y social, según lo establecido por OMS. Concluimos que las pruebas de DPNI están confinadas al sector privado y la oferta se concentra en CABA, Córdoba y Santa Fe, dificultando su incorporación al PMO.

IDENTIFICACIÓN DE FACTORES GENÉTICOS Y AMBIENTALES ASOCIADOS A INFECCIONES PERIODONTALES EN PARTOS PREMATUROS

Uranga R.¹, L. Giménez¹, F. Poletta¹, J. López Camelo¹. ¹Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas, CEMIC-CONICET, Instituto Nacional de Genética Medica Poblacional (INAGEMP), CABA, Argentina. rocio_uranga@hotmail.com

La asociación entre infecciones maternas periodontales (IP) y parto prematuro (PP) fue reportada en estudios epidemiológicos con un riesgo 6 veces mayor. El objetivo del trabajo fue identificar genes candidatos comunes a ambos eventos en una muestra de madres de recién nacidos prematuros. Se analizaron 706 partos prematuros entre 2005 y 2010 en la Maternidad Ntra. Sra. de la Merced de Tucumán. Del total de prematuros, 209 fueron del tipo idiopáticos y 254 de ruptura de membrana. Del total, 225 madres presentaron IP, 110 en partos idiopáticos (ID) y 115 en ruptura de membrana (RM). Se analizaron 24 SNPs de 18 genes candidatos para prematuridad. Riesgos significativos para parto prematuro fueron observados en los genes *IL1B*: SNPs A3643 (OR=1,62) y *PON1*: SNPs G2365: (OR=1,57) y C4552: (OR 1,73). El análisis de tríos confirma esta asociación para dos de ellos, *PON1* (OR=2,27) en subtipo clínico idiopático y *IL-1B* (OR=2,06) en ruptura de membrana. El SNP del gen *IL1B* también presentó un riesgo aumentado para infecciones maternas periodontales. Se concluye que el gen *IL1B* de interleucina está involucrado en procesos inflamatorios, lo que podría explicar la asociación encontrada con infecciones periodontales y parto prematuro de ruptura de membrana.

ANÁLISIS CROMOSÓMICO DE PRODUCTOS DE CONCEPCIÓN POR SECUENCIACIÓN MASIVA

Galain M.¹, M. Fabbro¹, S. Menazzi¹, S. Papier¹, F. Nodar¹, C. Fernández¹. ¹CEGYR, Argentina.
mgalain@fertimed.com.ar

El aborto espontáneo ocurre entre el 10% al 15% de los embarazos y en su mayoría se debe a alteraciones cromosómicas. El cariotipo es el método tradicional de estudio del producto de concepción (POC), sin embargo, tiene limitaciones debido a la elevada tasa de fracaso del cultivo celular y la dificultad para excluir la contaminación con células maternas (CCM). El objetivo fue describir nuestra experiencia en el estudio de POC mediante NGS. Se estudiaron 79 POC obtenidos a partir del material de abortos espontáneos (26), legrado/aspiración (29) o histeroscopia/embrioscopia (24). Luego de la extracción de ADN, las muestras se analizaron mediante NGS. Para los casos con resultados 46,XX se realizó un análisis de STRs para determinar CCM o triploidía XXX. La edad materna promedio fue de 35,9 años, y el tiempo promedio de detención del embarazo fue 7,7 semanas (5,1-18). De las 79 muestras, 17 resultaron euploides, 55 aneuploides y 7 no concluyentes. Se identificaron 42 muestras con trisomías, también se detectó un caso con complejo mosaico y dos casos de triploidía XXY. Respecto a las monosomías, se obtuvieron 3 casos con Síndrome de Turner y 7 casos mosaicos. En mujeres ≤ 35 años la tasa de aneuploidía fue del 63,3% y en > 35 años del 73,5%. Con este estudio se obtuvo resultado en el 91,1% de los casos. Conocer la causa del aborto ayuda a las parejas a enfrentar los aspectos emocionales de la pérdida, permite estimar el riesgo de recurrencia, determinar la necesidad de solicitar estudios adicionales y planificar nuevas estrategias reproductivas.

GENOTIPIFICACIÓN DE LA VARIANTE 421C>A DEL GEN BCRP. ROL EN EL DESENCADENAMIENTO DE LA PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA EN INDIVIDUOS INFECTADOS CON VIH

Zuccoli J.R.¹, M.L. Buscalia¹, V.A. Melito^{1,2}, V. Parera¹, A. Buzaleh^{1,2}. ¹Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP), Hospital de Clínicas José de San Martín, CONICET-UBA, CABA, Argentina. ²Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina.
johannazuccoli@hotmail.com

Las variantes genéticas afectan la expresión de la proteína “resistente al cáncer de mama” (BCRP, ABCG2) alterando el transporte de fármacos y hemo; 34G>A, 376C>T y 421C>A son de alta frecuencia. La Porfiria Cutánea Tardía (PCT) se produce por deficiencia en la uroporfirinógeno descarboxilasa: existen 2 tipos principales, PCT hereditaria y adquirida; se desencadena por fármacos, alcohol, drogas de abuso y virus hepatotróficos. En nuestro país, 17% de los PCT son portadores del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Previamente se demostró que las variantes genéticas del transportador ABCB1, misma familia que ABCG2, influirían en el desencadenamiento de la PCT en individuos VIH. El objetivo fue evaluar el rol de la variante 421C>A (rs2231142) del gen BCRP en individuos controles, VIH, PCT y PCT-VIH. La genotipificación se realizó por PCR-RFLP. El alelo mutado A estaba en muy baja frecuencia en todos los grupos. En PCT-VIH, la frecuencia de A (0,21) fue mayor respecto a PCT y VIH (0,05; p<0,001). Al analizar la frecuencia genotípica, se observó que 421C>A se encontraba en muy baja frecuencia en heterocigosis en todos los grupos, con valores mayores para el grupo PCT-VIH (36%, p<0,01) vs. PCT (10%)/VIH (9%). Sólo se halló el genotipo AA (3%) en el grupo PCT-VIH. Los resultados, aunque preliminares, sugieren que la variante 421C>A en el gen BCRP podría relacionarse con la manifestación de esta Porfiria sólo en pacientes PCT-VIH. El análisis de los otros SNV permitirá establecer la presencia o no de haplotipos de riesgo en la manifestación de la PCT asociada o no con VIH.

VARIANTES GENÉTICAS DEL *CYP2E1* Y SU RELACIÓN CON EL DESARROLLO DE LA PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA

Gordillo D.¹, L. Abou Assali¹, G. Cervino¹, L. Varela¹, V. Parera¹, M. Rossetti¹. ¹Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP), Hospital de Clínicas José de San Martín, CONICET-UBA, CABA, Argentina. diegomiguelgordillo@gmail.com

La Porfiria Cutánea Tardía (PCT) se debe a una deficiencia parcial en la uroporfirinógeno descarboxilasa (URO-D); existen dos tipos principales: hereditaria (PCT-H) o adquirida (PCT-A). Las variantes de los citocromos P-450, *CYP1A1* y *CYP1A2*, alteran su capacidad metabolizadora de drogas generando metabolitos que pueden inhibir la URO-D, aumentando la susceptibilidad a desencadenar la Porfiria. El producto de la variante *CYP2E1* metaboliza el etanol, conocido agente porfirinogénico. El objetivo fue investigar el rol de las variantes *CYP2E1*5B* (NG_008383.1:g.3979C>T; rs2031920) y *CYP2E1*7B* (NG_008383.1:g.4963G>T; rs6413420) en la manifestación de la PCT. Se genotipificó una población PCT-H (30), PCT-A (31) y controles (33) por RFLP-PCR. Al analizar el *CYP2E1*5B*, no se halló el homocigota alternativo y el alelo C fue el más frecuente; no hubo asociación de riesgo entre esta variante y la PCT. Al estudiar el *CYP2E1*7B*, la frecuencia de G/T era mayor en individuos con PCT-H respecto de PCT-A ($p=0,045$), siendo el alelo de referencia el de mayor frecuencia. Al comparar PCT-H vs. PCT-A, G/T vs. G/G dio una asociación de riesgo significativa ($OR=4,11$; $1,01 < IC < 17,2$; $p=0,044$). El estudio de haplotipos de riesgo para *CYP2E1*5B/*7B* en ambos tipos de PCT vs. control dio T-T (diferencias no significativas). Ya que ambas variantes están asociadas a un aumento en la actividad transcripcional, se sugiere que podrían ser de riesgo para desencadenar la PCT. Estos estudios son valiosos para el asesoramiento médico personalizado a fin de prevenir a los portadores de exponerse a agentes porfirinogénicos.

VARIANTES GENÉTICAS EN *ABCB1* Y *GST*: IMPLICANCIA EN EL DESENCADENAMIENTO DE LA PORFIRIA AGUDA INTERMITENTE

Pagnotta P.A.¹, N. Manrique Bojórquez¹, M. Rossetti³, V.A. Melito¹, A. Buzaleh¹, H.R. Zuccoli¹. ¹Centro de Investigaciones sobre Porfirinas y Porfirias (CIPYP), Hospital de Clínicas José de San Martín, CONICET-UBA, CABA, Argentina. priscila.pagnotta@gmail.com

La Porfiria Aguda Intermitente (PAI) es causada por deficiencia en la Porfobilinógeno deaminasa (PBG-D); esta reducción no es suficiente para su manifestación. Los fármacos se hallan entre los principales desencadenantes. El objetivo fue evaluar el rol de las variantes genéticas del sistema de transporte (*ABCB1*) y metabolismo de drogas (*GST*) en el inicio de la PAI. Se estudiaron individuos Control y pacientes con PAI sintomáticos (PAI-S) o latentes (PAI-L). En *ABCB1* se evaluaron variantes en los exones 26 (rs1045642, c.3435C>T), 12 (rs1128503, c.1236C>T) y 21 (rs2032582, c.2677G>T/A) por PCR-RFLP. Se observaron frecuencias elevadas del alelo T para los SNVs: c.3435C>T: grupos PAI (PAI-S/PAI-L) vs. Control (0,57/0,60 vs. 0,36; $p < 0,05$); c.1236C>T: PAI-S vs. Control (0,54 vs. 0,33; $p < 0,05$), y del alelo A en c.2677G>T/A: grupos PAI vs. Control (0,14/0,11 vs. 0,03; $p < 0,05$). El estudio de haplotipos reveló mayor frecuencia de TTT en PAI-S vs. Control/PAI-L ($p < 0,05$). En *GST* se analizaron *GSTT1* nulo y *GSTM1* nulo por PCR multiplex y *GSTP1* (rs1695, c.313A>G) por PCR-RFLP. La frecuencia de *GSTT1* nulo fue mayor en PAI-S vs. Control/PAI-L (20,5% vs. 8,3%; $p < 0,05$ /6,1%; $p < 0,01$) y la de *GSTM1* nulo era levemente elevada en PAI-S (51,3% vs. 41,7% Control/45,5% PAI-L). La frecuencia del genotipo GG en *GSTP1* fue mayor en PAI-S (28,2% vs. 12,5% Control/0% PAI-L; $p < 0,01$). La combinación *GSTM1/GSTT1/GSTP1* mostró mayor frecuencia de 2 alelos de riesgo para el grupo PAI-S ($p < 0,05$). En conclusión, los resultados sugieren una posible implicancia de las variantes estudiadas en el desencadenamiento de la PAI.

ASOCIACIÓN DE GENOTIPOS DEL POLIMORFISMO rs12107982 (C>A) DEL PROMOTOR DEL RECEPTOR II DEL TGF-BETA CON PARÁMETROS LIPÍDICOS EN PACIENTES DE SAN LUIS

Pignataro V.A.¹, A. Orozco Reina¹, R.E. Brovarone², M.C. Della Vedova¹, S.E. Siewert¹, M.E. Vasquez Gomez¹. ¹Facultad Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, San Luis, Argentina. ²Hospital San Luis, San Luis, Argentina. veropign@yahoo.com.ar

La dislipidemia es uno de los factores de riesgo de la cardiopatía isquémica. Un paciente es considerado dislipidémico si presenta al menos uno de los siguientes criterios: nivel plasmático de colesterol total (CT), colesterol LDL o triglicéridos (TG) elevado; o nivel de colesterol HDL disminuido. En este trabajo estudiamos la asociación del polimorfismo rs12107982 (C>A) del promotor de TGFBR2 con diversos parámetros lipídicos en pacientes de San Luis, Argentina. La población consistió en 107 voluntarios (68 dislipidémicos, 39 controles) cuyo genotipo fue determinado por medio de la técnica Tetra-primer ARMS-PCR desarrollada previamente en nuestro laboratorio. Se observó una asociación con mayores niveles de CT a nivel poblacional del genotipo AA, frente a los genotipos CA-CC (AA=201,14 mg/dl; CA-CC=183,04 mg/dl; $p=0,03$). Esta asociación se mantuvo en pacientes dislipidémicos y sin diabetes tipo 2 (T2D) (AA=218,26 mg/dl; CA-CC=170,47 mg/dl; $p=0,01$), pero no controles ($p>0,05$). Los niveles de TG también mostraron una asociación con el genotipo AA en pacientes dislipidémicos sin T2D (AA=201,95 mg/dl; CA-CC=123,78 mg/dl; $p=0,02$). Un análisis de cada criterio de dislipidemia por separado mostró al alelo C en relación al A como un protector ante niveles de CT elevados (≥ 240 mg/dl) (OR=0,20; CI 95%: 0,05–0,86; $p=0,02$), y de una relación CT/CHDL mayor al límite considerado de riesgo ($\geq 4,5$) (OR=0,34; CI 95%: 0,13–0,91; $p=0,03$). Concluimos que la presencia de al menos un alelo C en el polimorfismo rs12107982 tendría un efecto protector discreto sobre la enfermedad cardiovascular.

DIVERSIDAD DE LA POBLACIÓN DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES A PARTIR DE MARCADORES BIALÉLICOS DE CROMOSOMA X

Nowik M.¹, B. Bezus², P.G. Di Santo Meztler³, D.M. Hohl¹, L.A. Glesmann¹, C.I. Catanesi⁴. ¹Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE) (CONICET-CICPBA-UNLP), Buenos Aires, Argentina. ²Centro de Investigación y Desarrollo en Fermentaciones Industriales, CINDEFI (UNLP-CONICET), La Plata, Buenos Aires. ³Centro de Investigación de Proteínas Vegetales, CIPROVE (UNLP-Centro Asociado CICPBA), La Plata, Buenos Aires. ⁴IMBICE (CONICET-CICPBA-UNLP), La Plata, Buenos Aires. Facultad de Ciencias Naturales y Museo UNLP, La Plata, Buenos Aires. magalinowik27@hotmail.com

La población bonaerense está mayoritariamente conformada por individuos de ancestría europea y nativa americana, a lo que se suma un reciente movimiento migratorio desde otros países, produciendo un cambio gradual en su composición genética. El cromosoma X humano posee una extensa región no recombinante con el Y que presenta un amplio espectro de polimorfismos. Con el objetivo de relacionar los eventos demográficos con el componente genético, se analizaron 10 SNPs, 5 Indels y 7 inserciones Alu de cromosoma X en 70 individuos bonaerenses, mediante PCR y electroforesis en geles de 2% agarosa. Se calcularon frecuencias y ajuste al equilibrio de Hardy-Weinberg (eHW) y se compararon los resultados con datos previos de las poblaciones de Resistencia, Corrientes, Posadas y Viedma mediante F_{ST} . Salvo 2 inserciones Alu y 1 SNP, los marcadores se ajustaron al eHW, mientras que 4 inserciones Alu resultaron monomórficas. Los valores de F_{ST} fueron significativos para SNPs e indels de los bonaerenses ($p<0,05$) frente a los datos de Resistencia, Corrientes y Posadas, pero no con Viedma. La falta de diferencias con los datos de Viedma podría deberse a cierta semejanza cultural y político-económica, junto con las migraciones hacia Viedma por cuestiones laborales y con destino a Buenos Aires por estudio. Por otra parte, las poblaciones de las ciudades capitales del noreste podrían presentar mayor componente nativo americano, generando la diferenciación hallada. Estos resultados permiten comprender los procesos de cambio que inciden en la composición genética de la población argentina actual.

EFFECTO DEL TELURO ADMINISTRADO EN PERÍODOS CRÍTICOS DEL DESARROLLO DE LAS RATAS QUE AFECTA LA CONDUCTA LATERALIZADA Y MECANISMOS EPIGENÉTICOS

Ratti S.¹, O. Sacchi², E. Álvarez Toro³. ¹Universidad Nacional de Cuyo, Universidad Católica de Cuyo, sede San Luis (UCCuyoSL), San Luis, Argentina. ²Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU-CONICET), Mendoza. ³UCCuyoSL, San Luis, Argentina.
silratti@gmail.com

Se ha mostrado que cambios epigenéticos manifestados por la desmetilación global del genoma de niños de una zona geográfica de la provincia de La Rioja, afectan la expresión fenotípica del gen *HSR*. Estas alteraciones epigenéticas y fenotípicas fueron reproducidas al administrar teluro (Te) a ratas prepuberales. La exploración lateralizada inducida por la novedad, fue una de las conductas similares y extrapolables al gen *HSR* humano. Con el fin de evaluar cuánto tiempo es necesario para que el Te pueda afectar esta expresión fenotípica en la rata, se eligieron 3 etapas críticas en la vida del animal: fertilización, lactancia y desarrollo prepuberal. Todos los animales, excepto los controles (n=21), fueron tratados con 0,3 µg/L de K₂TeO₃ en el agua de beber 24 h antes del proestro de la hembra en la pareja de los padres (Grupo Fertilización, n=19); todo el período de lactancia hasta los 21 días de edad de los hijos (Grupo Lactancia, n=17) y etapa prepuberal de los hijos hasta los 30 días (Grupo Prepuberal, n=14). A los 30 días, todos los grupos fueron testados en el Laberinto Doble Hole-Board Vertical, midiéndose la actividad exploratoria lateralizada. Los resultados mostraron lateralidad conservada en el grupo Control (74±5 Cuentas/3min, lado izquierdo, *versus* 44,5±8 C/3min, lado derecho, p<0,05) y ausencia de lateralidad en los grupos Fertilización, Lactancia y Prepuberal. Los resultados sugieren que la administración de Te es efectiva para producir alteraciones tanto en períodos cortos (fertilización), como en períodos más largos (lactancia y prepuberal).