

**GM**

**GENÉTICA  
MÉDICA**



## PRUEBA PILOTO: ANÁLISIS METAGENÓMICO DEL MICROBIOMA EN MUESTRAS DE PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL PARA LA DETERMINACIÓN DE NUEVOS BIOMARCADORES

Mayordomo A.C.<sup>1</sup>, C. Young<sup>2</sup>, R. Rivera Pomar<sup>3</sup>, M.R. Risk<sup>4</sup>, C.A. Vaccaro<sup>4</sup>, T.A. Piñero<sup>4</sup>. <sup>1</sup>IMBICE-CONICET, IMTIB-HIBA, Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup>University of Leeds, Inglaterra. <sup>3</sup>Centro de Bioinvestigaciones (CeBio) UNNOBA-CICBA, Centro de Investigación y Transferencia CONICET-UNNOBA (CITNOBA), Pergamino, Argentina. <sup>4</sup>Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB), Buenos Aires, Argentina.  
conymayordomo@gmail.com

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa oncológica de muerte en Argentina. La asociación entre CCR y microbioma fecal alterada se reconoce cada vez más como potencial para la determinación de nuevos biomarcadores de valor diagnóstico, pronóstico y/o terapéutico. El objetivo de este trabajo es caracterizar y comparar resultados entre diferentes métodos de conservación y análisis del microbioma en muestras de voluntarios sanos y pacientes con CCR recolectadas en el Hospital Italiano de Buenos Aires. Localmente, las muestras se almacenaron a  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se secuenciaron las regiones V3-V4 del gen *ARNr 16S* en un IlluminamiSeq. En la Universidad de Leeds, las muestras se almacenaron a temperatura ambiente en gFBOT y se secuenció la región V4 del *ARNr 16S* en un IlluminaHiSeq. El análisis bioinformático se realizó utilizando Qiime2 (2020.2) y LefSe. Se compararon los taxones a nivel de phylums representativos de ambos grupos, no detectando diferencias en la abundancia relativa de Bacteroidetes, Firmicutes, Proteobacteria, Virrumicrobia y Actinobacterias. A nivel de género encontramos mayor riqueza en las muestras locales frente a las de referencias (370 vs. 239 OTUs), debido a la mayor cobertura obtenida por el análisis de una región adicional (V3-V4 vs. V4) que nos permitió obtener una mayor resolución de los niveles taxonómicos presentes en las muestras analizadas. En este estudio pudimos obtener resultados comparables, a pesar de modificar el método de almacenamiento y secuenciación. Para validar estos resultados preliminares se necesitan evaluar muestras adicionales.

## EVALUACIÓN DE LA UTILIDAD DE MODELOS DE RIESGO PARA PREDECIR VARIANTES GERMINALES PATOGENICAS EN GENES *BRCA1/2*: EXPERIENCIA EN MENDOZA, ARGENTINA

Martínez Cunietti J.<sup>1</sup>, L. Carvelli<sup>2</sup>, A. Mampel<sup>3</sup>, L.M. Vargas Roig<sup>4</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo (UNCuyo), Mendoza, Argentina. <sup>2</sup>IHEM-CONICET. <sup>3</sup>Facultad Ciencias Médicas, Hospital Universitario, UNCuyo. <sup>4</sup>Instituto de Medicina y Biología Experimental de Cuyo (IMBECU-CONICET), Mendoza, Argentina.  
josefinamartincunietti@gmail.com

A pesar de los avances logrados en el asesoramiento genético oncológico, es necesario optimizar las estrategias de identificación de los pacientes con alto riesgo de Cáncer de Mama/Ovario Hereditario (CMOH). En Argentina los modelos matemáticos para estimar el riesgo de ser portador de una variante patogénica en los genes *BRCA1/2* no suelen utilizarse, porque calculan el riesgo en base a datos de poblaciones anglosajonas pudiendo subestimar o sobrestimar el riesgo real de nuestra población. Nuestros objetivos fueron: a) Calcular el riesgo de poseer una variante patogénica en los genes *BRCA1/2*, utilizando los modelos de riesgo BRCAPro (BP), BOADICEA (B) y TyrerCuzick (T); y b) Comparar los riesgos calculados con los resultados de los estudios de secuenciación de los genes. Se incorporaron 60 pacientes, a quienes se realizó secuenciación completa de *BRCA1/2*. Se realizaron curvas ROC y se calcularon área bajo la curva, sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Veintidós pacientes (37%) presentaron variantes patogénicas germinales en los genes *BRCA1/2*. Diez pacientes (45%) en *BRCA1* y doce (55%) en *BRCA2*. El rendimiento de los modelos BP, B y T fue 0,73; 0,71 y 0,84, respectivamente. Sin embargo, si sólo se hubiese solicitado el estudio genético a las pacientes que presentaban riesgo mayor del 10%, no se hubieran detectado algunas variantes patogénicas. Nuestros resultados preliminares muestran un rendimiento de los modelos BP, B y T similar al observado en poblaciones anglosajonas.

## ANÁLISIS INTEGRAL DE VARIANTES GENÉTICAS IDENTIFICADAS EN PACIENTES CON HIPOACUSIA HEREDITARIA EN ARGENTINA

Buonfiglio P.<sup>1</sup>, C.D. Bruque<sup>2</sup>, S. Menazzi<sup>3</sup>, P. Plazas<sup>4</sup>, A.B. Elgoyhen<sup>1</sup>, V. Dalamón<sup>1</sup>. <sup>1</sup>INGEBI-CONICET, CABA, Argentina. <sup>2</sup>Centro Nacional de Genética Médica “ANLIS. Dr. Carlos G. Malbrán”, CABA, Argentina. <sup>3</sup>Hospital de Clínicas “José de San Martín”, CABA, Argentina. <sup>4</sup>Facultad de Medicina, UBA, CABA, Argentina.  
paulabuonfiglio@gmail.com

La hipoacusia afecta a 1:500 niños recién nacidos. Es una enfermedad heterogénea y se han descrito más de 170 genes relacionados. Dada su complejidad, diseñamos un abordaje *multi-target* para detectar las variantes genéticas y validar las causas de la patología mediante análisis *in silico* e *in vivo*. Se analizaron 1250 pacientes mediante secuenciación de Sanger para detectar las mutaciones frecuentes en 2 genes y 30 pacientes mediante WES. Las variantes candidatas se analizaron con herramientas bioinformáticas, se clasificaron y curaron siguiendo las recomendaciones del *Hearing Loss Expert Panel*. Se realizó el análisis estructural y de estabilidad de proteínas mutadas demostrando la patogenicidad *in silico* de las variantes nóveles. Confeccionamos un extenso estudio de correlación de bases de datos para inferir una relación “mutación/probabilidad”. Además, comprobamos la pérdida de funcionalidad proteica con ensayos *in vivo* mediante rescate de fenotipo en pez cebra. El 38% de los pacientes fue genotipificado mediante WES, detectando 23 variantes (12 nóveles). Los distintos abordajes analíticos permitieron predecir y comprobar la patogenicidad de las variantes missense en las proteínas involucradas. La patogenicidad de una variante novel fue demostrada mediante la pérdida de función de la proteína mutada en pez cebra. Este estudio evidencia la eficacia de una estrategia integral para el diagnóstico genético, involucrando estudios moleculares seguidos de su validación *in silico* e *in vivo* para comprender mejor los mecanismos que subyacen a la hipoacusia hereditaria.

## ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO DE VARIANTES PEQUEÑAS EN GENES ASOCIADOS CON DISTROFIAS MUSCULARES

Carcione M.<sup>1,2</sup>, C. Mazzanti<sup>1,2</sup>, L.N. Luce<sup>1,2</sup>, F. Giliberto<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), CONICET, CABA, Argentina. <sup>2</sup>Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), UBA, CABA, Argentina.  
mica.carcione@gmail.com

Las distrofias musculares (DM) son un grupo de enfermedades hereditarias poco frecuentes que causan debilidad y degeneración progresiva del tejido muscular. Las distrofinopatías son el tipo más frecuente de DM y son causadas por variantes patogénicas en el gen *DMD*. Los estudios moleculares son el *gold standard* para alcanzar un diagnóstico diferencial de DM; para ello las alteraciones moleculares en los genes asociados con DM pueden detectarse mediante la secuenciación de exoma completo (WES). Uno de los principales desafíos de la interpretación de datos de secuenciación masiva en paralelo (NGS) es la aparición de variantes de significado incierto (VUS). El presente trabajo tiene como objetivo proporcionar una estrategia exhaustiva para analizar el efecto de las VUS, aplicando diferentes softwares predictores, herramientas de conservación y modelado de proteínas. Una cohorte de 141 pacientes con diagnóstico clínico presuntivo de distrofinopatía y resultado negativo de MLPA fue analizada por WES. Profundizamos el *screening* a todos los genes asociados con DM incluidos en la Tabla de Genes de Trastornos Neuromusculares. En un subconjunto de seis individuos, detectamos VUS en los siguientes genes: *DMD* (2/6), *FKRP* (2/6) y *POMT2* (2/6). La estrategia implementada proporcionó alternativas para predecir con mayor precisión el efecto de las variantes de secuencia identificadas. Finalmente, este trabajo proporciona enfoques alternativos para el análisis de variantes de secuencia, especialmente cuando no se pueden realizar estudios funcionales para determinar el efecto de las VUS.

## BÚSQUEDA DE VARIANTES POR SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO PARA LOGRAR UN DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DISTROFIAS MUSCULARES

Mazzanti C.<sup>1,2</sup>, M. Carcione<sup>1,2</sup>, L.N. Luce<sup>1,2</sup>, F. Giliberto<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires (UBA), CONICET, CABA, Argentina

<sup>2</sup>Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), UBA, CABA, Argentina.

chiari93@gmail.com

Las distrofias musculares (DM) son un conjunto de enfermedades hereditarias poco frecuentes. Sin embargo, los síntomas clínicos de estas patologías se solapanentresí, dificultando el diagnóstico diferencial, el cual es de suma importancia para establecer el estándar de cuidado. Las DM más frecuentes son las distrofinopatías, causadas por mutaciones en el gen *DMD*. Su algoritmo diagnóstico comienza por la técnica de MLPA, y en los casos en los que no se detectan deleciones/duplicaciones se continúa con secuenciación de exoma completo (WES). En los casos donde no se encuentra la alteración molecular en el gen *DMD* podría estar afectado otro gen asociado a DM. El objetivo fue detectar variantes en genes asociados a DM en pacientes con diagnóstico clínico presuntivo de distrofinopatía pero sin mutación hallada en el gen *DMD*. Se analizaron por WES 147 pacientes varones con diagnóstico clínico presuntivo de distrofinopatía y resultados negativos de MLPA. Se pudo detectar la variante en *DMD* en el 77,2% de los pacientes. Al incluir los genes asociados a DM en el análisis de los pacientes restantes, se hallaron alteraciones moleculares posiblemente patogénicas en 18 de ellos (13,4%). En uno de los casos se halló sólo una variante puntual en *SGCA*, pero al analizar los datos crudos del exoma mediante el software IGV pudimos hipotetizar la presencia de una deleción que luego fue confirmada por MLPA. El presente trabajo remarca la importancia de ampliar la búsqueda de variantes a todos los genes asociados a DM en los pacientes en los cuales no se encontró alteración en el gen *DMD*.

## ATROFIA MUSCULAR ESPINAL: REPORTE DE UN CASO POR DELECIÓN Y UNA VARIANTE DE NOVO, DE SIGNIFICADO CLÍNICO INCIERTO EN EL GEN *SMN1*

Ercoli G.<sup>1</sup>, L. Mesa<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Genesisia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup>Fundación Favaloro, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

gabrielercoli@genesia.com.ar

La Atrofia Muscular Espinal (AME) es una condición autosómica recesiva poco frecuente (1:10.000), progresiva discapacitante y eventualmente fatal, por alteración bialélica del gen *SMN1*. Afecta neuronas motoras de la médula espinal, provocando atrofia y debilidad muscular a predominio proximal. Se reconocen 5 subtipos de severidad creciente (0 a IV), moduladas por el número de copias del gen *SMN2*. Presentamos una niña de 5 años con diagnóstico clínico de AME tipo II. Se analizó por NGS la secuencia y deleciones/duplicaciones en genes *SMN1* y *SMN2*, que informó: 1) Deleción completa en heterocigosis del gen *SMN1*; 2) Variante c.788T>C (p.Met263Thr), de Significado Clínico Incierto (VUS) en el gen *SMN1* o *SMN2*; 3) Copia única de *SMN2*. Por razones técnicas no se pudo determinar si la VUS se encuentra en *SMN1* o en *SMN2*. Evaluación parental, Madre: Deleción completa en heterocigosis del gen *SMN1*. Padre: NEGATIVO. La variante c.788T>C (p.Met263Thr) se clasifica como VUS, aunque fue informada en 2009 en un varón con AME tipo II. Sustituye un residuo de metionina, conservado en seres vivos por treonina, con moderada diferencia fisicoquímica, que alteraría la oligomerización de la proteína SMN. Se conocen otras sustituciones patogénicas en esa localización. Se identificó el origen materno de la deleción de *SMN1*, pero no se detectó la VUS en los padres. Su origen podría ser *de novo* paterno y localizarse en el gen *SMN1* en nuestra paciente. La bibliografía y este nuevo caso sugieren que la variante c.788T>C (p.Met263Thr) del gen *SMN1* podría ser patogénica y responsable de AME.

## FARMACOGENÉTICA DE LA ANALGESIA CON OPIÁCEOS EN PACIENTES ARGENTINOS CON DOLOR CRÓNICO

Abelleyro M.<sup>1</sup>, E.A. Fontanini<sup>1</sup>, M.B. Fontecha<sup>1</sup>, C.D. De Brasi<sup>2</sup>, M.D.V. Sivanto<sup>3</sup>, A.F. Fundia<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Medicina Experimental (IMEX) CONICET- Academia Nacional de Medicina (ANM), CABA, Argentina. <sup>2</sup>IMEX, CONICET-ANM, Instituto de Investigaciones Hematológicas Mariano R. Castex (IIHEMA), ANM, CABA, Argentina. <sup>3</sup>Instituto Argentino de Diagnóstico y Tratamiento (IADT), CABA, Argentina. martinabelleyro@gmail.com

El dolor crónico es una enfermedad multifactorial que afecta al 22% de los pacientes en el mundo que es tratado con opiáceos. La heterogeneidad en la respuesta terapéutica y las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) pueden ser influidas por la variabilidad genética de las enzimas metabolizantes (*CYP2D6*) y transportadores (*ABCB1*) de drogas. El objetivo del trabajo es realizar un estudio farmacogenético de la analgesia con opiáceos en pacientes argentinos. Se analizaron muestras de ADN genómico de 100 sujetos tratados con Tramadol o Codeína para detectar variantes de *CYP2D6* (2549delA, 1846G>A y 1707delT) y *ABCB1* (3435C>T) por PCR alelo-específica. La respuesta terapéutica se valoró después de 48 horas de iniciado el tratamiento. Los portadores de haplotipos *CYP2D6* diferentes al de referencia [AGT] mostraron un aumento no significativo de los riesgos relativos de sufrir dolor (HR: 2,3; IC: 0,82-6,68; p=0,15). La comparación de pacientes con genotipos *ABCB1* C/C respecto de T/\_ no reveló diferencias significativas. El Tramadol tuvo mejor efecto en el alivio del dolor que la Codeína sin importar el genotipo *CYP2D6* (HR: 0,244; IC: 0,11-0,56; p=0,0087) y para los portadores de *CYP2D6* [AGT] (HR: 0,247; IC: 0,09-0,64; p=0,022). Los pacientes *CYP2D6* [AGT] tratados con Tramadol mostraron significativamente menos RAM que con Codeína (HR: 0,22; IC: 0,08-0,59; p=0,016). En esta serie, las variantes de *CYP2D6* y *ABCB1* no influyen en la respuesta a los opiáceos en tanto que el Tramadol fue superior a la Codeína en todos los contextos genéticos.

## VARIABILIDAD DE LOS GENES *PDYN* Y *OPRK1* EN CUATRO POBLACIONES ARGENTINAS Y SU ASOCIACIÓN CON EL DOLOR

Di Santo Meztler G.P.<sup>1</sup>, M.E. Esteban Torné<sup>2</sup>, J. Schiaffi<sup>3</sup>, C.I. Catanesi<sup>4</sup>. <sup>1</sup>Centro de Investigación de Proteínas Vegetales CIPROVE (Centro Asociado CICPBA-UNLP), Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata (UNLP). <sup>2</sup>Depto. de Biología Evolutiva, Ecología y Ciencias Ambientales, Universidad de Barcelona, España. <sup>3</sup>Hospital General de Agudos Bernardino Rivadavia, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. <sup>4</sup>Instituto Multidisciplinario de Biología Celular, IMBICE (CONICET-UNLP-CICPBA), Facultad de Ciencias Naturales y Museo, UNLP, La Plata, Buenos Aires, Argentina. ccatanesi@imbice.gov.ar

En estudios de asociación genética se ha demostrado un vínculo entre los genes *PDYN* y *OPRK1* y la sensibilidad al dolor. El gen *PDYN* codifica neoendorfinas y dinorfinas que se unen selectivamente activando receptores opioides kappa, codificados por *OPRK1*. Ambos genes contienen numerosas variantes que pueden presentar diferentes frecuencias entre poblaciones. La población argentina actual es el resultado de varias generaciones de mezcla entre comunidades indígenas, europeas y africanas, entre otras. A fin de evaluar la variabilidad de ambos genes en nuestra población analizamos 8 SNPs de *PDYN* y 2 SNPs y 1 Indel de *OPRK1* por PCR y electroforesis en geles de agarosa. Incluimos muestras de las ciudades de Buenos Aires (CABA, n=106), La Plata (LP, n=33), Resistencia (RES, n=96) y Misión Nueva Pompeya (MNP, n=54). Algunos marcadores no se ajustaron al equilibrio de Hardy-Weinberg y se halló estructura poblacional (p<0,05) para *OPRK1* entre LP y RES (Fst=0,025) y entre RES y MNP (Fst=0,05). Evaluamos la posible asociación de variables clínicas (patologías asociadas (PA), dosis de klosidol intravenoso (DKI) y horas de post-operatorio (HPO), y genéticas (11 polimorfismos) con el dolor postquirúrgico reportado por mujeres procedentes de CABA (n=35) sometidas a cirugía ginecológica o mamaria. Mediante el modelo GEE (*estimating equation models*) calculado con R 3.6.3, resultaron significativos (p<0,01) PA, DKI y HPO, y el SNP rs2235751 de *PDYN*. Este tipo de estudios permitirá en el futuro adaptar terapias paliativas que hoy se basan en datos de poblaciones de otras procedencias.

## CARACTERIZACIÓN DE CINCO POLIMORFISMOS GENÉTICOS RELACIONADOS CON MIGRAÑA CON AURA EN PACIENTES DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES

González R.<sup>1</sup>, J.A. Giglio<sup>2</sup>, S. Miranda<sup>3</sup>, J.A. Gili<sup>4</sup>, C.I. Catanesi<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE) (CONICET-UNLP-CIC), La Plata, Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup>Hospital Interzonal General de Agudos "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, Buenos Aires, Argentina. <sup>3</sup>Instituto Central de Medicina, La Plata, Buenos Aires, Argentina. <sup>4</sup>Dirección de Investigación CEMIC-CONICET, Buenos Aires, Universidad Nacional de Villa María, Córdoba, Argentina. <sup>5</sup>IMBICE (CONICET-UNLP-CIC), La Plata, Buenos Aires, Argentina, Facultad de Ciencias Naturales y Museo, UNLP, La Plata, Buenos Aires, Argentina.

gonzalezrebe85@gmail.com

La migraña es un desorden neurológico que afecta a un 12% de la población mundial, generando gran impacto socioeconómico y personal. Las causas implicadas en su desarrollo incluyen factores ambientales y genéticos, estimándose una heredabilidad del 40-70%. Su base genética no se ha estudiado en la población argentina, a pesar de la importancia de conocerla para mejorar el tratamiento y la prevención en cada paciente. Con el objetivo de caracterizar genéticamente la migraña con aura (MA) en nuestra población, se inició un estudio sobre variantes reportadas en cuanto al desarrollo de migraña para otras poblaciones. Se tomaron muestras de ADN de 43 pacientes bonaerenses diagnosticados con MA, para las cuales se tipificaron los SNPs rs2075968 (*PRDM16*), rs12134493 (*TSPAN2*), rs10166942 (*TRPM8*) y rs10456100 (*KCNK5*) por PCR-alelo específica; y rs11172113 (*LRP1*) por PCR-RFLP. Todos los SNPs se ajustaron al equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0,05$ ) y no se hallaron diferencias significativas (AMOVA,  $F_{ST}$  y análisis de asociación  $\chi^2$ ) al comparar con datos de 1000 Genomas. Las frecuencias de los alelos de riesgo fueron: rs2075968-T=0,2442, rs12134493-A=0,0814, rs10166942-T=0,8372, rs10456100-T=0,1829 y rs11172113-C=0,3488. Para rs10166942-T se obtuvo un *odds ratio* de 2,50 con un intervalo de confianza del 95% de 0,44-14,01 y si bien este último no llega a sugerir una asociación, ésta podría confirmarse al aumentar el número de individuos analizados. A futuro se apunta a incrementar el tamaño muestral y continuar la búsqueda de asociaciones genéticas.

## SÍNDROME DE NOONAN CON CABELLO ANÁGENO CON VARIANTES EN *PPP1CB*: PRIMER CASO FAMILIAR REPORTADO

Chinton J.<sup>1</sup>, V. Huckstadt<sup>1</sup>, M. Bonetto<sup>1</sup>, L.P. Gravina<sup>1</sup>, M.G. Obregon<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. josechinton@gmail.com

Las Rasopatías son síndromes clínicamente superpuestos, entre ellos Noonan (SN), Noonan con múltiples léntigos (SNML), Costello (SC), Cardio Facio Cutáneo (SCFC), Noonan con pérdida de cabello anágeno (SN-CA), entre otros. Son causados por variantes patogénicas en genes de la vía RAS/MAPK. El SN-CA se caracteriza por macrocefalia, alteraciones ectodérmicas, retraso en el desarrollo y cardiopatía congénita, causado por variantes en el gen *SHOC2*. Se han descrito pacientes con fenotipo similar pero con variantes en el gen *PPP1CB*. El objetivo fue describir pacientes argentinos con diagnóstico clínico de SN-CA y variantes en *PPP1CB*. Las variantes en *PPP1CB* se identificaron por NGS (*Sure Select*, Agilent). Casos clínicos: Paciente 1: Tres meses de edad con estenosis pulmonar leve, peso de 7,3 kg (-2,6 DE), estatura 71,2cm (-3,4 DE), perímetro cefálico de 51 cm (+2,5 SD), dismorfias faciales y cabello ralo y fino. Se detectó una variante patogénica *de novo* ya reportada, c.146C>G (p.Pro49Arg). Paciente 2: 9 años de edad con dismorfias faciales, cabello áspero, pajizo y de lento crecimiento. Peso 32,2 kg (p50-75), talla 135,4 cm (p50-75) y perímetro cefálico 56 cm (+2 DS). Sus hermanas de 7 y 5 años y su madre presentaron un fenotipo similar con cabello áspero, quebradizo con hipopigmentación distal. El paciente y sus 3 familiares presentaron una variante novel probablemente patogénica, c.545T>A (p.Met182Lys). La caracterización clínica/molecular de estos pacientes aporta más evidencia de la contribución de *PPP1CB* en el desarrollo del SN-CA. Se reporta el primer caso familiar de SN-CA.

## SÍNDROME DE PROTEUS: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Tardivo A.<sup>1</sup>, S. Caino<sup>1</sup>, M.G. Obregon<sup>1</sup>, A.A. Moresco<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. agostinatardivo@gmail.com

El Síndrome de Proteus, entidad con alta morbimortalidad, se caracteriza por hipercrecimiento progresivo, agresivo, desorganizado y distorsionante de diferentes partes del cuerpo, y se asocia a tumores, complicaciones pulmonares y predisposición a trombosis. El diagnóstico se basa en criterios clínicos y se confirma con la identificación de una variante patogénica somática en mosaico en *AKT1*. El objetivo es describir un caso de Síndrome de Proteus rápidamente progresivo, con diagnóstico clínico y molecular. Reporte de caso: Niño de 7 meses, tercer hijo de una pareja sana no consanguínea, sin antecedentes familiares de relevancia. Presentó macrocefalia congénita y evolutiva con malformación de sistema nervioso central, exoftalmos e hipertrofia conjuntival, nevo epidérmico sistematizado, asimetría corporal con macrodactilia, y malformación capilar extensa. Evolucionó rápidamente con empeoramiento del fenotipo clínico. Falleció a los 9 meses por infección respiratoria aguda baja. Se realizó estudio molecular en tejido afectado (flanco derecho-nevo epidérmico): *AKT1*: c.49G>A, p.Glu17Lys. El Síndrome de Proteus es una patología sumamente rara, deformante y progresiva, con evolución generalmente tórpida. Presenta gran variabilidad fenotípica y en muchos casos la evolución del cuadro orienta el diagnóstico clínico. La identificación de la variante responsable del cuadro en *AKT1* es compleja dado que depende del grado de mosaicismo y del tejido estudiado.

## OBESIDAD INFANTIL Y SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA: VARIABILIDAD DE TRES POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN UNA POBLACIÓN HOSPITALARIA BONAERENSE

Fernández E.<sup>1</sup>, M.S. Daverio<sup>2</sup>, J. Hernández<sup>3</sup>, V. Garrido<sup>3</sup>, F. Di Rocco<sup>1</sup>, C.I. Catanesi<sup>4</sup>. <sup>1</sup>IMBICE-CONICET-CICPBA-UNLP, La Plata, Buenos Aires, Argentina. <sup>2</sup>IMBICE-CONICET-CICPBA-UNLP, Facultad de Ciencias Exactas, UNLP, La Plata, Buenos Aires, Argentina. <sup>3</sup>Hospital de Niños "Sor María Ludovica", La Plata, Argentina. <sup>4</sup>IMBICE-CONICET-CICPBA-UNLP, Facultad de Ciencias Naturales y Museo, UNLP, La Plata, Buenos Aires, Argentina. estefi.fernandez23@gmail.com

La obesidad es una enfermedad multifactorial con un evidente componente genético. Entre los genes implicados en obesidad poligénica, *OPRM1* codifica un receptor vinculado al sistema de placer y recompensa frente a la ingesta de alimentos, *COMT* codifica una enzima implicada en las rutas de noradrenalina y dopamina y *PPARGγ* codifica un receptor involucrado en la diferenciación de adipocitos y la homeostasis glucídica. Se han reportado asociaciones de los SNPs rs1799971 de *OPRM1*, rs4680 de *COMT* y rs1801282 de *PPARGγ* con esta enfermedad pero han sido poco investigadas en poblaciones infantiles argentinas. El objetivo de este trabajo es caracterizar estas variantes en un grupo de infantes bonaerenses con sobrepeso y obesidad. A partir de ADN de 100 pacientes del Hospital de Niños de La Plata, se genotipificaron rs1799971 y rs4680 por PCR-RFLP y rs1801282 por PCR-HRM. Se determinaron las frecuencias alélicas y genotípicas y se evaluó el ajuste al equilibrio de Hardy-Weinberg con el programa Arlequín v.3.5. La frecuencia alélica minoritaria fue rs1799971-G=0,1566, rs4680-A=0,4036 y rs1801282-G=0,1650. Los tres marcadores se ajustaron al equilibrio ( $P>0,05$ ). Los alelos rs1799971-G y rs1801282-G, considerados de riesgo, se observaron en homocigosis sólo en niños con obesidad y obesidad severa (rs1799971-GG=0,02; rs1801282-GG=0,02). Los genotipos homocigotas para rs4680 se encontraron tanto en infantes con sobrepeso como con obesidad. En este estudio se continuará aumentando el número de pacientes e incluyendo grupos control para investigar una posible asociación genotipo-fenotipo.

## RELEVANCIA PRONÓSTICA DE LAS DELECCIONES EN EL GEN *CDKN2A/B* EN GLIOMAS DIFUSOS ASTROCITARIOS

Ruíz M.F.<sup>1</sup>, G.R. Pérez<sup>2</sup>, M.V. Gennaro<sup>3</sup>, L. Bastone<sup>3</sup>, A.R. Godoy<sup>3</sup>, M. Torruella<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Centro de Diagnóstico Patológico (CDP) GammaLab, Facultad Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario (UNR), Santa Fe, Argentina. <sup>2</sup>GammaLab, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, UNR, Santa Fe, Argentina. <sup>3</sup>CDP GammaLab. Santa Fe, Argentina. ruizmafernanda@gmail.com

Los tumores astrocitarios (TAs) son gliomas difusos que se clasifican en grados (G) pronósticos II, III y IV, y según la presencia de mutaciones en el gen *IDH* (wt: *wild type*; mut: mutado). La pérdida del gen *CDKN2A/B* (*delCDKN2*) provoca proliferación celular y desregulación de las vías pro-apoptóticas, y es frecuente en TAs de alto grado (GIII y GIV), sugiriendo un papel clave de la vía *CDKN2A-CDK4-RB* en la progresión maligna. El objetivo de este trabajo es analizar la posible asociación de la *delCDKN2* [heterocigota (HT), homocigota (HM)] con la sobrevida de los TAs, clasificados por grado y estado *IDH*. Se estudiaron 111 pacientes con TAs y seguimiento clínico de 2 años. A partir de ADN tumoral, se estudió la *delCDKN2* mediante MLPA y mutaciones en el gen *IDH1* e *IDH2* mediante MLPA y secuenciación. De los 111 TAs, 21 (19%) fueron *IDHmut* [8 GII, 6 GIII, 7 GIV] y 90 (81%) *IDHwt* [2 GII, 10 GIII, 78 GIV]. Sólo se observó *delCDKN2* HM en TAs *IDHwt* (12 GIV). Con respecto a *delCDKN2* HT: TAs *IDHwt* [0/2 GII, 5/10 GIII, 42/78 GIV] y TAs *IDHmut* [0/8 GII, 1/6 GIII, 3/7 GIV]. El análisis de curvas de sobrevida por Kaplan-Meier indicó que la *delCDKN2* es un factor pronóstico desfavorable en TAs ( $p < 0,0001$ ). Los TAs *IDHmut* GII y GIII presentaron mayor sobrevida en ausencia de *delCDKN2* ( $p = 0,0003$ ). No se observó significancia estadística cuando se comparó la *delCDKN2* y el grado en TAs *IDHwt* ( $p > 0,01$ ). Estos hallazgos sugieren que la *delCDKN2* sería un factor pronóstico independiente en TAs *IDHmut* y ayudaría en la subclasificación tumoral.

## TIPIFICACIÓN DEL COMPLEJO MAYOR DE HISTOCOMPATIBILIDAD EN DOS LÍNEAS ENDOCRIADAS DE RATONES CON COMPORTAMIENTO ANTAGÓNICO FRENTE A UN TUMOR

Capitani M.C.<sup>1</sup>, A. Del Giúdice<sup>2</sup>, F.J. Benavidez<sup>3</sup>, L.E. Mainetti<sup>2</sup>, M.J. Rico<sup>2</sup>, V.R. Rozados<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Genética Experimental, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina. <sup>2</sup>Department of Epigenetics and Molecular Carcinogenesis, Division of Basic Sciences, USA. mcelestecapitani@hotmail.com

Los modelos de ratón que mimetizan las distintas etapas del desarrollo tumoral han permitido grandes avances en oncología experimental. El adenocarcinoma de mama M-406 surgió espontáneamente en la línea de ratón CBI, testigo de un experimento de selección artificial por conformación corporal de la que deriva la línea CBI-. Cuando los ratones CBI son desafiados con M-406 este crece exponencialmente con un 100% de letalidad (susceptibilidad). Por el contrario, en CBI- el tumor crece y regresa en el 100% de los individuos (resistencia). Los genes del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) juegan un papel fundamental en la discriminación entre lo propio y lo no propio. En el ratón se denomina "complejo H2". La identificación de los alelos CMH de clase II es importante en estudios que involucran presentación de antígenos y trasplante de células/órganos. A fin de confirmar nuestra hipótesis de que el comportamiento diferencial entre las líneas de ratones frente al desafío con el tumor M-406 no es debido a ausencia de histocompatibilidad entre las mismas, se determinó el haplotipo H2 de cada una de las líneas por medio de PCR seguido de RFLP. Los resultados demuestran que ambas líneas presentan el mismo haplotipo heterocigota H2<p>/H2<j> apoyando la hipótesis de que la resistencia a M-406 mostrada por la línea CBI- es el resultado de una respuesta inmune antitumoral que deriva en el rechazo del mismo.



## DEFICIENCIA COMBINADA DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA TIPO 20: REPORTE DE UN CASO IDENTIFICADO POR EXOMA TRÍO

Ercoli G.<sup>1</sup>.<sup>1</sup>Genómica y Medicina Preventiva de Precisión (Gempre). Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.  
gabrielercoli@genesia.com.ar

La deficiencia combinada de la fosforilación oxidativa tipo 20 (MIM 615917) es un trastorno de la fosforilación oxidativa mitocondrial, autosómico recesivo, con incidencia menor a 1:1.000.000, por alteración del gen VARS2 (6p21). Se caracteriza por presentar encefalopatía mitocondrial severa, retraso neuromadurativo, hipotonía axial, microcefalia, malformaciones cerebrales, debilidad muscular, epilepsia, miocardiopatía y espasticidad de miembros, con menor actividad de los complejos mitocondriales. Se presenta el caso de una pareja consanguínea (primos hermanos), con antecedente de hijo fallecido por esta condición. Nacimiento por cesárea (35 semanas) por sufrimiento fetal. P: 1650 gr (-2 DS), T: 44,5 cm (-1 DS), PC: 28,9 cm (-2,5 DS). Presentó hipotonía generalizada, acidosis láctica, convulsiones refractarias y falleció a los 2 meses de vida. Cariotipo: masculino normal. Anatomía Patológica: restricción del crecimiento fetal, miocardiopatía hipertrófica, fallo multiorgánico sistémico. Se realizó exoma trío con orientación clínica de enfermedad metabólica que informó: 1) Probando: NM\_020442.6(VARS2):c.511C>T (p.Arg171Trp) en homocigosis; 2) Padre y madre: gen VARS2, variante patogénica c.511C>T (p.Arg171Trp) en heterocigosis. En este caso, el exoma trío permitió diagnosticar la condición y portación biparental mediante un único estudio genético. Las nuevas herramientas genómicas mejoran la probabilidad diagnóstica y ayudan a brindar adecuado asesoramiento genético familiar, riesgos de recurrencia y posibles tratamientos de reducción de riesgos reproductivos.

## EDICIÓN GÉNICA EN LA LÍNEA GERMINAL: UTILIDAD DE UN MARCO REGULATORIO INTERNACIONAL INTEGRAL Y CONSENSUADO ENTRE LAS NACIONES

Pistorale S.M.<sup>1</sup>, S. Valla<sup>1</sup>, W. Bonillo<sup>1</sup>, M.D.H. Revaz<sup>1</sup>.  
<sup>1</sup>Universidad Nacional del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires (UNNOBA), Argentina.  
susanapistorale@unnoba.edu.ar

La rápida evolución de las tecnologías de edición génica presenta un desafío regulatorio a naciones y organismos de salud internacionales, dado que la estimación de la ecuación riesgo/beneficio es compleja y contexto-dependiente. En el presente trabajo hacemos referencia al dilema que genera la aplicación de herramientas moleculares para editar embriones con propósitos reproductivos. En 2018, He y colaboradores, con el objetivo de conferir resistencia al VIH, modificaron el gen *CCR5* mediante CRISPR-Cas9 en embriones humanos que fueron implantados y llevados a término. La falta de uniformidad entre las normativas refleja la necesidad de adoptar estrategias internacionales adicionales para prevención, monitoreo y penalización de investigaciones controversiales. Si bien muchos de los países poseen leyes respecto a la edición génica de la línea germinal con propósitos reproductivos, otros tienen marcos de referencia menos restrictivos, generando desigualdad y discrepancias al momento de determinar políticas de salud y cursos de acción sobre situaciones bioéticas dilemáticas que trascienden mundialmente y atraviesan los límites socioculturales, políticos y morales de los países individuales. Resaltamos la utilidad de un enfoque integral y universal que permita unificar los criterios y marcos normativos de las diversas naciones respecto a casos como el presentado con el objetivo de preservar la igualdad y justicia y de proteger los derechos de los seres humanos y de generaciones futuras.