

GH

GENÉTICA  
HUMANA

HUMAN  
GENETICS

## GH 1

**TRISOMÍA 21. REPORTE DE UN CASO CON  
CARIOTIPO POCO FRECUENTE**

AGUILAR CORONEL S.E.<sup>1</sup>, S. Fernández Martínez<sup>1</sup>, S. Rodríguez Ovelar<sup>1</sup>, N. Monjagata De Ortiz<sup>1</sup>, G. Meza Acosta<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Genética, Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay. saraaguilar011@gmail.com

El síndrome de Down, es una de las aneuploidías viables más comunes, con incidencia de 1 en 700 nacidos vivos, donde la principal causa es la no disyunción, siendo muy raros los casos por translocación 21;21. La información recabada para la realización de este estudio fue resguardada con absoluta confidencialidad, teniendo en cuenta todas las consideraciones éticas pertinentes. A continuación, se reporta el caso de un paciente de sexo masculino, que fue referido al Laboratorio de Citogenética, del Departamento de Genética del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud de la Universidad Nacional de Asunción, bajo la sospecha de Síndrome de Down, el mismo tenía dos meses de vida al momento de la toma de muestra. El paciente presentaba facies sindrómicas características de la Trisomía 21 y cardiopatía congénita, según mencionó la madre durante la entrevista que le fue realizada. El estudio cromosómico se realizó a partir de cultivo de linfocitos en sangre periférica, con técnicas de bandas G, se analizaron 50 metafases, en todas se observó un cromosoma isodicéntrico con ruptura y unión de los extremos terminales de dos cromosomas 21, resultando un cromosoma 21 normal y dos copias del brazo largo del cromosoma 21 unidas por q22.3, totalizando tres copias del brazo largo del 21. El cariotipo obtenido fue 46,XY,idic(21)(q22.3). Se sugirió a los progenitores realizarse el estudio para determinar si es una alteración de *novo* o heredada, pero los mismos no han vuelto al laboratorio hasta el momento de la elaboración de este resumen.

## GH 2

**IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES DE  
NUCLEÓTIDO SENCILLO DEL GEN  
SCL45A2 EN POBLACIÓN COLOMBIANA  
CON MELANOMA**

García Garay D.<sup>1</sup>, J.D. Tovar Parra<sup>1</sup>, L.D. Gutierrez Castañeda<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Colombia. dkgarciaag@unal.edu.co

El gen *SLC45A2*, ubicado en el cromosoma 5p13.2, está involucrado en la biosíntesis de la melanina. Variantes de nucleótido sencillo (SNV) en este gen están asociadas con variaciones en el color de piel, ojos y cabello en la población. Las SNVs L374F (C/T) y E272K (C/G) adicionalmente se encuentran relacionados con protección contra el melanoma. En este trabajo, se evaluaron estas SNVs en una muestra de individuos de Bogotá, Colombia, en un estudio de caso y controles. Previa firma de consentimiento informado se obtuvieron muestras de ADN usando kits comerciales. La genotipificación se realizó por medio de RT-PCR HRM. El 19% de los individuos presentaron fototipo II, el 70% fototipo III y 11% fototipo IV. El 80% de los sujetos presentaron color de ojos café y color de cabellos café oscuro. Las dos SNVs evaluadas se encuentran en equilibrio de Hardy-Weinberg. Las frecuencias alélicas fueron de C=0,644, T=0,356, y de C= 0,756, G=0,244 para E272K y L374F, respectivamente. Ninguna de las variantes analizadas presentó asociación con el desarrollo de melanoma. El análisis de haplotipo ajustado por sexo y fototipo mostró un mayor riesgo de tener melanoma en individuos con el haplotipo CG, con OR:2,75 (IC 95%; 1,22-6,22,  $p=0,021$ ). Las frecuencias encontradas para las variantes del gen *SLC45A2* en este estudio se encuentran acordes con otros estudios realizados a la población latinoamericana, en donde el fototipo predominante es el II y el III.

Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta

## GH 3

### SECUENCIACIÓN DE FRAGMENTOS LARGOS DE LA REGIÓN *MC1R* CON LA TÉCNICA nCATS POR minION DE OXFORD NANOPORE

Ibáñez Oliver A.M.<sup>1</sup>, M. Cappetta<sup>1</sup>, B. Bertoni<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Genética, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay. anamibanez8@gmail.com

El melanoma es la principal causa de muerte causada por enfermedades de la piel. El receptor melanocortina-1 (*MC1R*) es un regulador de la pigmentación de la piel, receptor de MSH, que se expresa en melanocitos. El gen *MC1R* está ubicado en la región 16q24, una región con alta densidad génica e islas CpG. Numerosos estudios han demostrado que las variantes germinales de *MC1R* y el estado de metilación de la región se asocian con un mayor riesgo de melanoma. Nuestro objetivo fue obtener haplotipos de la región mayores a 20kb y el estado de metilación del ADN de la región en que se encuentra el *MC1R*. Para analizar la estructura de la región, se realizó la secuenciación por minION de Oxford Nanopore mediante una técnica basada en CRISPR Cas9. Dicha técnica utiliza Cas9 para introducir cortes en ubicaciones específicas y poder luego ligar adaptadores de secuenciación directamente a esos sitios (nCATS). No se necesita un proceso de amplificación por lo que se obtiene información directamente de la molécula nativa de ADN. Esta técnica presenta un gran potencial ya que en una sola reacción se obtuvo información sobre las variantes y el estado de metilación del fragmento analizado. Además de que al secuenciar en forma directa fragmentos de 10kb obtuvimos los haplotipos del individuo sin tener que basarnos en inferencias estadísticas. La secuenciación dirigida por Cas9 por su costo accesible es una gran herramienta para analizar genes candidatos en enfermedades complejas.

## GH 4

### EXPRESIÓN DE *SALL2* EN LA PROGRESIÓN DE CÁNCER DE COLON Y SU ASOCIACIÓN CON *AXIN2*

Quiroz Lagos A.<sup>1</sup>, C. Mardones Molina<sup>1</sup>, J.M. Navarrete Caro<sup>1</sup>, C. Delgado Schneider<sup>2</sup>, A. Salas Burgos<sup>3</sup>, R. Pincheira Barrera<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Laboratorio de Transducción de señales y Cáncer, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Chile; <sup>2</sup>Unidad de Anatomía Patológica, Hospital Guillermo Grant Benavente, Chile; <sup>3</sup>Laboratorio de Diseño de Fármacos, Departamento de Farmacología, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad de Concepción, Chile. ropincheira@udec.cl

*SALL2* es un factor de transcripción que ha sido involucrado en procesos de cáncer. Análisis de datos masivos de cáncer versus tejido normal indican que el ARNm de *SALL2* se encuentra significativamente disminuido en cáncer colorrectal (CCR). Sin embargo, a la fecha no se conoce su función en colon. Interesantemente análisis de ChIP-seq sugieren que *SALL2* regula genes asociados a la vía Wnt, vía hiperactiva en CCR, dentro de ellos *AXIN2*, un regulador negativo de la vía. En este trabajo estudiamos la expresión de *SALL2* en 156 biopsias de colon normal, adenoma y CCR del Hospital Guillermo Grant Benavente, para evaluar cambios en los niveles proteicos de *SALL2* durante la progresión del CCR. Resultados indican que *SALL2* se expresa en epitelio y estroma de colon normal, su expresión disminuye en adenoma y se pierde en CCR. A través de PCR, inmunoblot e inmunohistoquímica de líneas celulares de CCR, determinamos que *SALL2* se expresa en células epiteliales de colon normales (CCD-841-CoN), no así en líneas celulares de CCR. Finalmente, se evaluó la expresión de *AXIN2* en células CCD-841-CoN silvestres y nulas para *SALL2* y se encontró una correlación positiva entre *AXIN2* y *SALL2* frente al tratamiento con dos activadores de la vía Wnt. La correlación positiva entre *AXIN2* y *SALL2* fue confirmada por análisis bioinformáticos. Nuestros estudios proponen que *SALL2* regula positivamente la transcripción de *AXIN2*, un regulador negativo de la vía Wnt, y que esta regulación se perdería durante la progresión a adenocarcinoma con la pérdida de expresión de *SALL2*.

FONDECYT 1191172; Proyecto Doctorado Nacional ANID N°21181183

## GH 5

## EXOMA DE LÍNEA GERMINAL EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO ESPORÁDICO EN REGIONES DE ALTA Y BAJA INCIDENCIA EN COLOMBIA

Rosero C.<sup>1</sup>, S. Rosero-Rojas<sup>2</sup>, L. Mejía-Ortiz<sup>3</sup>, E.M. B Urbano-Rosero<sup>2</sup>, M. Coral-Bedoya<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Medicina, San Juan de Pasto, Nariño, Universidad Cooperativa de Colombia, Colombia; <sup>2</sup>Departamento de Biología, San Juan de Pasto, Nariño, Universidad de Nariño, Colombia; <sup>3</sup>Departamento de Biología, Santiago de Cali, Valle del Cauca, Universidad del Valle, Colombia. carol.roserog@campusucc.edu.co

En Colombia la incidencia de cáncer gástrico (CG) es alta, principalmente en la zona Andina del departamento de Nariño. Dada la etiología multifactorial del CG esporádico, que incluye la presencia de variantes somáticas, es necesario el estudio de mutaciones germinales que podrían contribuir a la carcinogénesis gástrica. El objetivo del estudio fue caracterizar variantes genéticas de línea germinal en el exoma de pacientes diagnosticados con CG de tipo esporádico en Nariño. Se realizó secuenciación de exomas a partir de cuatro muestras de pacientes con CG y posterior análisis bioinformático en el que se hizo control de calidad de las lecturas, alineación con el genoma de referencia hg19, llamado, anotación y priorización de variantes deletéreas de línea germinal. Además, se realizaron redes de interacción y análisis funcional de vías de los genes con variantes perjudiciales. Un total de 1.597.012 SNPs y 203.133 INDELS fueron identificados. Reportamos 52 SNPs y 12 inserciones raras y deletéreas, presentes en 62 genes. Adicionalmente se reportan cinco SNPs con cierto grado de patogenicidad en los genes: *ACADS* (g.121175696), *BRCA1*(g.41249297), *FLNC* (g.128498402), *MCCC2* (g.70936895) y *ACSS2* (g.33509608). Finalmente, proponemos estudios de validación de las variantes genéticas raras y poco frecuentes reportadas en este estudio, toda vez que pueden relacionarse con el riesgo del desarrollo de esta enfermedad.

INV2084-I, Universidad Cooperativa de Colombia

## GH 6

## GENETIC VARIANTS IN THE AHR GENE WERE IDENTIFIED IN HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA PATIENTS IN COLOMBIA

Trujillo Pelayo N.A.<sup>1</sup>, C. Vargas Castellanos<sup>1</sup>, A. A. Herrera Hernández<sup>2</sup>, S. Guauque-Olarte<sup>3</sup>, C. Fong<sup>4</sup>, L. Cifuentes-C<sup>5</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Salud, Grupo de Investigación en Genética Humana-GENEHUIS, Universidad Industrial de Santander, Colombia; <sup>2</sup>Facultad de Salud, Cirugía y Especialidades GRICES-UIS, Universidad Industrial de Santander, Colombia; <sup>3</sup>Facultad de Odontología, Campus Medellín, Grupo de Investigación GIOD, Universidad Cooperativa de Colombia, Colombia; <sup>4</sup>Facultad de Salud, Campus Santa Marta, Grupo de Investigación GIOD, Universidad Cooperativa de Colombia, Colombia; <sup>5</sup>Facultad de Odontología, Campus Pasto, Grupo de Investigación GIOD, Universidad Cooperativa de Colombia, Colombia. nathalia.trujillo@correo.uis.edu.co

Head and neck cancer (HNC) represents the sixth most common cancer by incidence worldwide. In Colombia, 2,962 new cases and 1,200 deaths were reported in 2018. The 90% of these tumors are squamous cell carcinomas (HNSCC). The strongest risk factor for developing HNSCC is tobacco consumption. However, not all people exposed to tobacco carcinogens develop cancer, suggesting the existence of inter-individual differences. The Aril hydrocarbon receptor (AhR) is a transcription factor that induces activation of enzymes responsible to metabolize xenobiotics. We aimed to identify genetic variants in the *AHR* gene in Colombian smoker patients with HNSCC and their effect on the receptor structure and function. The study included blood samples from 23 HNSCC patients. The *AHR* gene coding sequence and its exon-intron boundaries were sequenced (Sanger). We determined the presence and localization of variants using BLAST. We run the MutPrep, Polyphen and SIFT tools to establish the possible effects of the variants on the protein structure and function. We identified variants not previously reported in the Latin American population. Some of the variants have been classified as having unknown clinical significance, while others have not been previously reported. These variants may affect the protein function and could contribute to genetic susceptibility for developing HNC. The findings represent the first approach to identify SNPs in the *AHR* gene in Colombian population. This study contributes to the understanding of the genetic susceptibility to HNC in the Colombian population.

CONADI-UCC (INV2085)

## GH 7

## EFFECTO DE LA VARIANTE RS4541843-T EN LA EXPRESIÓN DEL microARN-182 Y EN LA DISMINUCIÓN DEL ARN MENSAJERO DE BRCA1

Gavilán Rosales C.<sup>1</sup>, S. Morales<sup>1</sup>, J.C. Tapia<sup>2</sup>, L. Jara<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Programa de Genética Humana, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile; <sup>2</sup>Departamento de Biología Celular y Molecular, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. carolina.gavilan.r@ug.uchile.cl

Diferentes estudios han establecido que los microARNs (microARNs) se asocian al desarrollo de cáncer de mama (CM). Las variantes en genes de miARNs pueden afectar: el procesamiento, la maduración del miARN o la interacción del miARN-mARN blanco. El miARN-182 es un miARN oncogénico que promueve la proliferación y migración de células cancerígenas mamarias. Se ha demostrado que el miARN-182 tiene como blanco al mARN de BRCA1. Previamente, nuestro grupo, estableció que la variante rs4541843-T (primiR-182) se asoció con mayor riesgo de desarrollar CM. Para evaluar el efecto del rs4541843-T sobre la expresión del miRNA-182 maduro y sobre la unión al mARN de BRCA1, se realizaron estudios *in vitro*. Los resultados de RT-qPCR mostraron que el rs4541843-T aumenta la expresión del miARN-182 en ambas líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231. El ensayo de Dual de Luciferasa mostró que, en presencia del alelo de riesgo T, existe aumento de la unión del miARN-182 a su secuencia blanco, lo que tiene como consecuencia la disminución de la proteína BRCA1. En consecuencia, individuos BRCA1/2-negativos pero portadores del genotipo rs4541843-T miARN-182, tendrían bajos niveles de proteína BRCA1. Se considera de alto riesgo a toda persona con mutaciones en los genes BRCA1/2. El porcentaje de casos pertenecientes a estas familias, pero BRCA1/2-negativas es de aproximadamente el 50%. Los resultados de este trabajo permitirían explicar la existencia de pacientes con alto riesgo, pero negativas para mutaciones en BRCA1.

FONDECYT 1200049; Proyecto Puente ICBM 2019.

## GH 8

## ASOCIACIÓN ENTRE VARIACIÓN EN LOS GENES DRIVERS TBX3, MAP3K1 Y SF3B1, Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA EN POBLACIÓN CHILENA

Morales S.<sup>1</sup>, R. Godoy<sup>1</sup>, J.C. Tapia<sup>2</sup>, F. Gómez<sup>3</sup>, E. Waugh<sup>3</sup>, J.M. Reyes<sup>4</sup>, L.E. Jara Sosa<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Programa de Genética Humana, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile; <sup>2</sup>Programa de Biología Celular y Molecular, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile; <sup>3</sup>Clínica Santa María, Chile; <sup>4</sup>Clínica Las Condes, Chile. ljara@med.uchile.cl

El cáncer de mama (CM) es el más frecuente en mujeres en el mundo. En Chile presenta la primera tasa de mortalidad por cáncer en mujeres (16,6/100.000 mujeres). El principal factor de riesgo para el desarrollo de CM es la predisposición genética. Alternativamente, durante la tumorigénesis, sólo 2-8 mutaciones conocidas como *drivers* son las responsables del inicio y progresión de un tumor. En el presente estudio se realizó análisis de asociación entre los SNPs en los genes *driver*: SF3B1 (rs4685), TBX3 (rs12366395, rs8853 y rs1061651) y MAP3K1 (rs72758040) y el riesgo de CM. Los SNPs se genotiparon en 486 casos BRCA1/2-negativos y 1.258 controles mediante ensayo TaqMan. Los resultados mostraron que, el alelo rs12366395-G (TBX3) y los portadores del alelo G (A/G+G/G) se asociaron con riesgo de CM en casos con fuerte historia familiar (OR=1,2 [95% CI 1,0-1,6]  $p=0,02$  y OR=1,5 [95% IC 1,0-2,2]  $p=0,02$ , respectivamente). En el gen MAP3K1, el rs72758040-C se asoció con mayor riesgo en casos con moderada historia familiar para CM (OR=1,3 [95% CI 1,0-1,7]  $p=0,02$ , y OR=1,3 [95% CI 1,0-1,8]  $p=0,03$ , respectivamente). Además, se evaluó el efecto combinado de los rs12366395-G y rs72758040-C. El riesgo de CM familiar aumentó en forma dosis dependiente con el número de alelos de riesgo, lo que refleja un efecto aditivo ( $ptrend=0,0002$ ). Dado que los factores genéticos son importantes en la etiología del CM, identificar variación involucrada en la carcinogénesis mamaria es importante y los hallazgos pueden permitir el diseño de paneles multi-SNPs para *screening* en familias chilenas de alto riesgo.

FONDECYT 1200049, Proyecto Puente ICBM 2019



## GH 9

## EFFECTO FUNCIONAL DE LOS rs6505162 miARN-424 Y rs895819 miARN-27A SOBRE LA VIABILIDAD Y APOPTOSIS CELULAR EN LA TUMOROGÉNESIS MAMARIA

Morales Pison S.F.<sup>1</sup>, J.C. Tapia<sup>2</sup>, H.R. Contreras<sup>3</sup>, L. Jara<sup>1</sup>.  
<sup>1</sup>Programa de Genética Humana, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile; <sup>2</sup>Programa de Biología Celular y Molecular, Facultad de Medicina, ICBM, Universidad de Chile, Chile; <sup>3</sup>Oncología Básico-Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile. seba.morales.p@gmail.com

Se ha demostrado que los microARNs (miARNs) se encuentran desregulados en diferentes tipos de cánceres, lo que podría ser consecuencia de la existencia de variación en su secuencia codificante. Diferentes estudios epidemiológicos han informado sobre la asociación entre SNPs en microARNs (miARNs) y riesgo de cáncer de mama (CM). Previamente, nuestro grupo de trabajo realizó estudios de asociación entre pacientes con CM *BRCA1/2*-negativos y los SNPs rs6505162:C>A (pre-miR-423) y rs895819:A>G (pre-miR-27a). Se demostró que el rs6505162:C>A se asoció con aumento del riesgo de CM y que el genotipo G/G del SNP rs895819:A>G, se asoció con efecto protector para CM. Para evaluar la participación de estos SNPs en la carcinogénesis mamaria, se estudió *in vitro* el efecto de estos sobre: a) los niveles de expresión de los miARNs, b) la viabilidad celular y c) la apoptosis celular, utilizando líneas celulares de CM esporádico (MCF-7) y triple negativo (MDA-MB-231). Los resultados mostraron que: a) el rs6505162-A (pre-miRNA-423) aumenta los niveles de expresión del miRNA-423 maduro, aumenta significativamente la viabilidad celular y disminuye la muerte por apoptosis en las líneas MCF-7 y MDA-MB-231; b) el rs895819-G (pre-miARN-27a) aumenta los niveles de expresión del miARN-27a maduro, disminuye la viabilidad celular y aumenta la apoptosis celular de las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231. Estos resultados podrían permitir concluir que el miR-423 rs6505162-A podría potencialmente actuar como un oncogén en la tumorogénesis mamaria y que el miR-27a rs895819-G podría tener un efecto protector en la tumorogénesis del CM.

FONDECYT 1200049, Proyecto Puente ICBM 2019

## GH 10

## BIOMARCADORES MOLECULARES INVOLUCRADOS EN LA RESPUESTA RÉDOX E INFLAMATORIA EN LEUCEMIAS AGUDAS

Agüero Aguilera A.C.<sup>1</sup>, B. Issé<sup>1</sup>, S. Lazarte<sup>1</sup>, E. Ledesma Achem<sup>1</sup>, M.E. Mónaco<sup>1</sup>, M. Terán<sup>1</sup>, C. Haro<sup>1</sup>.  
<sup>1</sup>Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia, Instituto de Bioquímica Aplicada, Universidad Nacional de Tucumán, Argentina. anac.agueroa@gmail.com

El estrés oxidativo (EOx) y la inflamación influyen en la patogénesis y evolución de diversas neoplasias hematológicas. En respuesta a estas injurias celulares, la vía de señalización mediada por el factor de transcripción *nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (NRF2)* cumple un rol como modulador del balance rédox. El objetivo de este trabajo fue estudiar, a nivel transcripcional, biomarcadores de EOx e inflamación en leucemias agudas (LA) y evaluar su grado de asociación con *NRF2*. Entre 2016 y 2020 se evaluaron 31 LA mieloides (LMA), 13 LA promielocíticas (LPA), 26 LA linfoides (LLA) y 41 individuos aparentemente sanos (C). Se determinó la expresión génica de catalasa (*CAT*), superóxido dismutasa (*SOD*), peroxirredoxina-2 (*PRX-2*), *IL-6*, *TNF-α* y *NRF2* en leucocitos de sangre periférica, por retrotranscripción-PCR en tiempo real. Los datos obtenidos se normalizaron respecto a la expresión de la gliceraldehído 6-fosfato deshidrogenasa (*GAPDH*). El análisis comparativo de los grupos mostró niveles de expresión significativamente menores de *SOD* en todas las LA respecto al grupo C; mientras que *CAT* y *PRX-2* tuvieron un comportamiento semejante en los grupos estudiados. LLA y LPA evidenciaron menores niveles de transcritos de *IL-6* respecto a los controles, mientras que *TNF-α* fue menor en LMA respecto a C ( $p < 0,05$ ). El grado de asociación entre *NRF2* y sus genes blancos fue significativamente menor en los individuos con LA respecto a los controles. Estos hallazgos demuestran expresiones diferenciales de algunos reguladores rédox en las distintas LA evaluadas, sugiriendo un desbalance oxidativo e inflamatorio particular según el tipo de leucemia.

FONCYT PICT 2017-2067

## GH 11

## FRECUENCIA DE VARIANTES APOE EN DIFERENTES GRUPOS ÉTNICOS DE LA POBLACIÓN COLOMBIANA

Perdomo V.A.<sup>1</sup>, N. Rivera Franco<sup>1</sup>, G. Barreto<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad del Valle, Colombia. guillermo.barreto@correounivalle.edu.co

La Apolipoproteína E (APOE) está implicada en patologías neurodegenerativas y cardiovasculares. Sus distintas isoformas son codificadas por los alelos E2, E3 y E4, siendo este último un factor de riesgo asociado con enfermedad de Alzheimer. El origen étnico y poblacional son factores determinantes de la frecuencia de las diferentes variantes del genotipo APOE. Teniendo en cuenta la estructura triétnica de la población colombiana (amerindia, afrodescendiente y europea) el objetivo del presente estudio fue determinar las frecuencias alélicas y genotípicas del gen APOE en esta población. Utilizando RFLPs fueron estudiados 527 individuos sanos, no relacionados, con edades entre 30 y 60 años y procedencia afrodescendiente (226), mestiza (183) y amerindia (118) del sur occidente y centro colombiano. El genotipo E3E3 presentó la mayor frecuencia: 80,3, 71,0 y 52,3% en amerindios, mestizos y afrodescendientes, respectivamente. E3E4 presentó frecuencias entre 14,4 y 21,9% y E2E3 valores iguales o menores al 18%. Las frecuencias para E2E2 y E2E4 fueron inferiores al 2,1%. El genotipo E4E4 fue observado con mayor frecuencia en afrodescendientes (6,2%) que en mestizos y amerindios (1,1%). Con relación a las frecuencias alélicas E3 fue observado en 91, 84,7 y 73% de amerindios, mestizos y afrodescendientes, respectivamente, mientras que E2 fue el menos frecuente con valores inferiores al 11%. E4 presentó frecuencias significativamente mayores en afrodescendientes (18%) que en mestizos y amerindios (12% y 0,8% respectivamente). La alta frecuencia comparativa observada en afrodescendientes del genotipo E4E4 y alelo E4, podría asociarse al desarrollo de patologías neurológicas o cardiovasculares en este grupo poblacional.

Universidad del Valle. CI 71213

## GH 12

## EVALUACIÓN DEL PERFIL METABÓLICO Y TRANSCRIPTÓMICO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS COLOMBIANOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE PRECURSORES B (LLA-B)

Pachón Meza K.L.<sup>1</sup>, J.L. Padilla Agudelo<sup>1</sup>, D.F. Rincón Reyes<sup>1</sup>, S.M. Sanabria Barrera<sup>2</sup>, J.A. Gutiérrez Triana<sup>1</sup>, N. Cruz Rodríguez<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Salud, Escuela de Microbiología, Universidad Industrial de Santander, Colombia; <sup>2</sup>Laboratorio de Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia, Colombia. karenlizethpachon@gmail.com

Colombia es el tercer país con mayor reporte de nuevos casos anuales de Leucemia Linfoblástica Aguda de precursores B (LLA-B); y la supervivencia global en niños apenas alcanza el 60%. Para identificar los mecanismos moleculares responsables de este fenómeno, nuestra línea de investigación comparó los perfiles transcripcionales de linfoblastos aislados de pacientes adultos colombianos con LLA-B, respondedores y no respondedores al tratamiento quimioterapéutico de inducción, e identificó en estos últimos la sobreexpresión de un perfil constituido por los genes *ID1/ID3* e *IGJ*. Adicionalmente, se realizó un análisis de expresión génica diferencial de enriquecimiento de vías de señalización y procesos biológicos en un modelo celular de LLA-B con sobreexpresión de la firma génica, en el que se encontró que los procesos celulares más alterados se encontraban relacionados con el metabolismo. El presente trabajo amplía el estudio a pacientes pediátricos colombianos con LLA-B para evaluar el perfil transcripcional de la firma *ID1/ID3/IGJ* y el metabolismo energético de linfoblastos tumorales aislados de médula ósea; para lo cual, se realizaron ensayos de metabolismo glicolítico y mitocondrial en el equipo Seahorse XFe24 y se evaluó la expresión de los genes por medio de RT-qPCR. Finalmente, se relacionaron los resultados con las características clínicas y respuesta al tratamiento de los pacientes. La información obtenida favorece la identificación de variables moleculares y celulares relacionados con el comportamiento clínico de la enfermedad en pacientes colombianos, y proporciona las bases para la selección de un tratamiento más personalizado de acuerdo con las características celulares de cada paciente, que puedan contribuir a mejorar del desenlace clínico.

Universidad Industrial de Santander; Fundación Cardiovascular de Colombia; Ministerio de Ciencias, Tecnología e Innovación de Colombia

## GH 13

## EVALUACIÓN DEL EFECTO DE LA MODULACIÓN DE LA FIRMA GÉNICA DE MAL PRONÓSTICO *ID1/ID3/IGJ* EN UN MODELO CELULAR DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE PRECURSORES B (LLA-B)

Padilla Agudelo J.L., J.A. Gutiérrez Triana<sup>1</sup>, N. Cruz Rodríguez<sup>1</sup>, D.F. Rincón Reyes<sup>1</sup>, K.L. Pachón Meza<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Salud, Santander, Universidad Industrial de Santander (UIS), Colombia. j196\_padilla@hotmail.com

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una neoplasia hematológica con una alta incidencia en Colombia, con tasas de respuesta al tratamiento y curación más bajas que en otros países del mundo. Actualmente nuestro país posee información escasa acerca de las características moleculares de la enfermedad, por lo que se desconocen los mecanismos propios en la población que podrían estar influyendo en la respuesta del tratamiento. Estudios previos de nuestra línea de investigación, realizados en pacientes adultos colombianos con LLA-B identificaron, por primera vez un perfil de expresión génica diferencial entre pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento quimioterapéutico de inducción. Este perfil se caracterizó por la elevada expresión simultánea de los genes *ID1* (*DNA-binding protein inhibitor 1*), *ID3* (*DNA binding protein inhibitor 3*) e *IGJ* (*Immunoglobulin J polypeptide*), los cuales están implicados en diversos procesos tumorales. Se desconoce si estos biomarcadores están involucrados mecánicamente en el desenlace clínico y la baja respuesta al tratamiento en pacientes colombianos. Para evaluar esta posibilidad, en el presente trabajo reportamos la modificación genética de la línea de leucemia linfoblástica aguda NALM6, mediante CRISPR-Cas y sistema transposasa, con el objetivo de sobreexpresar cada uno de los genes de la firma genética y evaluar las alteraciones en la resistencia a agentes quimioterapéuticos empleados rutinariamente en clínica. Al analizar las líneas estables por qPCR y *western blot* encontramos que los transgenes no se expresan, independientemente del sistema de integración usado. Estos resultados motivan la búsqueda de alternativas de manipulación de la expresión génica en las células NALM6.

MinCiencias, convocatoria 807 (2018)

## GH 14

## BÚSQUEDA DE MARCADORES EPIGÉNÉTICOS CON VALOR PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOBLÁSTICA AGUDA EN URUGUAY

Salvarrey F., S. Pereyra<sup>1</sup>, N. Dell'Oca<sup>1</sup>, R. Neumann<sup>2</sup>, C. May<sup>2</sup>, M.N. Zubillaga<sup>3,4</sup>, B. Bertoni<sup>1</sup>, M. Cappetta<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; <sup>2</sup>Department of Genetics, College of Medicine, University of Leicester, UK; <sup>3</sup>Laboratorio de Biología Molecular, Asociación Española Primera en Salud, Montevideo, Uruguay; <sup>4</sup>Laboratorio de Biología Molecular, MUCAM, Montevideo, Uruguay. florenciasalvarrey@gmail.com

La leucemia mieloblástica aguda (LMA) es la leucemia aguda más frecuente en adultos mayores. En estudios genómicos recientes se describieron alteraciones somáticas genéticas y epigenéticas en genes candidatos recurrentes en pacientes con LMA con importancia clínica y terapéutica. Actualmente, se utilizan marcadores citológicos, citogenéticos y moleculares para definir el pronóstico. No obstante, algunos de los pacientes presentan cariotipo normal al diagnóstico sin otros marcadores pronósticos disponibles, lo que dificulta predecir su evolución. Con el objetivo de detectar nuevos marcadores pronósticos epigenéticos en pacientes con LMA de Uruguay, evaluamos los niveles de metilación de los promotores de los genes candidatos *TET2*, *KIT* y *PTEN*, en 17 muestras de ADN de pacientes con LMA al debut de la enfermedad, y un control sano. Se amplificaron los promotores génicos a partir de ADN tratado con bisulfito de sodio y se secuenciaron utilizando la plataforma MinION (Nanopore). Se diseñó un *pipeline* de análisis bioinformático para determinar el estatus de metilación de cada CpG en las regiones promotoras estudiadas, y se correlacionaron con los datos clínicos de los pacientes. Los promotores estudiados se encuentran desmetilados en la mayoría de los individuos. Sin embargo, detectamos sitios CpG específicos hipermetilados en los promotores de *TET2* y *KIT* en pacientes con una manifestación extremadamente aguda de la enfermedad con evolución rápidamente desfavorable, en comparación con el control. Estos resultados preliminares deben ser validados en un muestreo mayor. Actualmente estamos analizando otros promotores génicos con el fin de ayudar al manejo clínico de los pacientes con LMA en Uruguay.

Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII), PEDECIBA, UdelaR



## GH 15

## ROL DEL INMUNOFENOTIPO EN EL PRONÓSTICO EN PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA EN EL HOSPITAL "TEODORO MALDONADO CARBO". GUAYAQUIL, ECUADOR

Gutierrez Andrade J<sup>1</sup>, C. Santana San Lucas<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Medicina, Ciencias Médicas, Universidad de Guayaquil, Ecuador. jorgeandres20052010@gmail.com

La caracterización del inmunofenotipo es una de las principales pruebas dentro de la valoración y estadificación de la leucemia mieloide aguda (LMA), patología caracterizada por la proliferación maligna de células de la serie mieloide estancadas en distintos estadios de maduración; el inmunofenotipaje se lleva a cabo mediante citometría de flujo, una técnica que permite el análisis cuantitativo y cualitativo de poblaciones y subpoblaciones celulares, en base a la identificación de un panel de *Clúster of differentiation* (CD); dicho estudio adquiere importancia en la toma de decisiones clínicas y terapéuticas. Sin embargo, su utilidad pronóstica, es incierta. Nuestro estudio buscó como objetivo principal, determinar si la expresión de marcadores inmunofenotípicos específicos influyeron en el curso clínico de pacientes con LMA. Para su realización, se compilaron los reportes de citometría de flujo durante un periodo de dos años; 52 pacientes, de un universo de 200, resultaron aptos para participar en nuestra investigación, la cual se llevó a cabo correlacionando el panel de marcadores con la mortalidad y remisión mediante la herramienta de correlación lineal de Spearman, con intervalo de confianza del 95%. Como resultado obtuvimos que: 1) el marcador CD105, tuvo una correlación perfecta positiva para la mortalidad, asociado a un peor curso de la enfermedad; 2) en cuanto a la remisión, no se evidenció que la expresión de algún marcador específico del panel infiera en la respuesta al tratamiento. Sin embargo, notamos que la no expresión de los marcadores CD35, CD25, CD7, CD14, CD19, estuvo directamente relacionada con una mejor supervivencia.

## GH 16

## SÍNDROME DE DELECCIÓN DE GENES CONTIGUOS *NF1*: REPORTE DE UN CASO

Lopez S.F.<sup>1</sup>, G. Zelaya<sup>1</sup>, M.E. Foncuberta<sup>1</sup>, A. Moresco<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Genética, Hospital Garrahan., Argentina. sofiaflopez1988@gmail.com

Las microdeleciones en 17q11.2, que incluyen la región del gen de la neurofibromatosis tipo 1 (*NF1*), son responsables del síndrome de delección de genes contiguos *NF1* (OMIM #613675), observado en aproximadamente el 4% de los pacientes con neurofibromatosis (*NF1*). Deleciones que abarquen el gen *NF1* y sus regiones flanqueantes se asocian con un fenotipo de *NF1* más severo que la presentación clásica, con dismorfias faciales, retraso en el neurodesarrollo, defectos cardiovasculares, sobrecrecimiento, con aparición más temprana de neurofibromas benignos, tumores malignos de la vaina del nervio periférico y otras neoplasias. Se han descrito cuatro tipos de deleciones en el gen *NF1* (tipo 1, 2, 3 y atípicas), que difieren en tamaño, ubicación de puntos de ruptura, número de genes involucrados y mosaicismo somático. El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas y moleculares de una paciente con síndrome de microdelección *NF1*. Se trata de una niña de nueve años con diagnóstico clínico de neurofibromatosis que por la presencia de facie tosca y talla alta se solicitó el estudio de hibridación genómica comparada (array-CGH) donde se observó una delección de aproximadamente 1,29 Mb en la región 17q11.2, que involucra 22 genes OMIM, entre ellos el gen *NF1*, por lo que se confirmó el diagnóstico de Síndrome de delección de genes contiguos 17q11.2. Presentamos el caso de esta paciente con el fin de brindar más información y una mejor caracterización del síndrome de microdelección de *NF1*.

## GH 17

## UNCOVERING THE GENETIC BASIS UNDERLYING SLEEP ABNORMALITIES IN IDIOPATHIC PARKINSON'S DISEASE

Olivares G.H.<sup>1,2</sup>, F. Núñez<sup>1,2</sup>, N. Candia<sup>1,2</sup>, C. Molina<sup>1,2</sup>, K. Oróstica<sup>3</sup>, R. Neira<sup>1,2</sup>, V. Martínez<sup>1,2</sup>, L. Krohn<sup>4</sup>, R.A. Verdugo<sup>5</sup>, Z. Gan-Or<sup>4</sup>, A.D. Klein<sup>6</sup>, P. Olgún<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Programa de Genética Humana, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile; <sup>2</sup>Departamento de Neurociencia, BNI, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile; <sup>3</sup>Departamento de Ingeniería Química y Biotecnología, Centro de Biotecnología y Bioingeniería (CeBiB), Universidad de Chile, Chile; <sup>4</sup>Montreal Neurological Institute, Department of Neurology and Neurosurgery, Department of Human Genetics, Canada; <sup>5</sup>Departamento Oncología Básico-Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile; <sup>6</sup>Centro de Genética y Genómica, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo. patricioolguin@uchile.cl

Parkinson's Disease (PD) affects 1% of the population above 60 years old; 85% of PD cases cannot be related to a mendelian inheritance pattern and are defined as idiopathic (iPD). Degeneration of dopaminergic neurons at the substantia nigra leads to motor and non-motor symptoms in PD patients. Sleep disturbances, including idiopathic REM sleep behavior disorder (iRBD), precede motor symptoms and PD clinical onset by months or even years. Therefore, uncovering the genetic basis underlying iPD sleep disorders could help to detect and treat patients opportunely. Here we used a strategy that combines gene discovery in a *Drosophila* model of iPD with human genetics and functional analyses to tackle this problem. First, we performed genome-wide association studies in a subset of the *Drosophila* Genetic Reference Panel (DGRP) lines exposed to rotenone, a validated model of iPD neurodegeneration. We identified 345 SNPs that mapped to 233 genes potentially associated with iPD-related sleep disorders. Interestingly, we identified SNPs in human orthologs of 29 such genes associated with iRBD, including *Glucocerebrosidase* (*GBA*), whose mutations are the major genetic risk factor of iPD. Knockdown of 12 candidate genes in dopaminergic neurons, including *GBA*, *Hsp83*, and *Syt1*, modifies the sleep phenotypes in the iPD *Drosophila* model, supporting its role in iRBD. Our work proposes novel modifier genes of the sleep disturbances that precede PD development and could help predict the outcome of the disease and the design of personalized therapies.

Pew Innovation Fund #00032422; ICM P09-015F, BNI

## GH 18

## FRECUENCIAS POLIMÓRFICAS DEL GEN DE LA APOLIPOPROTEÍNA EN POBLACIÓN AFECTADA CON ALZHEIMER EN EL VALLE DEL CAUCA, COLOMBIA

Rodríguez Herrera M.A.<sup>1</sup>, V.A. Perdomo<sup>1</sup>, G. Barreto<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Universidad del Valle, Colombia. maria.rodriguez.herrera@correounivalle.edu.co

La enfermedad del Alzheimer (EA) es la patología neurodegenerativa responsable de la mayoría de los casos de demencia en la población humana. El gen que codifica para la Apolipoproteína E (*APOE*) es el marcador de riesgo genético más importante para el desarrollo de EA. *APOE* tiene tres alelos determinados por polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el exón 4, que dan lugar a tres isoformas de la proteína con propiedades estructurales y funcionales diferentes. Los portadores del alelo  $\epsilon_4$  presentan efectos deletéreos sobre la proteína que han sido asociados con la aparición de la EA. En este trabajo se caracterizó por primera vez en 30 pacientes diagnosticados con Alzheimer, y en sus respectivos controles, las frecuencias genotípicas y alélicas del gen *APOE* en el Valle del Cauca, Colombia. Las tres variantes del gen *APOE* fueron tipificadas por PCR-RFLPs. Fueron encontradas diferencias significativas en las frecuencias alélicas y genotípicas entre pacientes y controles. En los pacientes fueron observados los alelos  $\epsilon_3$  y  $\epsilon_4$ , presentándose en igual proporción (50%), y, los genotipos  $\epsilon_3\epsilon_3$ ,  $\epsilon_3\epsilon_4$  y  $\epsilon_4\epsilon_4$ , siendo el más común el segundo (53,3%). En los controles se presentaron los genotipos  $\epsilon_2\epsilon_3$  y  $\epsilon_3\epsilon_3$ , siendo el último el más común (87,8%), y, como alelo más frecuente el  $\epsilon_3$  (93,9%). Las altas frecuencias observadas en los pacientes para el alelo 4 puede asociarse con susceptibilidad a Alzheimer.

Universidad del Valle, CI 71213

## GH 19

## BASES GENÉTICAS DEL COMPORTAMIENTO LOCOMOTOR DE ESCALADA EN *Drosophila melanogaster*

Zamora Morales C.<sup>1</sup>, N. Candía González<sup>1</sup>, P. Olgún Aguilera<sup>1</sup>, I. Medina<sup>1</sup>, G. Olivares Herane<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. claudia.zamora@ug.uchile.cl

En estudios de interacción genotipo-ambiente, la rotenona se ha utilizado como un agente externo que permite entender cómo el ambiente ejerce un efecto en el desarrollo de ciertas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson. Una especie modelo que permite estudiar esta interacción es *Drosophila melanogaster*, que ha evidenciado que la exposición a rotenona induce déficits severos en la escalada. Sin embargo, en nuestro laboratorio hemos observado una gran variabilidad en la escalada en un grupo de moscas con distintos genotipos tratadas con una concentración subletal de rotenona. Estas diferencias nos llevan a cuestionarnos cuáles son los rasgos del movimiento que contribuyen a que las moscas superen cierta altura durante la escalada, y cuáles de ellos son afectados por la interacción entre la rotenona y el genotipo. El objetivo es identificar genes que subyacen a la interacción entre el genotipo y la exposición a rotenona en la variación de los rasgos de escalada en *D. melanogaster*, como la distancia recorrida, el desplazamiento, la direccionalidad, la velocidad y número de pausas. Para esto se realizó el seguimiento de cada mosca en ensayos de escalada y se caracterizaron cada uno de los rasgos estudiados, identificándose variantes y genes candidatos asociados a la variación con un análisis a lo ancho del genoma (GWAS) y estudiándose redes de asociación proteína-proteína para los genes candidatos. Finalmente, se determinó que la variación fenotípica de las líneas estudiadas depende del genotipo y de la interacción genotipo ambiente, no encontrándose redes, pero sí genes relacionados con enfermedades neurodegenerativas.

Universidad de Chile

## GH 20

## ANÁLISIS DE METILACIÓN DE PROMOTORES DE GENES CANDIDATOS EN PARTO PREMATURO SEVERO

Sardina A.<sup>1</sup>, R. Neumann<sup>2</sup>, C. May<sup>2</sup>, R. Sapiro<sup>3</sup>, B. Bertoní<sup>1</sup>, M. Cappetta<sup>1</sup>, S. Pereyra<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; <sup>2</sup>Department of Genetics, College of Medicine, University of Leicester, UK; <sup>3</sup>Departamento de Histología y Embriología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay. angelasardinaferre@gmail.com

El parto pretérmino (PPT) es el parto desencadenado antes de 37 semanas de gestación, y es un problema de salud a nivel mundial, siendo la principal causa de muerte y morbilidad infantil. Es una enfermedad compleja, que puede desencadenarse por factores genéticos, sociales y/o ambientales. En Uruguay anualmente 12% de los niños nacen prematuros, siendo un problema de salud nacional causando problemas en el desarrollo a corto y largo plazo. Previamente identificamos genes diferencialmente expresados en recién nacidos PPT severos en la población uruguaya. Nuestro objetivo fue evaluar si estos genes tienen cambios en la metilación del ADN de sus promotores que expliquen el cambio en su expresión. Para estudiarlo seleccionamos tres genes diferencialmente expresados entre aquellos con mayores tasas de cambio logarítmico absolutas: *MIR155HG*, *GK* y *PIK3AP1*. Se amplificaron por PCR y se secuenciaron ADNs tratados con bisulfito de sodio de cuatro pacientes con PPT severo y seis con parto a término como controles. Se secuenciaron mediante la plataforma MinION (Nanopore) y se diseñó un *pipeline* de análisis bioinformático para estimar el porcentaje de metilación de cada CpG en las regiones estudiadas. Detectamos una hipometilación del promotor de *MIR155HG* en recién nacidos PPT severos en comparación a los controles, en concordancia con la sobreexpresión en prematuros reportada previamente. Sin embargo, estas diferencias no fueron significativas estadísticamente según el test de Wilcoxon. Estos resultados preliminares deben ser analizados en un muestreo mayor, para validar el efecto de la metilación de ADN en estos promotores génicos sobre el PPT.

PEDECIBA; UdelaR

## GH 21

## ASOCIACIÓN DE GENOTIPOS DEL POLIMORFISMO rs972283 (A>G) DE *KLF14* CON PARÁMETROS LIPÍDICOS EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 (DMT2) DE SAN LUIS, ARGENTINA

Pignataro V.A.<sup>1</sup>, S. Zabala<sup>1</sup>, J.J. Videla<sup>2</sup>, S.B. Diaz<sup>2</sup>, S.E. Siewert<sup>1</sup>, M.E. Vasquez Gomez M.E.<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Química, Bioquímica y Farmacia, Biología, Universidad Nacional de San Luis, Argentina; <sup>2</sup>Área de Bioquímica, Hospital San Luis, Argentina. eridhere@gmail.com

Está ampliamente estudiado que el *KLF14* afecta a todo el espectro de los rasgos del síndrome metabólico. *KLF14* actúa como un regulador trans de la expresión de genes en el tejido adiposo y los alelos de riesgo asociados reducirían su transcripción en dicho tejido. Se caracterizaron los polimorfismos rs972283 del gen *KLF14* en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) y controles. Para el estudio de asociación con diabetes, se separó la población entre un grupo de 60 controles y 39 pacientes con DMT2. Los parámetros bioquímicos fueron determinados usando kit comercial. El ADN fue extraído de sangre periférica y genotipificado para el polimorfismo SNP rs972283 utilizando la técnica Tetra Primers ARMS-PCR. El análisis estadístico se realizó con los programas InfoStat/L y SNPStats Software. Las frecuencias alélicas y genotípicas de SNP rs972283 fueron similares en ambos grupos estudiados y no se encontró ninguna asociación de riesgo con los modelos de herencia estudiados, lo que indicaría que este polimorfismo no es responsable del desarrollo de la DMT2. Los individuos con DMT2 que presentaron el alelo A del polimorfismo rs972283 mostraron mayores valores de la relación CT/cHDL y cLDL/cHDL respecto a la presencia del alelo G. El genotipo A/A se relacionaría con mayores niveles de cLDL. En conclusión, la presencia del alelo A confiere susceptibilidad a riesgo elevado de sufrir cardiopatía isquémica por placa ateromatosa. Los individuos homocigotas G/G tendrían una mayor protección a consecuencias fisiopatológicas serias respecto al metabolismo de los lípidos.

PROICO 2-3718, Universidad Nacional de San Luis, Argentina

## GH 22

## ESTUDIO DEL HAPLOTIPO DE LOS POLIMORFISMOS rs12107982 DE *TGFBR1* Y rs972283 DE *KLF14* EN UNA POBLACIÓN DE SAN LUIS

Orozco A.<sup>1</sup>, V. Pignataro<sup>1</sup>, S. Zabala<sup>1</sup>, S. Baigorria<sup>2</sup>, S. Siewert<sup>1</sup>, M.E. Vasquez Gomez M.E.<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Química, Bioquímica y Farmacia, Genética, Universidad Nacional de San Luis, Argentina; <sup>2</sup>Bioquímica, Hospital San Luis, Argentina. eridhere@gmail.com

El *KLF14* está relacionado con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2), enfermedades cardiovasculares y el metabolismo lipídico en distintas poblaciones. Se ha demostrado que limita la actividad de *TGFβRII* a través de un circuito de retroalimentación negativa. La unión del ligando TGFβ a sus receptores activaría una cascada de señalización que provocaría la expresión de *KLF14*. Se analizó la asociación entre las variantes haplotípicas de los genes *KLF14* y *TGFβRII* con dislipidemias, IMC, parámetros lipídicos y DMT2. La población consistió en 109 voluntarios residentes de la Ciudad de San Luis, de ambos sexos. Los pacientes fueron separados en dos grupos: un grupo no diabético o control (n=65) y un grupo de pacientes con DMT2 (n=44). El ADN fue extraído de sangre y genotipificado para los polimorfismos rs12107982 de *TGFβRII* y rs972283 del *KLF14* utilizando la técnica Tetra Primers ARMS-PCR. El análisis de asociaciones haplotípicas, se realizó mediante el software SnpStats. No se encontró relación entre los haplotipos con ninguno de los criterios de dislipidemia, los niveles de IMC elevado. Al analizar la relación CT/cHDL, el haplotipo AA presentaría riesgo cardiovascular aumentado con respecto al haplotipo A/G ( $p=0,031$ ). La combinación de un alelo A del *KLF14* con el alelo A en el SNP del *TGFβRII* se asociaría de forma muy significativa con el riesgo aumentado de padecer aterosclerosis y sería aquella con el mayor riesgo con respecto a todos los haplotipos ( $p$  global=0,038). Nuestros resultados indicarían que resulta propicio analizar el haplotipo de ambos SNPs como una medida indicativa del riesgo combinado.

PROICO 2-3718, UNSL, San Luis, Argentina.



## GH 23

## ANÁLISIS DE VARIANTES DE NUCLEÓTIDO SENCILLO EN LOS GENES *TLR1*, *TLR2*, Y *TLR6* EN POBLACIÓN DE NORTE DE SANTANDER, COLOMBIA

Acosta Mora C.R.<sup>1</sup>, M.I. Guerrero Guerrero<sup>1</sup>, L.D. Gutierrez Castañeda<sup>2,3</sup>. <sup>1</sup>Grupo Dermatología Tropical, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Colombia; <sup>2</sup>Grupo Dermatología General, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Colombia; <sup>3</sup>Grupo Ciencias Básicas en Salud- CBS-FUCS, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Colombia. luzdgutierrezc@dermatologia.gov.co

La lepra es una patología infecciosa crónica, endémica en países tropicales de las Américas, sudeste asiático y África. En Colombia en el 2019 se reportaron 388 casos nuevos de lepra, siendo Norte de Santander uno de los departamentos con mayor número de casos. En varias poblaciones se han descrito genes de susceptibilidad para el desarrollo de lepra. En un estudio de casos y controles se evaluó la asociación de las variantes de nucleótido sencillo en el gen que codifica para el receptor tipo Toll like (TLR) 1 (rs5743618), 2 (rs5743708) y 6 (rs5743810) con la susceptibilidad para lepra. Previa firma de consentimiento informado de pacientes con diagnóstico de lepra y sujetos sanos sin historia de lepra de la población de Norte de Santander, Colombia, se extrajo muestra de sangre periférica, a partir de la cual se obtuvo ADN usando el kit PureLink™ Genomic DNA®. Las variantes SNP fueron identificadas mediante qPCR usando sondas Taqman®. Se analizaron 97 casos y 238 controles. Para el SNV rs5743618 la frecuencia genotipo AA fue de 54%, AC 37% y CC del 9%. Para el SNV rs5743708 el genotipo más frecuente fue GG con 99%. El SNV rs5743810 presento 70%, 27% y 4% para los genotipos GG, GA y AA, respectivamente. En la población estudiada ninguna de las variantes analizadas mostró asociación con susceptibilidad para desarrollar lepra. El análisis de haplotipo con estos tres SNP no mostró asociación con la presencia de la enfermedad. Estos resultados muestran que las variantes identificadas no están asociadas al desarrollo de lepra en la población analizada.

Ministerio de Ciencia Tecnología e Innovación;  
Hospital Universitario Centro Dermatológico  
Federico Lleras Acosta; Fundación Universitaria de  
Ciencias de la Salud

## GH 24

## ASOCIACIÓN DE VARIANTES DE NUCLEÓTIDO SENCILLO IDENTIFICADAS EN *NOD2* EN POBLACIÓN SANA Y CON LEPRO DE NORTE DE SANTANDER, COLOMBIA

Bustos Carvajal M.A.<sup>1</sup>, L.D. Gutierrez Castañeda<sup>2,3</sup>, D.P. Bohada Lizarazo<sup>1</sup>, R. Rodriguez<sup>1</sup>, M.I. Guerrero Guerrero<sup>4</sup>. <sup>1</sup>Grupo de Investigación en Enfermedades Parasitarias, Tropicales e Infecciosas (GIEPATI), Universidad de Pamplona, Colombia; <sup>2</sup>Grupo de Dermatología general, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Colombia; <sup>3</sup>Grupo Ciencias Básicas en Salud- CBS-FUCS, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Colombia; <sup>4</sup>Grupo de Dermatología Tropical, Hospital Universitario Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta, Colombia. ldgutierrez@fucsalud.edu.co

El departamento de Norte de Santander es el segundo con mayor número de casos nuevos de lepra en Colombia. El objetivo de este trabajo fue evaluar en un estudio de casos y controles, la existencia de asociación de tres variantes de nucleótido sencillo del gen *NOD2* con la presencia de lepra en población de Norte de Santander, Colombia. A partir de sangre periférica se realizó extracción de ADN usando el kit PureLink™ Genomic DNA®. Las SNV rs7194886, rs2111234, rs3135499 del gen *NOD2* fueron identificadas por medio de qPCR. Se analizaron 107 muestras de pacientes con lepra y 248 controles sin historia de lepra de la misma región geográfica. Las frecuencias de los genotipos CC, CT y CT del SNV rs7194886 fueron de 57%, 42% y 1%, Para el SNV rs2111234 fueron de 51%, 32% y 17% para los genotipos AG, AA y AG. La SNV rs3135499 mostró 46% (AA), 43% (AC) y 11% (CC). La SNV rs7194886 no mostró asociación con el desarrollo de lepra. El SNP rs2111234 presentó asociación en el modelo codominante (GG) con un OR=2,09 (IC=95%: 1,03-4,25,  $p<0,05$ ) y modelo dominante (GG, AG) con OR=1,74 (IC=95%:1,08-2,81,  $p<0,05$ ). En esta población la presencia del SNP rs3135499 mostró ser un factor protector para lepra en el modelo dominante (AC) con OR=0,55 (IC=95%: 0,33-0,89,  $p<0,05$ ) y codominante (AC-CC) OR=0,55 (IC=95%: 0,35-0,88,  $p<0,05$ ). Estos resultados muestran que en la población de Norte de Santander el gen *NOD2* juega un rol importante en la susceptibilidad, como factor de riesgo para el desarrollo de lepra.

Ministerio de Ciencias, Centro Dermatológico  
Federico Lleras; FUCS; Universidad de Pamplona



## GH 25

DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA DE SEIS FAMILIAS COLOMBIANAS CON MUTACIONES EN EL GEN *RDH12*

Morales Acevedo A.M.<sup>1</sup>, N. Gelvez<sup>1</sup>, G. López<sup>2</sup>, M.L. Tamayo<sup>1</sup>.  
<sup>1</sup>Medicina, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Colombia. morales.amaria@javeriana.edu.co

La retinitis pigmentosa (RP) es la forma más común de degeneración retiniana hereditaria con una prevalencia de uno de cada 3.000 a 4.000 individuos. En Colombia aún se desconoce la frecuencia de mutaciones asociadas a esta patología. En una población de 50 familias colombianas con diagnóstico de RP, se realizó secuenciación masiva paralela. El gen con mayor número de variantes identificadas en esta población fue el gen *RDH12* el cual se asocia a fenotipos de amaurosis congénita de Leber y RP, ambos con mecanismo de herencia principalmente autosómico recesivo. El objetivo de este estudio fue describir el fenotipo en las seis familias colombianas que presentaron variantes en el gen *RDH12*. La variante más frecuente fue la c.295C>A, p.Leu99Ile, presente en cuatro familias. También se identificaron las variantes c.481C>T, p.Arg161Trp; c.250C>T, p.Arg84\*; c.146C>T, p.Thr49Met; y c.806\_810del, p.Ala269Glyfs\*2. Los individuos con variantes en este gen presentan síntomas desde la infancia, diagnosticados entre la etapa escolar y la adolescencia. Acorde con la literatura, predominaron la disminución de la agudeza visual y la nictalopía y se presenta una RP típica que compromete la región macular. El mecanismo de herencia operante en todas las familias es autosómico recesivo. Los síntomas en todos los afectados fueron de aparición temprana, lo que hace que el compromiso visual sea severo. Lograr establecer el diagnóstico molecular no solo permite realizar un asesoramiento genético adecuado a las familias, sino que facilita en el futuro posibles tratamientos.

Minciencias, 120374455810, 707-2016

## GH 26

ANÁLISIS DEL GEN *FMO3* EN PACIENTES PERUANOS CON TRAZA DE TRIMETILAMINURIA

Laymito Chumbimuni L.R.<sup>1</sup>, A. Murillo-Carrasco<sup>1</sup>, A. Zevallos-Morales<sup>1</sup>, R. Sanchez<sup>1</sup>, R. Fujita<sup>1</sup>, M.L. Guevara-Fujita<sup>1</sup>.  
<sup>1</sup>Medicina, Lima, Universidad de San Martín de Porres, Perú. lisdí\_24@hotmail.com

La trimetilaminuria (TMAU), también conocida como “síndrome de olor de pescado”, es una enfermedad rara producida por la acumulación de trimetilamina (TMA) en el organismo con frecuencia de 1:40.000. TMAU es causada por mutaciones en el gen *FMO3* (*flavinmonooxigenasa-3*) con herencia autosómica recesiva, sin embargo, se han descrito casos de traza TMAU con menor expresividad. Actualmente, no se ha definido una variante predominante para TMAU y este estudio pretende evaluar dichas mutaciones en pacientes peruanos. Se incluyeron 18 pacientes de TMAU, quienes donaron una muestra de sangre periférica. A partir de esas muestras, se extrajo ADN y se realizó la amplificación por PCR de los nueve exones del gen *FMO3* (ENST00000367755.4) usando *primers* de diseño propio. El secuenciamiento Sanger fue realizado en el equipo ABI 3500 (ThermoFisher) y las secuencias producidas fueron alineadas y anotadas usando el *software* BioEdit v.3.0 mediante comparación con genoma de referencia y ADN de muestras control. En un análisis descriptivo, encontramos cuatro pacientes con la mutación c.472G>A (p.Glu158Lys, rs2266782) previamente reportada como patogénica (una en homocigosis y tres en heterocigosis). A su vez, nueve pacientes presentaron las siguientes variantes posiblemente patogénicas en heterocigosis: cinco tienen c.1037G>A (p.Arg346Lys, no reportada), uno c.923A>G (p.Glu308Gly, rs2266780), uno c.709A>T (p.Thr237Ser, no reportada) y tres c.1505T>G (p.Val502Gly, rs60306057). En el caso de variantes previamente reportadas, describimos una divergencia entre la clasificación por predicción y el hallazgo clínico, lo que podría influenciar la interpretación de las nuevas variantes. Por lo tanto, se sugieren estudios más amplios en esta comunidad de pacientes.

Universidad de San Martín de Porres; Origenetica S.A.C.