

GM

**GENÉTICA
MÉDICA**

**MEDICAL
GENETICS**

GM 1

UTILIDAD DEL ANÁLISIS FACIAL DIGITAL COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA DE SÍNDROMES GENÉTICOS EN CONSULTA DE PEDIATRÍA

Arias Flórez J.S.¹, L.V. Chaparro Zaraza², A. Villareal Gómez², C.P. Acevedo Villafaña^{3,4}, G.A. Contreras García^{4,5}. ¹Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Colombia; ²Departamento de Ciencias Básicas, Semillero de Investigación en Genética Humana (SIGENH), Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Colombia; ³Departamento de Pediatría, Grupo de Investigación PAIDOS, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Colombia; ⁴Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Hospital Universitario de Santander, Colombia; ⁵Departamento de Ciencias Básicas, Grupo de Investigación en Genética Humana UIS (GENEUIS), Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Colombia. juansebasar@hotmail.com

La variabilidad de fenotipo entre diferentes pacientes de una misma enfermedad genética suele generar dificultades en aproximación diagnóstica; el uso de nuevas tecnologías como el análisis facial por inteligencia artificial surge como nueva herramienta de ayuda. Face2Gene® entrega una lista de opciones diagnósticas y su probabilidad derivada de las fotos. El objetivo fue evaluar el rendimiento diagnóstico de la aplicación en nuestra población. Se realizó un estudio de tecnología diagnóstica con muestreo tipo, casos y controles, en pacientes <12 años divididos en un grupo (grupo 1) con síndrome de Down (SD), y dos grupos controles, uno con patologías genéticas, diferentes a SD (grupo 2), y otro de pediatría general (grupo 3), con 44, 25 y 25 pacientes respectivamente. Los datos se analizaron con curvas ROC, sensibilidad, especificidad e intervalos de confianza del 95%. De los 44 pacientes del grupo 1, siempre el primer diagnóstico fue SD, el porcentaje fue alto en 38/44 con los seis restantes con porcentaje medio. Valores predictivos positivos altos para el grupo 1, medios para el grupo 2, en comparativa con los controles sanos. El área bajo la curva ROC fue de 0,994 para el grupo SD. Para SD la sensibilidad y especificidad fue alta para realizar diagnóstico, similar a otros estudios que llegan cerca al 100%; en los otros síndromes genéticos se individualizan los casos debido a que el rendimiento depende de la prevalencia de la enfermedad y cantidad de fotos cargadas a la aplicación. El análisis facial en las enfermedades genéticas tiene rendimiento demostrado aprovechable en la consulta para reducir tiempos y costos.

GM 2

VARIACIÓN GENÉTICA DE LA POBLACIÓN CHILENA Y SU IMPACTO EN EL DIAGNÓSTICO DE MUTACIONES SOMÁTICAS EN ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN

González Feliú E.¹, A. Blanco¹, L.M. Martín¹, T. Muñoz², E. San Martín³, G. Lay-Son¹, B. Rebolledo-Jaramillo¹, C. Poli¹, G. Repetto¹, K. Marcelain⁴, R. Armisen¹. ¹Centro de Genética y Genómica, Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Chile; ²Clínica Alemana de Santiago, Chile; ³Hospital Higuera de Talcahuano, Chile. ⁴Facultad de Medicina, Departamento de Oncología Básico Clínica, Universidad de Chile, Chile. rarmisen@gmail.com

La identificación de mutaciones somáticas accionables en muestras tumorales es de gran importancia en el tratamiento y pronóstico de los pacientes con cáncer. Actualmente, existen estrategias *in silico* que permiten filtrar variantes germinales en muestras tumorales, utilizando *population variants databases*. Sin embargo, la baja representatividad de algunas poblaciones dificulta esta tarea en Latinoamérica. En este estudio, informamos el desarrollo de la primera versión de una base de datos agregada de la variación genómica de la población chilena a nivel de exomas y su impacto en el filtrado *in silico* de variantes germinales en una cohorte de 206 muestras tumorales. Se secuenciaron 87 exomas (ES) de individuos sanos de nacionalidad chilena no emparentados. Se realizó un descubrimiento de variantes (SNV e Indels) utilizando HaplotypeCaller de GATK. Por otro lado, 206 muestras FFPE de pacientes chilenos con cáncer (59 de vesícula, 57 de mama, 40 de colon y 50 gástrico) fueron secuenciadas con el panel *Oncomine Comprehensive Assay* (OCA; 161 genes) para la identificación de variantes somáticas. En 87 muestras ES se descubrieron 350.554 variantes, de las cuales, el 13% son exclusivas de esta cohorte. Se encontraron 1.398 variantes en las regiones blanco de OCA, 171 de ellas (12%) no tienen anotación en dbSNP v150. En el set tumoral, se descartaron 398 variantes somáticas de 2.380 por encontrarse en el set de datos ES germinal de chilenos. Este estudio es un aporte al conocimiento de la variación genómica en chilenos, y al descubrimiento de nuevas variantes somáticas que pudieran tener un rol en cáncer.

Pfizer; Roche; Thermo Fisher Scientific; Corfo

GM 3

ANÁLISIS *IN SILICO* DE LA INTERACCIÓN FUNCIONAL ENTRE *WNT5A* Y LA SEÑALIZACIÓN YAP/TEAD EN EL CÁNCER

Astudillo P.¹. Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Chile, Chile. pablo.astudillo@uautonoma.cl

Hasta la fecha, la mayor parte de la literatura que evalúa la interacción entre la vía de señalización Wnt y los reguladores co-transcripcionales YAP/TAZ (que actúan en conjunto con los factores de transcripción de la familia TEAD) se enfocan en la vía Wnt canónica. *WNT5A* es un ligando Wnt que activa principalmente la rama no canónica de la vía, y su expresión se ha correlacionado con diversos tipos de cáncer. Se ha reportado que *WNT5A* es un gen blanco de la señalización YAP/TEAD. Sin embargo, la relación entre YAP/TAZ y la rama no canónica de la vía Wnt continúa significativamente menos explorada. En este trabajo, se exploran datos disponibles de ChIP-Seq (CistromeDB; ChIP-Atlas), expresión génica y de proteínas (TIMER; GEPIA), y se muestra que *WNT5A* puede ser un blanco de YAP/TEAD en una serie de contextos celulares. Además, *WNT5A* y YAP se encuentran significativamente correlacionados en ciertos tipos de cáncer, incluyendo el cáncer testicular de células germinales (TGCT), un tipo de cáncer para el cual existe escasa evidencia de la participación de la vía Wnt. En conjunto, estos resultados sugieren la existencia de una relación más compleja entre YAP/TAZ y la vía de señalización Wnt en el contexto del cáncer.

Proyecto ANID PAI#77170063

GM 4

SÍNDROME DEDSSH, PRIMER CASO EN LATINOAMÉRICA

Barrientos Mulsow P.¹, R. Fuentes Ubilla¹, M. Zeppelin Gómez¹, T. Aravena^{1,2}. ¹Sección Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile; ²Clínica Indica, Chile. paulo.bamu@gmail.com

El síndrome de retraso del desarrollo con estatura baja, dismorfias faciales, y cabello escaso, o DEDSSH por sus siglas en inglés (OMIM: 616901), es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, extremadamente rara con solo 17 casos reportados en el mundo. El gen afectado es *DPH1*, que codifica para proteína de biosíntesis de diftamida, necesaria para la elongación en la traducción. Presentamos a una paciente de seis años, hija de padres no consanguíneos y sanos, derivada a genética clínica por síndrome malformativo en estudio. La madre tuvo dos embarazos posteriores, uno ectópico, y un óbito de 27 semanas con numerosas anomalías congénitas. La paciente presenta un retraso global del desarrollo psicomotor, braquicefalia, hipoplasia del tercio medio facial, fisuras palpebrales hacia arriba, hipotelorismo ocular, paladar alto, dientes hipoplásicos y mal alineados, pelo y cejas ralas. También presenta diversas anomalías como estenosis pulmonar y disgenesia renal asimétrica. Entre los hallazgos destaca cariotipo 46,XX, y TAC de cerebro sin hallazgos. En base a las características clínicas y el antecedente de un óbito con síndrome malformativo se decidió indicar secuenciación completa de exoma (WES) cuyo resultado entregó dos variantes probablemente patogénicas en el gen *DPH1*. La primera variante p.(Leu125Pro), (NM_001383.4:c.374T>C) ha sido encontrada previamente en un paciente originario de Malta, mientras que la segunda variante p.(Tyr112Cys) (NM_001383.4:c.335A>G) está descrita en un paciente de Yemen. Presentamos las características genotípicas y fenotípicas del primer paciente con DEDSSH en el continente Sudamericano, y décimo octavo a nivel mundial.

GM 5

OSTEOCONDROMATOSIS MÚLTIPLE HEREDITARIA (OMH): LA IMPORTANCIA DEL DIAGNÓSTICO MOLECULAR Y SU APLICACIÓN EN REPRODUCCIÓN, A PROPÓSITO DE UN CASO

Bevilacqua F., G. Ercoli¹. ¹Genesis, Buenos Aires, Argentina. florenciavev@gmail.com

La Osteocondromatosis Múltiple Hereditaria (OMH) es una entidad autosómica dominante poco frecuente. Se caracteriza por el crecimiento de osteocondromas en forma de exostosis principalmente en las metafisis de los huesos largos. Se presenta clínicamente como alteraciones en el crecimiento, deformidad ósea y tumoraciones, inflamación, limitación articular, pseudoartrosis y compresión nerviosa. El riesgo de malignización es del 10% al 25%. La OMH se genera por un defecto en la actividad osteoclástica a nivel metafisario durante el proceso de remodelación. El gen *EXT1* es responsable del 65%-70% de los casos y *EXT2* del 30%-35%. Para ambos genes, las variantes de nucleótido único son la alteración molecular más frecuente. Presentamos un paciente de 32 años de edad al momento de la consulta con historia familiar positiva y diagnóstico clínico y radiológico de OMH. Consulta con su pareja para realizar tratamiento de reproducción asistida y PGT-M (Test Genético Preimplantacional para Enfermedades Monogénicas). Adjunta un estudio de MLPA para los genes *EXT1* y *EXT2* con resultado negativo. Se solicitó secuenciación y detección de deleciones y duplicaciones por análisis de CNVs en los genes *EXT1* y *EXT2* a través de un panel de genes por NGS (Invitae Hereditary Multiple Osteochondromas Panel). Se identificó una variante probablemente patogénica en *EXT1*, c.1021A>G (p.Arg341Gly) y los pacientes realizarán *Set Up* para PGT-M. El correcto abordaje molecular del afectado es fundamental para lograr un diagnóstico preciso. Destacamos la importancia de conocer la variante causal, no sólo para el asesoramiento familiar sino para facilitar la toma de decisiones reproductivas informadas.

GM 6

ESTADOS HIPERCOAGULABLES Y POLIMORFISMOS EN LOS GENES *COL1A1* Y *COL2A1* ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE LEGG-CALVÉ-PERTHES

Buendía Pazaran J.G.¹, E. Hernández Zamora¹, E. Reyes Maldonado², L. Casas Ávila¹, M. Valdes Flores¹, A.O. Rodríguez Olivás². ¹Laboratorio de Medicina Genómica, Instituto Nacional de Rehabilitación LIGI, México; ²Departamento de morfología, Instituto Politécnico Nacional, México. jgpazaran@gmail.com

La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (ELCP) es un trastorno microvascular con oclusión de la irrigación sanguínea de la cabeza femoral que resulta en una osteonecrosis avascular. Se han descrito alteraciones de la coagulación y/o del gen del colágeno, que podrían estar asociadas a su etiología poco clara. En México, no existen reportes de la ELCP. Nuestro objetivo fue evaluar las siguientes alteraciones implicadas en genes de coagulación: *MTHFR* rs1801133, *CBS* rs115742905, *PT* rs1799963; polimorfismos relacionados con el colágeno: *COL1A1* rs1107946 y rs2412298; y mutaciones relacionadas con el colágeno: *COL2A1* rs121912891 y rs387106558; y su relación con ELCP. Se reclutó para el estudio a un total de 23 niños con ELCP y 46 controles sanos. A partir de una muestra de sangre periférica se obtuvo ADN genómico; la genotipificación se realizó mediante el método de PCR en tiempo real con sondas TaqMan y el riesgo genético se calculó mediante el *odds ratio* con su correspondiente intervalo de confianza del 95%. Nuestro estudio no mostró de manera directa ninguna asociación de las variantes genéticas *MTHFR*, *CBS*, *PT*, *COL1A1* y *COL2A1* con riesgo de ELCP. Al ajustar los datos con los valores de Hcy para el polimorfismo *MTHFR* C677T, los genotipos C/T-C/C mostraron asociación con el modelo dominante ($p=0,018$) con susceptibilidad a la ELCP. Nuestros resultados sugieren una asociación significativa entre los niveles moderadamente elevados de homocisteína y el polimorfismo *MTHFR* C677T en una cohorte de niños mexicanos con ELCP.

GM 7

VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO DDHD1 C.2478DEL(P.ILE826METFS*35) FAVORECERÍA PARAPLEJÍA ESPÁSTICA HEREDITARIA COMO DIAGNÓSTICO ALTERNATIVO A ATAXIA ESPINOCEREBELOSA FAMILIAR EN CASO ARGENTINO

Carrero Valenzuela R.D¹, J.G. José², M.G. Vizoso Pinto^{3,4}, M.E. Abdala⁴, T.A. Antelo⁴, L.P. Arce⁴, S.D.V. Pintos⁴, J.A. Sacur⁴. ¹Departamento Biomédico, Orientación Genética (personal), Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, Argentina; ²Neurología, Hospital Ángel C. Padilla, Tucumán, Argentina; ³Laboratorio Central, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, Argentina; ⁴Departamento Biomédico, Orientación Genética (colaborador), Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, Argentina. roque.carrero@gmail.com

Ataxias espinocerebelosas (SCAs) y paraplejías espásticas hereditarias (HSPs) son afecciones clínicamente semejantes y genéticamente heterogéneas. Se estudió una familia presuntamente afectada por SCA, en la que el análisis de 152 genes había resultado negativo. El objetivo fue hallar evidencia genealógica y molecular que apoye una HSP como diagnóstico alternativo. Previo consentimiento informado, se graficó la genealogía y el propósito fue investigado mediante secuenciación masiva paralela, buscando variantes de secuencia o número de copias en 65 genes para HSPs y 141 genes para neuropatías o atrofia muscular espinal. Los genes con variantes de secuencia de significado incierto (VUS) fueron igualmente estudiados en dos hermanos disponibles –uno afectado, el otro no-. La genealogía detectó cinco afectados en las últimas dos generaciones, ambas fruto de uniones consanguíneas; dos de aquellos ya habían muerto, incluyendo a la madre del propósito. Los tres voluntarios resultaron heterocigotas para la sustitución *HSPB1* c.7G>A(p. Glu3Lys); los afectados mostraron la delección *DDHD1* c.2478del(p.Ile826Metfs*35) en homocigosis, y el no afectado también, pero en heterocigosis. La variante en *HSPB1* está registrada, pero no asociada aún a enfermedad. Pero la variante en *DDHD1* –gen vinculado a la HSP 28 autosómica recesiva– aún no aparece en bases de datos poblacionales, ha sido detectada por Invitae en pacientes con HSP, parece cosegregar de manera autosómica recesiva con pseudodominancia, está en una región susceptible de variación perjudicial como por ejemplo p.Leu830Pro, y afectaría significativamente al producto resultante, por todo lo cual cabe considerarla probablemente patogénica. Sin embargo, el diagnóstico de certeza de HSP requeriría estudios adicionales.

PIUNT 26/1605; Programa de Análisis de Seguimiento de Variantes Familiares de Invitae

GM 8

TRANSLATING RESEARCH INTO CLINICAL PRACTICE: IMPORTANCE OF REEVALUATING VARIANT OF UNCERTAIN OR CONFLICTING SIGNIFICANCE BEFORE RETURNING BENCH RESULTS TO PATIENTS

Candido Visontai Cormedi M¹, J. Teixeira Liutti¹, S. Da Costa E Silva Carvalho¹, V. Evangelista De Faria Ferraz¹. ¹Genética Médica, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Brasil. marina.cormedi@usp.br

Genetic testing through research is paramount, but using these results in clinical practice is challenging, and demands variants' pathogenicity reassessment. The aim of this work was to re-evaluate variants in cancer-associated genes identified in a previous research by applying the American College of Medical Genetics (ACMG) interpretation criteria. This descriptive study re-evaluated 83 variants in 64 patients, reported in 2019 in a previous research. Applying ACMG criteria, we classified variants as benign (B), likely benign (LB), variant of uncertain significance (VUS), likely pathogenic (LP) or pathogenic (P) and compared with variants' classification on ClinVar and Varsome, reported in the former study. In our re-evaluation, of the 83 previously reported variants, nine (10.8%) were classified as P/LP, 13 (15.6%) as VUS and 61 (73.5%) as B/LB. Overall, 13 out of 28 (46.4%) variants formerly reported as VUS or with conflicting interpretations of pathogenicity (CP) in either Varsome or ClinVar were now reclassified as B/LB, impacting 18 (28.1%) patients. None of the nine variants previously reported as P/LP in either platform changed in our evaluation. Compared with Varsome's former classification, three out of 53 (5.6%) B/LB variants were reclassified to VUS and 11 out of 21 (52.4%) VUS were downgraded to B/LB. Regarding ClinVar previous classification, one in 10 variants with CP was now considered B/LB. We suggest that a thorough evaluation and periodic reassessment of genetic variants identified in research is of great importance in the clinical setting.

GM 9

PRIMER REPORTE DE SÍNDROME DE DISCAPACIDAD INTELECTUAL ASOCIADO AL GEN *DYRK1A* SECUNDARIO A INSERCIÓN TGGT

Chaparro Zaraza D.F.¹, H.L. Vera Sarmiento², G.A. Contreras García^{3,4}. ¹Ciencias Básicas/Semillero de Investigación en Genética Humana (SIGENH), Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Colombia; ²Cardiology, Medicine, University of California - San Francisco, United States of America; ³Ciencias Básicas/Grupo de Investigación en Genética Humana UIS (GENEUIS), Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Colombia; ⁴Pediatría, Hospital Universitario de Santander, Facultad de Salud, Colombia. diego.chaparro.zaraza@gmail.com

El síndrome de discapacidad intelectual asociado al gen *DYRK1A* (SDID) o retraso mental autosómico dominante 7, con prevalencia <1/1,000,000, se caracteriza por retraso global del desarrollo, discapacidad intelectual, trastornos comportamentales, epilepsia, anomalías de la marcha y visión, microcefalia y rasgos faciales característicos. Este gen localizado en 21q22.13; es fundamental en la neurogénesis, diferenciación y proliferación neuronal, ciclo celular, y plasticidad sináptica. Recientemente se ha propuesto que mutaciones en *DYRK1A* pueden causar discapacidad intelectual y SDID. Dada su rareza, el espectro de síntomas asociados y severidad no se han definido completamente. Se presenta el caso de un masculino de siete años en seguimiento desde los dos años por retraso del desarrollo psicomotor, lenguaje, convulsiones y trastorno del espectro autista remitido a nuestro servicio para valoración integral. Al examen físico se evidencia microcefalia, hipotonía generalizada, fisuras palpebrales oblicuas dirigidas hacia arriba, hipoplasia mediofacial, bruxismo y movimientos estereotipados. Se solicita cariotipo de bandejo G que evidencia posible duplicación en la región 21q21, que fue descartada mediante estudio de Hibridación Genómica Comparativa *array*. Ante la incertidumbre de este escenario clínico, se realiza Exoma Trío que reporta mutación *de novo* heterocigota patogénica del gen *DYRK1A* c.1705_1706insTGGT (p.Ser569Leufs*5) compatible con SDID. Tras revisar las bases de datos se encuentra que esta mutación no ha sido reportada a nivel mundial. Dada la baja frecuencia de este síndrome, se considera pertinente su reporte para contribuir a su detección y sospecha oportuna, facilitar la asesoría genética y aportar en la descripción fenotípica.

GM 10

CARDIOMIOPATÍA DILATADA TIPO ID SEVERA DE PRESENTACIÓN TEMPRANA EN PACIENTE CON CONSANGUINIDAD PARENTAL Y MUTACIÓN AUTOSÓMICA DOMINANTE HOMOCIGOTA DE *TNNT2*

Chaparro-Zaraza L.V.¹, H.L. Vera-Sarmiento², J.S. Arias-Flórez^{3,4}, G.A. Contreras-García^{4,5}. ¹Ciencias Básicas/Semillero de Investigación en Genética Humana (SIGENH), Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Colombia; ²Health Sciences, Medicine/Cardiology Division, University of California, San Francisco, United States of America; ³Pediatría, Salud, Universidad Industrial de Santander, Colombia; ⁴Pediatría, Hospital Universitario de Santander, Facultad de Salud, Colombia; ⁵Ciencias Básicas/Grupo de Investigación en Genética Humana UIS (GENEUIS), Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Colombia. lchaparroz98@gmail.com

La cardiomiopatía dilatada (DCM) es una enfermedad del músculo cardíaco caracterizada por dilatación ventricular y alteración de la función sistólica que conllevan a insuficiencia cardíaca y arritmias que aumentan el riesgo de muerte prematura. Esta condición presenta heterogeneidad de *loci*, penetrancia y expresividad variable. Se presenta un caso de un paciente masculino de 10 años, producto de segunda gestación, con antecedente de hermano fallecido a los cuatro años por DCM y consanguinidad parental en tercer grado, quien desde los dos meses presentó insuficiencia cardíaca y ecocardiograma con la misma patología. Se trasplantó a los cuatro años sin complicaciones. Consultó a los 10 años a genética y se decidió solicitar Estudio Molecular: Panel Next Generation Sequencing (NGS) para Cardiomiopatía Dilatada, el cual reportó variante patogénica autosómica dominante c.838G>A (p.D280N) homocigota en el gen *TNNT2*. Se realizó estudio ecocardiográfico de la madre con reporte sin alteraciones y se indicó remisión para estudio molecular; sin embargo, no ha sido posible realizarlo hasta el momento. Información del padre desconocida por abandono. La DCM tiene una prevalencia de un caso entre 2.500 individuos; sin embargo, estudios recientes han planteado que puede ser mayor. Hasta un 19% de los casos de DCM, están asociados a DCM familiar; un desorden generado por mutaciones en los genes que codifican para las proteínas citoesqueléticas y sarcoméricas del miocito cardíaco; incluyendo a variantes en *TNNT2*, que son responsables hasta por 2,9% de los casos de DCM. Llama la atención que el paciente presentó una cardiomiopatía dilatada severa en edad temprana que requirió trasplante cardíaco, lo cual puede ser explicado por una variante autosómica dominante que se presentó en estado homocigoto, no reportada en la literatura hasta la fecha.

GM 11

ENFERMEDAD DE STARGARDT TIPO I POR MUTACIÓN EN EL GEN *ABCA4*: PRIMER REPORTE MOLECULAR EN LATINOAMÉRICA

Silva Sánchez M.P.¹, J.M. Bolívar Linares¹, G.A. Contreras García^{2,3}. ¹Departamento de Ciencias Básicas, Semillero de Investigación en Genética Humana (SIGENH), Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Colombia; ²Departamento de Ciencias Básicas, Grupo de Investigación en Genética Humana UIS (GENEUIS), Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Colombia; ³Dirección de Facultad de Salud, Hospital Universitario de Santander, Colombia. gacontre@uis.edu.co

La enfermedad de Stargardt tipo I es una forma autosómica recesiva de distrofia retiniana que se caracteriza por alteración progresiva de la agudeza visual central con conservación del campo visual periférico. Su presentación clínica varía con relación a la edad del debut de los síntomas. Tiene una fuerte asociación con variantes patogénicas del gen *ABCA4*, el cual codifica para un transportador transmembrana de intermedios de vitamina A expresado en los conos y bastones retinianos. La prevalencia mundial estimada es de 1/8.000-1/10.000, ambos sexos se ven igualmente afectados. Se presenta el caso de un hombre de 26 años con antecedente de consanguinidad parental y cuadro clínico caracterizado por disminución progresiva de la agudeza visual que inició a los siete años. Oftalmología realizó potenciales evocados visuales que reportaron hallazgos compatibles con lesión del haz papilomacular por lo cual se planteó el diagnóstico de enfermedad de Stargardt a los nueve años. A los 14 años se confirmó el diagnóstico por medio de angiografía fluoresceínica en ambos ojos con hallazgo de lesiones hipopigmentadas puntiformes y lesiones hiperfluorescentes dispersas ocupando la región macular. Fue remitido a genética solicitando panel de genes por heterogeneidad de loci, confirmando el diagnóstico de enfermedad de Stargardt tipo I con una variante patogénica en estado homocigoto en el gen *ABCA4*: c.1819G>C (p.G607R). Se han reportado casos en Latinoamérica, pero ninguno cuenta con estudio molecular que indique mutación en el gen *ABCA4*. En el mundo solo se ha reportado un caso con la misma variante en el ADN codificante.

GM 12

MICRODELECIÓN 16P11.2: UNA CAUSA POCO CONOCIDA DE OBESIDAD MÓRBIDA

Díaz M.J.¹, A. Tardivo¹, M.E. Foncuberta^{2,3}, M.C. Bonetto³, G. Zelaya^{3,4}, A. Moresco¹. ¹Área Clínica, Servicio de Genética, Hospital de Pediatría Garrahan; ²Laboratorio de Biología Molecular, Servicio de Genética, Hospital de Pediatría Garrahan; ³Laboratorio de array-CGH, Unidad de Genómica Hospital de Pediatría Garrahan; ⁴Laboratorio de Citogenética, Servicio de Genética, Hospital de Pediatría Garrahan. mjimenadiaz@hotmail.com

El síndrome de microdelección 16p11.2 se ha descrito clásicamente asociado a susceptibilidad a autismo (OMIM#611913); posteriormente se han descrito cuatro tipos de deleciones (1, 2a, 2b y 3), que se diferencian en sus puntos de ruptura y presentan características fenotípicas distintivas. En general, aproximadamente el 20% de los afectados presenta trastorno del espectro autista y existe una tendencia a la obesidad generalmente de inicio en la segunda infancia, a excepción de los pacientes con deleción tipo 2a donde el inicio es temprano y la severidad es mayor. Describimos el caso de una paciente con una microdelección de la región 16p11.2 atípica y sus características fenotípicas asociadas. Se trata de una paciente con obesidad mórbida de inicio temprano; nacida con peso adecuado para su edad gestacional que a los seis meses comienza con un aumento excesivo de peso alcanzando actualmente a la edad de tres años +22,4 sDs, sin compromiso del área conductual. Mediante arrayCGH se identificó una deleción de 680 kb en 16p11.2 que no se superpone con la deleción clásica descrita en la literatura. La variante en el número de copias (CNV) identificada en esta paciente se encuentra comprendida dentro de la deleción tipo 2a e involucra al gen *SH2B1*. Este caso contribuye a delinear la región crítica asociada al aumento marcado de peso corporal en estos pacientes, dado que la haploinsuficiencia de este gen es la segunda causa de obesidad de origen genético.

GM 13

PARTO PREMATURO Y CONSUMO DE TABACO: ESTUDIO EXPLORATORIO DE INTERACCIONES GEN-AMBIENTE

Elias D.¹, H. Campaña^{1,2}, F. Poletta^{1,3}, S. Heisecke⁴, J. Gili⁵, J. Ratowiecki¹, M. Pawluk¹, M.R. Santos^{1,2,6}, V. Cosentino^{1,7}, R. Uranga^{1,8}, D. Rojas Málaga⁹, A. Brinckmann Oliveira Netto⁹, A.C. Brusius-Facchin⁹, C. Saleme¹⁰, M. Rittler¹¹, H. Krupitzki^{4,12}, J. Lopez Camelo^{1,3}, L. Gimenez^{1,3}. Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CEMIC-CONICET), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ²Comisión de Investigaciones Científicas, Buenos Aires, Argentina; ³Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INAGEMP), CEMIC-CONICET, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ⁴Dirección de Investigación, CEMIC-CONICET, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ⁵Instituto Académico Pedagógico de Ciencias Humanas, Universidad Nacional de Villa María, Córdoba, Argentina; ⁶Instituto Multidisciplinario de Biología Celular, Buenos Aires, Argentina; ⁷Hospital Interzonal General de Agudos Luisa C. de Gandulfo, Buenos Aires, Argentina; ⁸Hospital San Juan de Dios, Buenos Aires, Argentina; ⁹Serviço de Genética Médica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil; ¹⁰Instituto de Maternidad y Ginecología Nuestra Señora de las Mercedes, Tucumán, Argentina; ¹¹Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Buenos Aires, Argentina; ¹²Instituto Universitario (CEMIC-IUC), CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. darioezequielelias@protonmail.com

El parto prematuro (PP) es la principal afección relacionada con la morbilidad perinatal en el mundo. El objetivo de este trabajo exploratorio fue identificar interacciones gen-ambiente asociadas al PP espontáneo. Realizamos un estudio retrospectivo de casos y controles que incluyó datos sociodemográficos y obstétricos de gestantes asistidas en una maternidad de Tucumán, Argentina, entre 2005 y 2010. Utilizando la plataforma Ion Torrent S5 secuenciamos los exones de los genes *KCNN3*, *CRHR1*, *COL4A3*, *PON1* y *F3*, de muestras de sangre de 69 recién nacidos pretérmino (casos) y 61 nacidos a término (controles). Identificamos las variantes genéticas y realizamos controles de calidad utilizando el procedimiento de Ion Torrent. Determinamos interacciones gen-ambiente candidatas mediante una regresión logística penalizada estratificando por cada exposición. Las interacciones candidatas fueron analizadas utilizando regresiones logísticas robustas con un modelo genético aditivo, incluyendo covariables relacionadas a la ancestría, sociodemografía, sexo fetal y específicas de cada exposición. De las 57 variantes y 14 exposiciones analizadas se identificó una interacción entre el alelo T de la variante rs705381 (*PON1*) y el consumo de tabaco antes del embarazo. La razón de probabilidades de la interacción fue 7,62 (IC 95% 1,33-43,54, $p=0,02$) y del término genético 1,79 (IC 95% 0,39-8,23, $p=0,46$). La frecuencia de ese alelo en la muestra estudiada fue 18,8%. Los resultados sugieren que la interacción entre la variante del gen *PON1* y fumar tabaco aumentaría el riesgo de PP espontáneo.

CONICET; FONCYT PICT-2018-4275, PICT-2018-4285

GM 14

ASESORAMIENTO GENÉTICO PRECONCEPCIONAL Y PANEL DE PORTADORES DE ENFERMEDADES MONOGÉNICAS RECESIVAS: REPORTE DE UN CASO

Ercoli G.¹, F. Bevilacqua¹. ¹Gempre: Genómica y Medicina Preventiva de Precisión, Argentina. drgabrielercoli@gmail.com

Alrededor del 1% de los recién nacidos está afectado por una enfermedad monogénica recesiva. Más del 80% de la población mundial porta al menos una variante patogénica (VP) en un gen de herencia autosómica recesiva (AR) y entre el 2% y el 5% de las parejas comparten genes AR alterados, con un riesgo de tener descendencia afectada del 25% para cada embarazo. Presentamos a una pareja sin antecedentes de relevancia que realizó un test de portadores de enfermedades monogénicas recesivas en forma preventiva. Se evaluaron 301 genes por técnica de *Next Generation Sequencing* (NGS). Se identificaron variantes patogénicas en el gen *GBA* en ambos miembros de la pareja. *GBA* está relacionado a la enfermedad de Gaucher, una entidad AR de elevada morbilidad. B1: 30 años de edad, etnia judía ashkenazi, variante c.1226A>G (p.Asn409Ser); C1: 28 años de edad, etnia judía ashkenazi, italiana y española, variante c.680A>G (p.Asn227Ser). La pareja fue asesorada sobre los riesgos y las opciones reproductivas. Optaron por la realización de un tratamiento de reproducción asistida con estudio genético preimplantacional para trastornos monogénicos (PGT-M), que presenta una sensibilidad y especificidad superior al 95%, con el fin de reducir estos riesgos. Este caso constituye un ejemplo práctico de la importancia del asesoramiento genético preconcepcional oportuno. La realización de un panel de portadores de enfermedades monogénicas recesivas permitió la identificación de un riesgo reproductivo y la toma informada de decisiones por parte de la pareja.

GM 15

NUEVA MUTACIÓN HALLADA EN EL GEN *MC4R* EN NIÑO CON OBESIDAD SEVERA

Fernández E.^{1,2}, J. Hernández³, V. Garrido³, C.I. Catanesi², F. Di Rocco¹. ¹Laboratorio de Genética Molecular, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular-IMBICE (CICPBA-CONICET-UNLP), Argentina; ²Laboratorio de Diversidad Genética, Instituto Multidisciplinario de Biología Celular-IMBICE (CICPBA-CONICET-UNLP), Argentina; ³Servicio de Nutrición del Hospital de Niños "Sor María Ludovica" de La Plata, Argentina. estefi.fernandez23@gmail.com

La obesidad común o poligénica es una enfermedad de etiología multifactorial, aunque existe un pequeño número de casos de origen monogénico, donde esta patología es causada por alteraciones en genes de la vía leptina/melanocortina. Las mutaciones en el Receptor 4 de Melanocortina (*MC4R*) constituyen la causa más común de obesidad monogénica. El objetivo del trabajo fue determinar la prevalencia de mutaciones en este gen en un grupo de pacientes con obesidad ($Z\text{-IMC} > 2$) del Hospital de Niños de La Plata. Previamente se analizó la secuencia del *MC4R* en 69 pacientes, detectándose dos mutaciones. Continuando ese trabajo, se sumaron nueve niños al estudio. Desde muestras de sangre, se extrajo ADN, se amplificó por PCR la región codificante del gen y los productos fueron secuenciados por Sanger. Las secuencias obtenidas se analizaron usando el software Geneious v.6.0.6. Se identificó una nueva mutación en heterocigosis, c.179T>C (p.Leu60Ser), en un paciente de tres años con un $Z\text{-IMC}=9,28$ y antecedentes familiares de obesidad. Se realizó la predicción bioinformática de patogenicidad de la variante clasificándola en "probablemente dañina" (PolyPhen-2) o "deletérea" (PROVEAN). Al analizar las muestras de los padres se comprobó que la mutación fue heredada por vía paterna. Esta variante, localizada en el primer dominio transmembrana de la proteína, no se encontró en las bases de datos poblacionales consultadas. Es la tercera mutación hallada en esta cohorte, permitiendo hacer una estimación preliminar del 3,8% para la prevalencia de mutaciones en el *MC4R* en pacientes infantiles con obesidad de la provincia de Buenos Aires.

CONICET Proyecto Unidad Ejecutora 17

GM 16

DINÁMICA DE LOS TELÓMEROS: TELOMERASA X CÉLULAS INMORTALES X CÁNCER

Ferreira C.E.G.¹, M.A.P. Costa¹, R.L. Carvalho¹, A.S. Oliveira¹. ¹Universidad Anhembi Morumbi, Brasil. carlinhoss987@hotmail.com

Los telómeros son ADN-proteína ubicados en los cromosomas eucariotas que tienden a acortarse con la división celular. Llegando a cierto punto, puede haber inestabilidad genómica y la célula entra en senescencia y muerte celular. Pero, en las células tumorales la enzima telomerasa lo previene, inmortalizándolas. Esta asociación comenzó a discutirse en 1990. Con una revisión utilizando la PubMed, obtuvimos 5.381 artículos (1990-2021), adoptando las palabras "telómeros", "telomerasa", "cáncer". Es un tema actual y el conocimiento detallado ayuda en el pronóstico y terapia de la enfermedad. La telomerasa es una ribonucleoproteína que consta de una subunidad catalítica con acción de transcriptasa inversa (TERT) y una cadena de ARN (TERC). El gen *hTERT* está silenciado en la mayoría de las células somáticas, pero se sobreexpresa en el 85-90% de los cánceres humanos. Su activación se produce principalmente a través de mutaciones en el promotor *hTERT*. Estudios de 2013 informan dos mutaciones comunes (transiciones de CT) en melanoma, cerca del sitio de inicio de la traducción (-124 pb o -146 pb), en las posiciones 1.295.228 (C228T) y 1.295.250 (C250T) en el cromosoma 5. Hay mucha investigación para inhibir la telomerasa, como el uso de oligonucleótidos antisentido, como ARNip y el AZT del tratamiento del SIDA, pero se demostró potente contra la leucemia. Aunque el oligonucleótido *imetelstat* (GRN163L) es el más prometedor, informaron de un nuevo inhibidor (BIBR1532), que interrumpe la unión de TERT-ARN. Necesitamos comprender mejor cómo funciona exactamente la enzima, ya que hay pocas terapias dirigidas a los medicamentos contra el cáncer.

GM 17

OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA PRIMARIA TIPO 2: NUEVA VARIANTE IDENTIFICADA EN UN PACIENTE CHILENO

Fuentes Ubilla R.¹, P. Barrientos Mulsow¹, M. Zeppelin Gómez¹, S. Castillo Taucher^{1,2}. ¹Sección Genética, Hospital Clínico de la Universidad de Chile José Joaquín Aguirre, Chile; ²Sección de Citogenética, Clínica Alemana de Santiago, Santiago, Chile. fuentesubilla@gmail.com

La osteoartropatía hipertrófica primaria tipo 2 es una enfermedad genética rara de prevalencia desconocida, secundaria a mutaciones mono o bialélicas en el gen *SLCO2A1*, relacionado con el metabolismo de la prostaglandina E2. Se caracteriza por paquidermia, dedos en palillo de tambor, periostosis, acroosteolisis, hiperhidrosis y aumento de volumen articular asociado a dolor. Suele manifestarse durante la adolescencia, con un curso progresivo que se ralentiza al inicio de la edad adulta. A la fecha, no se han reportado casos en Chile. Presentamos a un paciente de 19 años, hijo de padres consanguíneos (medios hermanos) que consulta por cuadro de aproximadamente dos años de evolución de dolor y engrosamiento articular a nivel de rodillas y tobillos en asociación con cutis *verticis gyrata*, dedos en palillo de tambor, acné y ptosis palpebral progresiva que requirió intervención quirúrgica a los 18 años. Cuenta con antecedente de displasia de caderas durante la infancia resuelta tras tratamiento ortopédico, astigmatismo y miringotomía bilateral con colocación de tubos de ventilación a los seis años en contexto de otitis media recurrente. Considerando los hallazgos descritos y ante la sospecha de osteoartropatía hipertrófica primaria, se indica secuenciación completa del exoma (WES), el cual informa una variante *nonsense* homocigota probablemente patogénica (clasificada como patogénica en Varsome) en el gen *SLCO2A1*, c.1089T>A, p.(Tyr363*), confirmando el diagnóstico de osteoartropatía hipertrófica tipo 2. Esta variante no ha sido reportada previamente ni se encuentra contenida en ninguna de las bases de datos de variantes genéticas (gnomAD, ESP, 100 G, CentoMD).

GM 18

BÚSQUEDA DE ASOCIACIÓN GENÉTICA PARA MIGRAÑA CON AURA: UN ESTUDIO CASO CONTROL EN LA POBLACIÓN BONAERENSE

González R.¹, M. Nowik¹, J.A. Giglio², S. Miranda³, J. Gilli^{4,5}, C.I. Catanesi^{1,6}. ¹Instituto Multidisciplinario de Biología Celular IMBICE (CONICET-UNLP-CIC), La Plata, Buenos Aires, Argentina; ²Hospital Interzonal General de Agudos "Prof Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, Buenos Aires, Argentina; ³Instituto Central de Medicina, La Plata, Buenos Aires, Argentina; ⁴Dirección de Investigación CEMIC-CONICET-Buenos Aires, Argentina; ⁵Universidad Nacional de Villa María, Villa María, Córdoba, Argentina; ⁶Facultad de Cs. Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina. gonzalezrebe85@gmail.com

La migraña es una patología incapacitante, de gran impacto socioeconómico y personal. Su base genética no ha sido estudiada en los argentinos, a pesar de su relevancia en tratamiento y prevención. Con el objetivo de caracterizar genéticamente a la migraña con aura (MA) en la población bonaerense, analizamos seis variantes reportadas en otras poblaciones. Se obtuvo ADN de 53 pacientes con MA y 55 controles, y se tipificaron por PCR-alelo específica o PCR-RFLP seis SNPs: rs2075968-*PRDM16*, rs12134493-*TSPAN2*, rs10166942-*TRPM8*, rs10456100-*KCNK5*, rs11031122-*MPPED2* y rs11172113-*LRP1*, los cuales codifican respectivamente un factor de transcripción, una proteína de superficie celular, un canal catiónico para frío y dolor, un canal potásico, una metalofosfoesterasa y un sensor del medio extracelular. Los SNPs se ajustaron al equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$) y sus frecuencias no difirieron significativamente entre casos y controles (AMOVA y F_{ST}), siendo para los alelos de riesgo (caso/control respectivamente): rs2075968-T=0,220/0,300, rs12134493-A=0,075/0,111, rs10166942-T=0,821/0,791, rs10456100-T=0,217/0,282, rs11031122-C=0,123/0,191 y rs11172113-C=0,330/0,306. Los análisis de asociación (χ^2) y *odds ratio* (OR) mostraron asociación para rs10456100 ($p < 0,05$). Mediante regresión logística para este marcador, tomando CC como referencia, se obtuvo un OR de 0,13 con un intervalo de confianza (IC) de 0,02-0,76 para CC-TT ($p = 0,0284$) y para CC-CT, se halló un OR de 1,40 con un IC de 0,62-3,17 ($p = 0,4255$). Si bien el alelo T se ha reportado como alelo de riesgo en otras poblaciones, nuestros resultados preliminares sugieren que el genotipo TT actuaría como protector en nuestra población.

CONICET PIP 2015-0930; UNLP Proyecto I+D Bional 2019-N895

GM 19

POLIMORFISMOS DE LOS GENES *LRP5* Y *ABCA1* Y SU RELACIÓN CON FENOTIPO DE CINTURA HIPERTRIGLICERIDÉMICA EN MUJERES

Vela-Eraña E., D.C. Gual-López¹, E. Ramírez-López¹, E. Campos-Góngora¹, R. Velázquez-Cruz², E.A. Hernández-Tobías¹, Z. Jiménez-Salas¹. ¹Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública, Facultad de Salud Pública y Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León, México; ²INMEGEN, Laboratorio de Genómica del Metabolismo Óseo, Instituto Nacional de Medicina Genómica, México. zacarias.jimenezs@uanl.mx

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la primera causa de morbimortalidad en México; éstas se relacionan con el fenotipo de cintura hipertriglicéridémica (CHT). Ya que las ECV se asocian con la presencia de polimorfismos genéticos, el objetivo fue analizar la asociación de algunos polimorfismos en los genes *LRP5* y *ABCA1* con CHT. Participaron 242 mujeres sanas de entre 18 a 50 años, residentes de Monterrey, Nuevo León; previa firma de consentimiento informado, se les realizó análisis de composición corporal, bioquímica sanguínea y genotipificación mediante qPCR. El fenotipo CHT se determinó de acuerdo con la NCEP-ATPIII. Para el análisis de la asociación de las variantes con el fenotipo, se realizaron diversas pruebas estadísticas no paramétricas, utilizando SPSS 25. 9,5% de la población estudiada presentó CHT. El alelo de menor frecuencia (MAF) en rs627174-*LRP5* fue c (0,19) y en rs9282541-*ABCA1* fue a (0,05). En rs627174-*LRP5*, se observaron valores mayores de grasa corporal total (GCT) y grasa androide (GA) en participantes con genotipos Tc+cc vs. TT en el grupo con CHT ($p=0,033$ y $p=0,043$), mientras que en el grupo sano se observaron valores menores de colesterol total (CT) en portadoras de genotipo Ga vs. GG en rs9282541-*ABCA1* ($p=0,043$). Se encontraron asociaciones en rs627174-*LRP5*, con GCT y GA en participantes con CHT. Los hallazgos indican valores menores de CT en rs9282541-*ABCA1* en portadoras de genotipo Ga en CHT. Se debe profundizar en estos estudios para identificar si pudieran utilizarse como marcadores genéticos para la prevención de ECV.

PAICyT 2020

GM 20

MAORI (NEW ZEALAND) *NPHS1* FOUNDER VARIANT IN A CHILEAN PATIENT WITH LESS SEVERE CONGENITAL NEPHROTIC SYNDROME PHENOTYPE

Krall P.^{1,2}, A. Plaza Flores², S. Canals³, J.L. Guerrero⁴, M.L. Ceballos¹. ¹Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile; ²Instituto de Medicina, Universidad Austral de Chile, Facultad de Medicina, Chile; ³Unidad de Lactantes, Hospital Luis Calvo Mackenna, Chile; ⁴Programa de Telemedicina, Hospital Luis Calvo Mackenna, Chile. paola.krall@uchile.cl

Congenital nephrotic syndrome (CNS) is a severe kidney disease characterized by edema, proteinuria and hypoalbuminemia during the first three months of life and usually leads to end-stage kidney disease at one–two years of age. CNS affects 1–3 per 100.000 children worldwide and is associated in most cases with genetic variants and rarely with infections. Genetic analysis is the first-line method to precise diagnosis and founder variants, mainly in *NPHS1*, have been described in particular populations. Herein we describe a female full-term patient without prenatal evidence of disease who was admitted at the Hospital in Easter Island and developed fever, edema, proteinuria and hypoalbuminemia. She was transferred to Hospital Luis Calvo Mackenna with CNS diagnosis. Screening of viral infections resulted CMV-positive. Second degree of consanguinity was confirmed, suggestive of hereditary CNS. Genetic analysis identified the variant *NPHS1* c.2131C>A (p.R711S) in homozygosis, a known Maori founder variant. Parents were heterozygous carriers without clinical symptoms. Patient discharge occurred at 2.5 months. Posterior monitoring was performed with telemedicine without decline in kidney function until two years of age. Herein we describe the first CNS case outside New Zealand, who carries the Maori founder *NPHS1* variant and developed a less severe clinical course, different from classical Finnish or other Chilean *NPHS1* patients. Cost-effective screening of the founder Maori variant might be prioritized in CNS patients genetically related to the New Zealand population to orientate management and potentially improve renal survival prognosis. Telemedicine was useful to provide long-distance clinical care, especially in the face of pandemia.

FONDECYT 11140242

GM 21

SÍNDROME KBG EN UN PACIENTE CON PTOSIS PALPEBRAL SEVERA

Lavia M.¹, M.J. Díaz¹, S. López¹, A. Suárez², V. Huckstadt¹, M.G. Obregon¹. ¹Genética, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Argentina; ²Departamento de Biología y Genética Molecular, IACA Laboratorios, Argentina. mariana.lavia@gmail.com

El síndrome KBG (OMIM 148050) es una entidad autosómica dominante poco frecuente, caracterizado por baja talla, dismorfias faciales, macrodontia, bordes dentarios estriados y retraso madurativo/discapacidad intelectual de grado variable. Es causado por variantes en *ANKRD11* (en su mayoría ubicadas en el exón 9) o deleción 16q24.3 que incluya dicho gen. El desafío para el diagnóstico temprano es consecuencia del fenotipo facial variable, que típicamente se desarrolla a lo largo de la vida pasando desapercibido antes de la dentición permanente, junto con superposición con otros síndromes. Presentamos un paciente con diagnóstico clínico y molecular de síndrome KBG. Niño de 11 años, primer hijo de pareja no consanguínea, padres y hermano menor referidos sanos. Inicia seguimiento por ptosis palpebral bilateral marcada que requirió cinco cirugías correctivas. Además, presentaba doble sistema urinario unilateral, hipoacusia y discapacidad intelectual leve. Peso, talla y perímetro cefálico en percentilo 3. Se realizó cariotipo 46,XY [15] y panel de genes asociados a baja talla por NGS (laboratorios IACA), detectando variante *novel* clasificada como patogénica en heterocigosis (PVS1, PM2, PP3) en *ANKRD11* (NM_001256183.2):c.520C>T(p.Arg174Ter), exón 6. Este trabajo amplía el espectro fenotípico de este síndrome probablemente subdiagnosticado, dado que el niño presentaba una ptosis palpebral severa y describe una variante *novel* en *ANKRD11* fuera del exón más frecuentemente comprometido en el síndrome KBG.

GM 22

DOS NUEVAS VARIANTES EN GEN DNMT3A EN PACIENTES COLOMBIANOS CON SÍNDROME DE TATTON-BROWN-RAHMAN

Lores J.^{1,2}, C. Prada^{3,4}, H. Pachajoa^{1,2}. ¹Centro de Investigaciones en Anomalías Congénitas y Enfermedades Raras (CIACER), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Icesi, Colombia; ²Departamento de Genética, Fundación Valle del Lili, Colombia; ³Division of Genetics, Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Estados Unidos; ⁴Department of Pediatrics, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Estados Unidos. julianalores4@gmail.com

El síndrome de Tatton-Brown-Rahman es un trastorno autosómico dominante, descrito por primera vez en el 2014 por Tatton-Brown y colaboradores. Se caracteriza por sobrecrecimiento, discapacidad intelectual, y características faciales específicas. Es causado por variantes patogénicas en el gen *DNMT3A* ubicado en el cromosoma 2p23.3. Presentamos dos casos: un individuo de siete años, hijo único de padres colombianos sanos y no consanguíneos, enviado a la consulta de genética por retraso global del desarrollo. Con historia de ductus arterioso persistente corregido en periodo neonatal. Evidencia de discapacidad intelectual, dolicocefalia, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, enoftalmos, cejas horizontales y pobladas, oligodoncia e incisivos centrales superiores prominentes. Exoma en trío reveló variante heterocigota *de novo*: c.1243C>T, (p.Gln415Ter), en gen *DNMT3A*. Adicionalmente, un individuo de cinco años, hijo único de padres colombianos sanos y no consanguíneos, enviado a la consulta de genética por hipotonía y trastorno del espectro autista. Evidencia de discapacidad intelectual, cara redonda, frente estrecha, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, cejas horizontales y pobladas, hernia umbilical e hiper movilidad articular. Exoma en trío reveló variante heterocigota *de novo*: c.1639G>A, (p.Gly547Ser), en gen *DNMT3A*. Estas variantes no han sido reportadas en la literatura. Sus predictores bioinformáticos sugieren la pérdida de función, mecanismo conocido como causante de patología. A diferencia de la mayoría de los pacientes reportados, estos casos no presentan sobrecrecimiento. Esto sugiere que este síndrome debe considerarse como diagnóstico diferencial de pacientes con discapacidad intelectual y características dismórficas, incluso sin sobrecrecimiento. Estos son los primeros pacientes reportados con síndrome de Tatton-Brown-Rahman en Latinoamérica.

GM 23

ABORDAJE GENÉTICO DE MOLA HIDATIFORME MEDIANTE FISH Y MARCADORES STRs PARA LA OBTENCIÓN DE PERFIL GENÉTICO. ENFOQUE CLÍNICO MULTIDISCIPLINARIO

Martínez Taibo C.^{1,2}, A. Guinudini³, N.N. Tolaba⁴, A. Saus⁵, P.L. Bazzoni⁶, J.S. Salinas Fresco⁷. ¹Laboratorio de Citogenética, Hospital Dr. Arturo Oñativía, Salta, Argentina; ²Laboratorio de Genética Humana, Instituto Médico de Alta Complejidad (IMAC), Salta, Argentina; ³Servicio de Biología Molecular Forense, Cuerpo de Investigaciones Fiscales (CIF), Salta, Argentina; ⁴Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Dr. Arturo Oñativía, Salta, Argentina; ⁵Endocrinología, Hospital Dr. Arturo Oñativía, Salta, Argentina; ⁶Anatomía Patológica, Hospital Dr. Arturo Oñativía, Salta, Argentina; ⁷Ginecología, Hospital Dr. Arturo Oñativía, Salta, Argentina. cmartineztaiibo@yahoo.com.ar

Hallazgo de mola hidatiforme completa invasora (22 cm) en paciente hipertiroidea de 47 años que consulta por alteraciones del ciclo, oligomenorrea y ginecorragia de cuatro meses de evolución, y con diagnóstico en su pueblo de “miomatosis” y “perimenopausia”. Desconocía embarazo de más de 20 semanas. El objetivo fue caracterizar genéticamente la mola hidatiforme. La mola hidatiforme (MH) consiste en un embarazo anormal caracterizado por la degeneración hidrópica de las vellosidades coriales e hiperplasia trofoblástica consecuencia de una alteración genética en la fecundación. La MH parcial posee un complemento cromosómico triploide y la MH completa presenta un complemento cromosómico diploide androgénico. Se realizó Hibridación *In Situ* Fluorescente (FISH) y se utilizaron marcadores STRs autosómicos para la obtención de perfil genético. Por FISH se detectan dos copias del cromosoma 10 y dos copias del cromosoma 13. Mediante los marcadores STRs se detectó un perfil genético femenino homocigota para todos los marcadores STRs autosómicos estudiados, que coinciden con el 50% de los alelos observados en el padre. El FISH sugiere un complemento cromosómico diploide (46,XX), pero no distingue si los cromosomas derivan del padre o de la madre. El perfil genético indica que el complemento cromosómico es de origen paterno, sugiriendo que un espermatozoide normal con 23 cromosomas (23X) fecundó un ovocito vacío y sufrió endoreduplicación para restablecer el complemento cromosómico diploide de 46 cromosomas. Combinando el estudio realizado en el Laboratorio de Genética de nuestro Hospital y el del Servicio de Biología Molecular Forense del Cuerpo de Investigaciones Fiscales, se concluye que la mola hidatiforme es 46,XX androgénica homocigota.

GM 24

ESTUDIO DE 70 FAMILIAS URUGUAYAS CON SÍNDROME DE LYNCH EN BUSCA DE VARIANTES EN GENES DE SUSCEPTIBILIDAD UTILIZANDO NGS

Mathó C.^{1,2,3}, S. Chávez^{1,2,3}, A. Della Valle⁴, F. Neffa⁴, P. Esperón⁴, F. Carusso⁴, C. Vergara⁴, J.R. Sotelo-Silveira^{3,5}, N. Artagaveytia⁶, M.A. Duhagon^{1,2}. ¹Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay; ²Laboratorio de Interacciones Moleculares, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Uruguay; ³Departamento de Genómica, MEC, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Uruguay; ⁴Unidad de Oncogenética, Hospital Central de Las Fuerzas Armadas, Uruguay; ⁵Departamento de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad de la República, Uruguay; ⁶Departamento Básico de Medicina, Hospital de Clínicas, Universidad de la República, Uruguay. mathocecilia@gmail.com

El Síndrome de Lynch (SL) representa entre el 1-7% de todos los cánceres colorrectales. La susceptibilidad al SL se debe a mutaciones germinales en genes que intervienen en la reparación del apareamiento erróneo del ADN. Su diagnóstico se basa en criterios clínicos que consideran la historia familiar y los sitios anatómicos involucrados (Amsterdam I y II, Bethesda), y la presencia de inestabilidad de microsátelites a nivel tumoral, la ausencia de expresión de proteínas de reparación y la identificación de mutaciones germinales. Detectar estas mutaciones posibilita un adecuado asesoramiento oncogenético. El objetivo fue estudiar 70 pacientes no emparentados que satisfacen los criterios clínicos de SL en busca de portadores de variantes génicas de susceptibilidad al mismo. A partir del ADN genómico de los pacientes se secuenciaron nueve genes (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *EPCAM*, *FAN1*, *MUTYH*, *PMS1*, *PMS2*, *APC*) utilizando un panel personalizado por Next-Generation Sequencing en secuenciadores IonTorrent. Luego de la secuenciación, las variantes génicas para cada paciente fueron priorizadas en base a su frecuencia alélica reportada en bases de datos genómicas, a predicciones *in silico* y registros sobre patogenicidad. Se identificaron 29 variantes en 25 pacientes. Seis de estas variantes no fueron reportadas previamente y se clasifican como probablemente patogénicas (5/6) y probablemente benigna (1/6) según los criterios de la ACMG para asignación de patogenicidad. El porcentaje de pacientes portadores de variantes que puedan ser responsables de susceptibilidad es similar al reportado por estudios de otras cohortes en la literatura, tanto en cuanto a la sensibilidad del estudio como la frecuencia de las mutaciones entre los genes estudiados.

Programa Vinculación Universidad-Sociedad y Producción (VUSP), Modalidad 2; Programa Investigación e Innovación Orientadas a la Inclusión Social, CSIC, UdelaR, Uruguay

GM 25

PERFIL DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS, INESTABILIDAD CROMOSÓMICA Y HETEROGENEIDAD CLONAL EN AGRICULTORES EXPUESTOS A PLAGUICIDAS

Meléndez Flórez M.P.¹, D.S. Valbuena¹, S. Cepeda¹, N. Rangel², M. Forero Castro¹, M. Rondón Lagos¹. ¹Ciencias Básicas, Boyacá, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Colombia; ²Ciencias, Bogotá, Pontificia Universidad Javeriana, Colombia. maria.melendez@uptc.edu.co

Los plaguicidas son un grupo de contaminantes ambientales ampliamente utilizados en la agricultura, por lo que su uso indiscriminado se ha convertido en una preocupación ambiental. La exposición a plaguicidas representa un riesgo potencial para el medio ambiente y los agricultores, siendo estos asociados con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades, incluido el cáncer. El uso generalizado de estos productos químicos, y la exposición prolongada y persistente de los agricultores a ellos, hace que la evaluación del tipo y la frecuencia de las alteraciones cromosómicas (AC) y la inducción de inestabilidad cromosómica (IC) sea una necesidad. El objetivo de este estudio fue evaluar el tipo y frecuencia de AC y el nivel de IC y heterogeneidad clonal (HC) en un grupo de 17 agricultores expuestos ocupacionalmente a plaguicidas en el municipio de Simijaca, Colombia, y en un grupo de 17 individuos no expuestos, mediante la aplicación de técnicas de Citogenética de Bandas (GTG Banding) y Citogenética Molecular (Hibridación *In Situ* por Fluorescencia - FISH). Nuestros resultados muestran frecuencias significativamente mayores de AC, de IC y de heterogeneidad clonal ($p < 0,05$) en el grupo de agricultores en comparación con las observadas en el grupo control. Los factores de confusión como el tiempo de exposición a plaguicidas, la edad, el tabaquismo y el consumo de alcohol no tuvieron un efecto significativo sobre el daño citogenético observado. Nuestros hallazgos indican la necesidad de establecer programas educativos sobre precauciones de seguridad al manipular plaguicidas.

Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia; Universidad del Rosario

GM 26

VARIANTES PATOGENICAS EN *PALB2* EN 21 PACIENTES ASISTIDOS EN CÓRDOBA, MENDOZA Y NEUQUÉN

Mampel A.^{1,2}, M. Zeballos³, N. Rossi^{3,4}, S. Avila^{5,6}, R. Perotti⁷, C.D.C. Montes^{4,7,8}. ¹Hospital Universitario U.N de Cuyo, Argentina; ²Centro Oncológico Regional Mendoza, Argentina; ³Fundación para el Progreso de la Medicina, Córdoba, Argentina; ⁴Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba, Facultad de Medicina, Argentina; ⁵Hospital Provincial de Neuquén, Dr. E. Castro Rendón, Neuquén, Argentina; ⁶Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue, Argentina; ⁷Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, Argentina; ⁸Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia, Córdoba, Argentina. ceciliamontes69@hotmail.com

PALB2 es un gen de alta penetrancia responsable del 1% de las formas hereditarias de cáncer de mama y 3,1% de páncreas, entre otros. El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas y moleculares de 21 pacientes con variantes patogénicas en *PALB2*, de las provincias de Córdoba, Mendoza y Neuquén, Argentina. Se evaluaron 21 pacientes pertenecientes a 19 familias no emparentadas de diferentes zonas geográficas con variantes patogénicas en *PALB2*. Los pacientes con cáncer de mama (n=18) presentaron una edad promedio al diagnóstico de 44 años, siendo 80% unilaterales (n=15) y 39% (n=7) triple negativos. Una afectada presentó cáncer de ovario y un segundo primario en mama; un paciente cáncer de próstata y una portadora sana. El análisis familiar mostró antecedentes en tres generaciones en un 38% (n=8), 23% (n=5) en dos, y 19% (n=4) en familiares de primer grado. Una familia no mostró antecedentes familiares. El 57% (n=12) presentaba ascendencia española. Las asociaciones neoplásicas familiares fueron cáncer de mama, de próstata, gástrico, de páncreas y de colon. Las variantes patogénicas encontradas fueron: c.1653T>A, p.(Tyr551*) n=11; c.2964delA p.(Val989*) n=3; c.3124dupp.(Thr1042Asnfs*11) n=2; c.1240C>T p.(Arg414Ter) n=2; c.1592del p.(Leu531Cysfs*30) n=1; c.2336 C>G p.(Ser779*) n=1; c.2218C>T p.(Gln 740*) n=1. El presente trabajo permite concluir que en los portadores de variantes patogénicas en *PALB2* fue más frecuente cáncer de mama con edad promedio de diagnóstico de 44 años. Todas las variantes fueron *nonsense*, siendo c.1653T>A, p.(Tyr551*) la más frecuente. Se considera de importancia la caracterización clínico-molecular de las variantes en *PALB2* para un mejor manejo médico de los portadores.

GM 27

NOVEL AND ESTABLISHED DNA REPAIR GENES IN POLYPOSIS SUSCEPTIBILITY

Olkinuora A., A.C. Mayordomo^{2,3}, A. Kauppinen¹, M.B. Cerliani², M. Coraglio⁴, A. Gutiérrez⁵, K. Alvarez⁶, F. Lopéz-Köstner⁵, F. Jauk⁶, H. García-Rivello⁶, A. Ristimäki^{7,8}, L. Koskenvuo⁹, A. Lepistö⁹, C.A. Vaccaro³, W.H. Pavicic^{1,10}, P. Peltomäki¹. ¹Department of Medical and Clinical Genetics, Medicum, University of Helsinki, Finland; ²Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE; CICPBA-CONICET-UNLP), Argentina; ³Hospital Italiano de Buenos Aires, Programa de Cáncer Hereditario (Pro.Can.He.), Argentina; ⁴Servicio de Coloproctología del Hospital de Gastroenterología "Dr. Carlos Bonorino Udaondo", CABA, BsAs, Argentina; ⁵Centro Oncológico, Clínica Universidad de Los Andes, Chile; ⁶Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina; ⁷Genome-Scale Biology, Research Programs Unit, University of Helsinki, Finland; ⁸HUSLAB, Department of Pathology, Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Finland; ⁹Abdominal Center, Department of Colorectal Surgery, Helsinki University Hospital, Finland; ¹⁰Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB; IUHI-HIBA-CONICET), Argentina. alisa.olkinuora@helsinki.fi

Familial adenomatous polyposis (FAP) is a relatively common syndrome predisposing to colorectal cancer, characterized by germline mutations in the APC gene. Up to 80% of patients with attenuated disease (AFAP, <100 polyps) remain mutation-negative. Defective DNA repair may contribute to AFAP predisposition (e.g., *MUTYH* and *NTHL1*, base excision repair), but repair defects are more common in other cancer syndromes, for example in Lynch syndrome (DNA mismatch repair). Our previous research identified a homozygous *MLH3* variant (c.3563C>G, p.Ser1188Ter) in five polyposis families (PMID 30573798). Additionally, we found *MSH2* variants in two AFAP cases. To address the contribution of defective DNA repair to mutation-negative polyposis cases, we scrutinized Finnish and South American cohorts with exome-wide (WES) and targeted methods. WES was conducted on 77 mutation-negative index cases and families with polyposis from the Helsinki University Hospital as well as nationwide Finnish and South American cancer registries. Variants common in the general population and predicted benign by *in silico* tools were excluded. Co-segregation and mutational signature analyses were conducted whenever possible. We identified possibly pathogenic mono- and biallelic germline mutations in 59,7% of the patients. Several DNA repair genes were affected, most notably: *FANCM*, *MLH3*, *MSH2*, *MSH3*, *MUTYH*, *NTHL1*, *POLE* and *POLD1*. An additional polyposis family carrying the *MLH3* (c.3563C>G, p.Ser1188Ter) founder variant was discovered. Recurrent mutational signature 3 was present in *MLH3*-mutated cases. Our results suggest that germline alterations in established and novel predisposition genes contributing to DNA repair may be present in a significant proportion of molecularly unexplained familial adenomatous polyposis cases.

Biomedicum Helsinki; DPBM; JAES; Academy of Finland; Cancer Foundation Finland; Sigrid Juselius; HiLIFE Fellows; Agencia I+D+i; INC

GM 28

CORRELACIÓN DEL ÍNDICE DE DNA CON DATOS DE INMUNOFENOTIPIFICACIÓN DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Méndez Cruz R., V.H. Rosales García^{2,3}, A. Martínez Tovar⁴, I. Olarte Carrillo⁴, E. Garrido Guerrero⁵, J. Reyes Realí¹, M.I. Mendoza Ramos¹, C.L. Duarte Martínez⁶, W. Tapia Sanchez², M.E. Vega Hernandez⁷, S. Sigrist Flores¹, M. Campos Aguilar¹, A.D. Saucedo Campos¹, J.R. Jimenez Flores¹, J.A. Ponciano Gomez¹. ¹Laboratorio de Inmunología, Unidad de Morfología y Función, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, México; ²Unidad Zacatenco, Laboratorios Nacionales de Servicios Experimentales (LANSE), Centro de Investigación y Estudios Avanzados, México; ³Citometría de Flujo, Laboratorio de Diagnóstico Molecular de Leucemias y Terapia Celular SA. De CV. (DILETEC), México; ⁴Departamento de Biología Molecular, Servicio de Hematología, Hospital General de México, "Dr Eduardo Liceaga", México; ⁵Genética y Biología Molecular, Centro de Investigación y Estudios Avanzados, México; ⁶Hematología Especial, Laboratorio de Citometría de Flujo de Diagnóstico Molecular de Leucemias y Terapia Celular SA. De CV. (DILETEC), México; ⁷Laboratorio de Citogenética, Citolab, México. alberto_ponciano@comunidad.unam.mx

La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la neoplasia con mayor frecuencia y la causa de muerte número uno relacionada con cáncer en niños y jóvenes adultos. La diagnosis de la LLA es de gran importancia, debido a la heterogeneidad de la enfermedad y así poder generar tratamientos específicos que permitan una mayor sobrevivencia y remisión. La cantidad de material genético (índice DNA) medido a través de citometría de flujo, es un factor de diagnosis ya que los pacientes con hiperploidía (ID>1,16) está asociada a un buen pronóstico en comparación a los demás pacientes. La inmunofenotipificación es un análisis celular que diferencia a las células a partir de su fenotipo de membrana, el cual es la base actual del diagnóstico LLA. El objetivo del presente trabajo fue distinguir los factores más relevantes en el inmunofenotipo presentes en los pacientes con LLA con hiperploidía. Colectamos un total de 200 muestras de médula ósea de pacientes pediátricos con diagnóstico *de novo* de LLA mediante análisis morfológico, confirmamos el diagnóstico por inmunofenotipificación mediante citometría de flujo; las muestras confirmadas fueron procesadas para el análisis de índice de DNA mediante citometría de flujo. Los datos de los pacientes fueron almacenados en una base de datos, y después se realizaron análisis de estadística multivariada, mediante el uso del lenguaje R. El análisis de los datos mostró que la variable más importante para la subclasificación de las pacientes basadas en el índice de DNA es la expresión en blastos de las moléculas CD3, CD5, CE7, CD11b y CD22.

UNAM-DGAPA, proyecto IA209620

GM 29

EVOLUTION OF *Helicobacter* spp.: ORIGIN OF VIRULENCE FACTORS AND THEIR RELATIONSHIP TO PATHOGENICITY

Prada Quiroga C.^{1,2}, M.A. Casadiego Sanchez¹, C.C. De Melo Freire². ¹Facultad de Ciencias, Biología, Universidad del Tolima, Colombia; ²Ciencias, Genética e evolución, Universidade Federal de Sao Carlos, Brasil. cfpradaq@ut.edu.co

Virulence factors (VF) are bacteria-associated molecules that assist to colonize the host at the cellular level. Bacterial virulence is highly dynamic and specific pathogens have a broad array of VFs. The genus *Helicobacter* is gram-negative, microaerobic, flagellated, and mucus-inhabiting bacteria associated with gastrointestinal inflammation. To investigate about their pathogenicity, several *Helicobacter* species have been characterized and sequenced. Since the variability and possible origin of VF in the genus are not clear, our goal was to perform a comparative analysis of *Helicobacter* species in order to investigate VF variability and their evolutionary origin. The complete genomes of 22 *Helicobacter* species available in NCBI were analyzed using computational tools, identifying gain and loss events in VF genes, which were categorized in seven functional groups to determine its most parsimonious evolutionary origin. After verifying the annotation of all VF genes, a phylogeny from conserved VF organized by *Helicobacter* species according to gastric *Helicobacter* species (GHS) or enterohepatic (EHS) classification was obtained. Gain and loss analysis of VF orthologous in *Helicobacter* ssp. revealed the most possible evolutionary origin for each gene set. Microevolutionary events in urease and flagella genes were detected during the evolution of the genus. Our results pointed that acquisition of ureases and adherence genes and deletion of cytotoxins in certain lineages, as well as variation in VF copy number, would be related to host adaptation during evolution of the *Helicobacter* genus. Our findings provided new insights about the genetic differences underlying GHS versus EHS and their relationship with pathogenicity.

Universidad del Tolima

GM 30

FRECUENCIAS DE VARIANTES ASOCIADAS A ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y DIABETES MELLITUS 2 EN CUATRO ETNIAS INDÍGENAS COLOMBIANAS

Molina Campos D.F.¹, A.C. Rubio Vargas¹, C.J. Puentes Pérez¹, A.A. Criollo Rayo¹, M.E. Bohorquez M.E.¹, M.M. Echeverry de Polanco¹. ¹Grupo de Citogenética, Filogenia y Evolución de Poblaciones, Universidad del Tolima, Colombia.

Las enfermedades cardiovasculares (ECVs) y diabetes mellitus 2 (DM2) hacen parte de las principales causas de mortalidad en poblaciones indígenas colombianas. Los GWAS han identificado variantes asociadas a la susceptibilidad en diversos grupos étnicos, encontrando diferencias entre ellos, siendo necesario estudiar cada población. Por consiguiente, se planteó determinar la frecuencia de algunos marcadores en las etnias indígenas Embera (EMB), Nasa (NAS), Pijao (PIJ) y Wayú (WAY) de Colombia y compararlas con otras poblaciones. Se genotipificó un *array* Axiom™ (Applied Biosystems™) en 26 individuos de cada etnia (n=96), para analizar las variantes comunes (MAF>5%). Usando el *software* PLINK, se determinaron las frecuencias alélicas de SNPs asociados a DM2 o ECVs en estudios previos; las cuales fueron contrastadas con poblaciones continentales de referencia (EUR: europea, AFR: africana, LAT: latinoamericana), consultadas en la base de datos dbSNP. Se detectaron SNPs de susceptibilidad a DM2 como: rs1799999 (*PPP1R3A*), rs2059806 y rs2059807 (*INSR*); asimismo otros relacionados con ECVs: rs1801702 (*APOB*), rs9349379 (*PHACTR1*), rs17609940 (*ANSK1A*), rs1412444 (*LIPA*), rs964184 (3'-UTR *ZIPR1*), rs12936587 (*RAI1*). Comparando con poblaciones de referencia, el rs1799999-A fue el único cuya frecuencia fue superior en las etnias indígenas (WAY=0,50; EMB=0,45; PIJ=0,35; NAS=0,30; EUR=0,10; AFR=0,19; LAT=0,22). Las diferencias interpopulacionales encontradas se relacionan con la historia demográfica de las etnias indígenas, señalando la importancia de perfilar las variantes y genes que podrían influenciar la susceptibilidad a ECVs y DM2 en estos grupos. Resulta imprescindible validar esta información con otros análisis, como estudios de casos-control, pues actualmente la mayoría de estas variantes tiene un efecto incierto.

GM 31

DETECCIÓN DE MUTACIONES POR SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN EN PACIENTES CORNELIA DE LANGE Y VERIFICACIÓN DE VARIANTES EN SUS FAMILIARES

Quesada Solís A.¹, S. Silva De La Fuente², R. Capos Sánchez².
¹Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, Costa Rica; ²Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, Costa Rica. amqs95@gmail.com

El Síndrome Cornelia de Lange (SCdL) es una enfermedad de origen genético que se diagnostica con base a sus características fenotípicas. Es causada por mutaciones en ocho genes principales que regulan o conforman la estructura del complejo proteico de la cohesina. En esta investigación se analizarán los exomas de catorce afectados costarricenses (1 a 48 años de edad) para determinar las variantes genéticas individuales usando herramientas bioinformáticas como GATK. Usando secuenciación Sanger, se verificará la presencia o ausencia de dichas variantes en los familiares y también se confirmará la existencia de la mutación en cada afectado. Los exomas se encuentran actualmente en proceso de secuenciación. Con esta investigación se busca contribuir al conocimiento de este síndrome a nivel nacional e internacional al comparar las mutaciones con bases de datos públicas, así como dar apoyo a las familias con el diagnóstico genético.

Universidad de Costa Rica; aportes de las familias del estudio

GM 32

EVALUACIÓN DEL IMPACTO CARDIOVASCULAR EN XANTOMATOSIS CEREBROTENDINOSA. REPORTE DE UN CASO

Ramirez J.^{1,2}, E. Ramirez³, A. Villagra³, P. Bernasconi³, N. Renna^{3,4}. ¹Servicio de Genética- Oncología, Hospital Central de Mendoza, Argentina; ²Instituto de Genética, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Argentina; ³Departamento de Cardiología, Hospital Español de Mendoza, Argentina; ⁴Secretaría de Posgrado, Ciencia y Técnica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Argentina. jesticamagali@hotmail.com

La Xantomatosis Cerebrotendinosa (XCT) es una rara enfermedad autosómica y recesiva, caracterizada por mutaciones en el gen *CYP21A7*. Variantes patogénicas en este gen, ocasionan alteración en el metabolismo de los ácidos biliares, con un incremento en la síntesis de colestanol y su posterior depósito en tejidos como cerebro y tendones. Las manifestaciones clínicas incluyen generalmente cataratas bilaterales, diarrea crónica, xantomas tendinosos y disfunción neurológica progresiva (ataxia, distonía, demencia, neuropatía y miopatía). La aterosclerosis prematura es uno de los signos descriptos, pero poco destacado en la evolución clínica de la enfermedad. La literatura describe pocos casos que estudian el impacto cardiológico de la patología. Se presenta el caso de un paciente masculino de 26 años, hijo de padres no consanguíneos, con criterios clínicos de XCT, para quien se solicitó confirmación molecular del diagnóstico presuntivo. Los antecedentes del paciente, el examen físico, los estudios de laboratorio e imágenes corroboraron los criterios clínicos de sospecha. Se enfatizó en la evaluación cardiológica demostrando la presencia de lesiones ateroscleróticas carotídeas por eco-Doppler vascular. El estudio de secuenciación del gen *CYP21A7*, a partir de una muestra de sangre periférica, demostró la presencia de una variante bialélica, c.1185-1G>A que ocasiona una alteración en el *splicing* y que ha sido clasificada como patogénica. La baja prevalencia de la enfermedad y las escasas publicaciones relacionadas al pronóstico cardiológico determinan como emergente el uso de metodologías diagnósticas no invasivas, como el eco-Doppler vascular, que permitan optimizar precozmente las medidas terapéuticas y de seguimiento para disminuir la mortalidad asociada.

GM 33

EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES RARAS EN LA PROVINCIA DE SAN LUIS, ARGENTINA

Ratti S.¹, O. Sacci², E. Álvarez Toro¹. ¹Laboratorio de Epigénesis y Neuropsicofarmacología Experimental, Ciencias Médicas, Universidad Católica de Cuyo San Luis, Argentina; ²IMBECU, CONICET, Argentina. silratti@gmail.com

Los estudios de epidemiología genética en diversas poblaciones son escasos en general, a pesar de que la información obtenida es para el genetista clínico. En la provincia de San Luis, esta situación es aún mucho más pronunciada. El objetivo de la comunicación actual, fue intentar relacionar aspectos ambientales de vida con la presencia de enfermedades raras relacionadas con aspectos genéticos. Se estudiaron en el período 2014-2019, un total de 448 pacientes que asistieron a la consulta genética del Hospital Central de San Luis. Entre los posibles factores de riesgo se consideró residencia urbana, rural, fábricas, trabajo en minas y consumo de drogas. Las consultas médicas se dividieron en Malformaciones Mayores (MM), Enfermedades de Neurodesarrollo (END) y Asesoramiento Genético (AG). Los resultados muestran que 74,8% de los pacientes fueron de residencia urbana y el 25,2% rural. La diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La distribución por origen de consulta fue 78,4% MM; 7,8% EDN y 13,8% AG, siendo MM estadísticamente superior a las otras categorías ($p < 0,001$). Cuando la prevalencia aparente de MM de cada departamento de San Luis se comparó con la prevalencia global aparente de MM provincial, con excepción de 2 departamentos todas las demás no se diferenciaron estadísticamente de la prevalencia global provincial. En conclusión: la patología genética más prevalente fue la MM. Contrario a lo esperado, no se encontró una relación de MM con el origen de residencia o de otros factores de riesgo.

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Cuyo, San Luis

GM 34

AMBIENTE FAMILIAR, TROMBOFILIA Y HERENCIA: PROBABLES FACTORES ETIOLÓGICOS DE LA ELCP

Rodríguez Olivas A.O.^{1,2}, D.E. Hernández Zamora², D.L. Casas Ávila², D.E. Reyes Maldonado¹, M.G. Buendía Pazarán¹, M.E. Rosales Cruz¹, D.M. Valdés Flores². ¹Hematopatología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México; ²Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Guillermo Ibarra Ibarra, México. orox3@hotmail.com

La enfermedad de Legg-Calve-Perthes (ELCP) es una enfermedad rara que cursa con una necrosis avascular uni o bilateral de la cabeza femoral (CF). La prevalencia oscila entre 0,4/100.000 y 29,0/100.000 niños. La ELCP se presenta generalmente entre los cuatro y ocho años. Los varones son afectados 3-5:1 veces más que las niñas. Se estima que la tasa de aparición de la ELCP en parientes de primer, segundo y tercer grado combinados es de 1:39 y entre hermanos 1:26, es decir 35 y 50 veces más que la población general. Este estudio se realizó en tres familias que incluyen un total de siete pacientes con ELCP; se estudiaron los polimorfismos MTHFR C677T, PT G20210A, CBS T833C y, a través de coagulometría, diferentes marcadores de riesgo a trombofilia. Se incluyeron siete pacientes y 14 controles. Los diferentes polimorfismos no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Se encontraron diferencias significativas en la cantidad de Hemoglobina ($p \leq 0,0001$), fibrinógeno ($p \leq 0,0001$), homocisteína ($p = 0,0414$) y en el porcentaje de actividad del Factor IX ($p \leq 0,0001$) y proteína S ($p = 0,0478$). Nuestros resultados muestran que factores ambientales propios de cada familia y desórdenes hemostáticos, pueden estar implicados en el padecimiento y desarrollo de la ELCP. Así como que puede existir un aporte importante relacionado con la herencia genética familiar. Lo que es evidente destacar es la presencia de un panorama multifactorial, en el que factores ambientales, genéticos y protrombóticos, estarían implicados en esta patología.

Laboratorio de Hematopatología del IPN; Instituto Nacional de Rehabilitación LGII

GM 35

GLIOMAS DIFUSOS ASTROCITARIOS IDH MUTADOS, ASOCIADOS A DELECCIÓN EN LOS GENES *CDKN 2A/B*: SU RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO Y SOBREVIDA

Ruiz M.F.^{1,2}, G.R. Perez^{3,4}, M.V. Gennaro^{1,5}, L. Bastone³, A.R. Godoy¹, M. Torruella³. ¹Centro de Diagnóstico Patológico SRL, Grupo Gamma, Argentina; ²Biología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina; ³Gammalab, Grupo Gamma, Argentina; ⁴Virología, Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario, Argentina; ⁵Servicio de Anatomía Patológica, Hospital de Emergencias "Dr. Clemente Álvarez", Argentina. ruizmafernanda@gmail.com

Los gliomas difusos astrocitarios (GDAs) se clasifican según la presencia de mutaciones en los genes *IDH 1* y *2* (*IDH*, wt: wild type; mut: mutado) y en grados histológicos (G) II, III y IV. Los GDAs IDHmut poseen mejor pronóstico, sin embargo, la delección en los genes *CDKN2A/B* (*delCDKN2*) se relaciona con alteraciones de la vía *CDKN2A-CDK4-RB*, que lleva a la progresión maligna. El objetivo de este trabajo es analizar la posible asociación de la *delCDKN2* [heterocigota (HT), homocigota (HM)] con la supervivencia de los pacientes diagnosticados con GDAs IDHmut, clasificados por G. Se estudiaron 111 pacientes con GDAs y seguimiento clínico de dos años. A partir de ADN tumoral, se determinó la *delCDKN2* mediante MLPA y las mutaciones en los genes *IDH* por inmunohistoquímica, MLPA y secuenciación. Se evaluó supervivencia mediante análisis de Kaplan-Meier. De los 111 GDAs, 21 (19%) fueron IDHmut [8 GII, 6 GIII, 7 GIV] y se observó *delCDKN2* HT en 0/8 GII, 1/6 GIII, 3/7 GIV. El análisis de curvas de supervivencia indicó que la *delCDKN2* es un factor pronóstico desfavorable en GDAs IDHmut ($p < 0,0142$). Los pacientes con GDAs IDHmut GII y GIV presentaron mayor supervivencia en ausencia de *delCDKN2* ($p = 0,0221$). Estos hallazgos sugieren que la *delCDKN2* sería un factor pronóstico independiente en GDAs IDHmut GII y GIV, lo que ayudaría en la subclasificación tumoral.

GM 36

COMPREHENSIVE GENETIC CHARACTERIZATION OF AN ARGENTINIAN COHORT WITH AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Schottlaender L.^{1,2}, IMeG Study Group¹, Argentine-UK ALS Study Group¹. ¹Instituto de medicina genómica (IMeG), Hospital Universitario Austral, Universidad Austral, Argentina; ²Instituto de Investigaciones en Medicina Traslacional (IIMT), CONICET-Universidad Austral, Universidad Austral, Argentina. lusshot@gmail.com

Recently, the *C9orf72* expansion was detected in 2% of sporadic and one of three families in a series of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) cases from Argentina, but other ALS-causing genes remain unexplored. We aim to characterise a large Argentinian cohort of patients with ALS. Twenty-six Argentinian patients with a clinical diagnosis of ALS were scrutinised for disease-causing variation by fragment analysis and targeted next-generation sequencing (NGS). Thirteen patients harboured 14 potentially pathogenic alterations in the genes *SOD1*, *TARDBP*, *FUS*, *UBQLN2*, *VCP*, *CHMP2B*, *SETX*, *ATXN2* and *C9orf72*. Eight out of 12 could be confirmed by Sanger, and after genetic analysis, one variant in *FUS* and one variant on *SETX* were considered non-pathogenic. There were five reported missense mutations: p.G86S and p.D84G in *SOD1*, p.R155H in *VCP*, p.N378D in *TARDBP*, p.497S in *UBQLN* and 2 *C9orf72* expansions. There was one novel alteration in *CHMP2B* (p.R32Q) in a subject with a family history of ALS, and presented conflicting prediction scores. Segregation could not be studied. Three intermediate *ATXN2* repeats were associated to variants in *TARDBP*, *UBQLN* and *CHMP2B*. The total pathogenic mutation rate was of 27%, which accounts for 63% among familial and 12% of sporadic subjects. Our Argentine cohort presents a similar genetic landscape for ALS as Europeans. NGS is a cost effective screening methods of genetic variation but the gold standard for confirmation is still Sanger sequencing. The next step of this work is to enlarge our cohort and perform ancestry analysis.

GM 37

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS Y GENÉTICOS DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON EN CHILE

Solís Añez E.^{1,2}, N. Rojas², O. Benavides^{2,3}, P. Chaná Cuevas².

¹Escuela de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Talca, Chile; ²Centro de Trastornos del Movimiento (CETRAM), Universidad de Santiago de Chile, Chile; ³Servicio de Neurología, Hospital Metropolitano Dra. Eloisa Díaz de la Florida, Chile. esolis@utalca.cl

La enfermedad de Huntington (EH) es una enfermedad neurodegenerativa, autosómica dominante y discapacitante, debido a una expansión del trinucleótido CAG en el gen *HTT*, caracterizada por trastornos motores, psiquiátricos y cognitivos. En Chile, los reportes sobre la EH son escasos. El objetivo desde este estudio es describir las características epidemiológicas y genéticas de 103 pacientes con EH del Centro de Trastornos del Movimiento (CETRAM) en Chile entre 2013 y 2019. La distribución geográfica según el origen de nacimiento de los afectados fue principalmente: 63,1% región metropolitana, seguida por la VIII y V región con un 8,73% y 7,76%. Se identificaron 90 familias no relacionadas, que incluyeron 1.007 individuos; identificándose 138 afectados vivos y 106 fallecidos con EH; 579 individuos a riesgo. La prevalencia mínima estimada de EH en Chile sería de 0,8/100.000 habitantes. Los promedios de repeticiones CAG (RCAG) de $47,2 \pm 10,74$ para el alelo expandido (AE) y de $17,93 \pm 2,05$ para el alelo normal. La edad promedio de inicio fue $41,39 \pm 13,47$ años (7,8% formas juveniles y 4,9% de inicio tardío). Hubo correlación negativa entre la edad de inicio y RCAG del AE ($r = -0,84$ $p < 0,0001$). 79,6 % de los afectados tuvieron antecedentes familiares. Este es el primer reporte en Chile de las características de la mutación en afectados con EH, la cual es similar a lo reportado en México y Canadá; y superior a lo reportado en otros países como Argentina. La prevalencia de la EH en Chile pareciera ser baja, similar a países asiáticos.

Centro de Trastornos del movimiento (CETRAM)

GM 38

BMPRIA AND BARD1 VARIANTS: FIRST CASE IDENTIFIED IN A COLOMBIAN FAMILY WITH JUVENILE POLYPOSIS SYNDROME

Suarez Olaya J.J., J.D. Benavides Cerquera¹, P. Lott², A.A. Guevara Tique¹, A. Vélez³, J.M. Castro^{4,5}, M.M. Echeverry De Polanco¹, L.G. Carvajal Carmona^{1,2}, M.E. Bohórquez Lozano¹. ¹Grupo de Citogenética, Filogenia y Evolución de Poblaciones, Departamento de Ciencias y Ciencias de la Salud, Facultades de Ciencias y Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Tolima, Ibagué, Tolima, Colombia; ²Genome Center, Department of Biochemistry and Molecular Medicine, School of Medicine, University of California, United States; ³Laboratorio Dinámica, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Antioquia, Colombia; ⁴Faculty of Health Sciences, Department of Health Sciences, Tolima University, Ibagué, Tolima, Colombia; ⁵Federico Lleras Acosta Hospital, Ibagué, Tolima, Colombia. jjsuarez@ut.edu.co

Colorectal cancer (CRC) is the second cause of death from cancer in the world. About 25% of CRC cases show a family history of the disease and about 5% have familial aggregation. Of the heritable fraction, it has been described Juvenile Polyposis Syndrome (JPS) is a rare disorder associated with the presence of germline mutations in *SMAD4* and *BMPR1A* genes. The goal of this study was to examine whole-exome sequencing (WES) data from one case with colorectal cancer (CCR) with a family history of polyposis and without mutations in high-risk genes such as *APC*, *MLH1*, *MSH2*, *PMS2*, *PTEN*, *SMAD4*, *STK11*, *POLD1*, and *POLE*. We carried out WES with Novaseq (Illumina) at 100x and 150PE. The reads were mapped with GRCh38 using BWA-MEM, the variants were annotated using ANNOVAR and the functional effect of the variants was predicted with Polyphen and SIFT. Segregation analysis was done for three cases of polyposis and CCR (two sisters and one daughter) and 22 unaffected family members, using Sanger sequencing and genotyped by kompetitive allele-specific PCR (KASP) technique. According to the ACMG guidelines and LOVD/ClinVar databases, one was a novel stop-gain candidate pathogenic variant in *BARD1*, while other was a novel frameshift variant in *BMPR1A*. These variants segregated in affected family members while two unaffected family members were heterozygous carriers for this variant. We have reported new gene variant candidates that may partially explain the etiology of Juvenile polyposis syndrome in Colombian.

COLCIENCIAS and Depto. del Tolima (Graduate Studentship for J.S., J.B. and A.G., Convocatoria 755/2016), Universidad del Tolima (Projects-60218)

GM 39

SÍNDROME DE DISCAPACIDAD INTELLECTUAL ASOCIADO A *FOXP1*: AMPLIACIÓN DEL ESPECTRO FENOTÍPICO

Tardivo A.¹, V. Huckstadt¹, M. Lavia¹, G. Mejico², A. Moresco¹.
¹Servicio de Genética, Hospital J.P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina; ²Heritas, Rosario, Argentina. dra.tardivo@gmail.com

La haploinsuficiencia de *FOXP1* se asoció clásicamente a discapacidad intelectual (DI) con retraso del lenguaje con o sin autismo (OMIM#613670), y recientemente se la relacionó a un cuadro clínico con características fenotípicas definidas. Se han informado menos de 50 pacientes con alteraciones en este gen. Se presenta un paciente con DI síndromica, con una variante novel en *FOXP1*, comparándolo con datos fenotípicos previamente publicados. Se trata de un niño de cuatro años con dismorfias, camptodactilia, retraso global del desarrollo, dilatación pielocalicial, peso y talla por encima del percentilo (p) 97, y perímetro cefálico (PC) en p97. Único hijo de pareja sana, no consanguínea. Se realizó estudio de exoma clínico por NGS donde se detectó la variante *FOXP1*(NM_001244815.2): c.1266_1289del, que genera codón de terminación prematuro en la posición 422 (p.Cys422Ter) y se traduce en una proteína truncada no funcional. Se clasifica según criterios de ACMG como probablemente patogénica. *FOXP1* ha sido asociado a DI síndromica, y el cuadro clínico del niño coincide con el descrito en la literatura. Llama la atención en este caso, además del PC por encima del p90 ya reportado en otros pacientes, que el crecimiento en peso y talla se encuentra por encima del p97, rasgo no observado en las series previamente publicadas. Adicionalmente, se trata del segundo paciente que se presenta con camptodactilia asociada a variantes en este gen. Este reporte contribuye a ampliar el espectro fenotípico asociado a *FOXP1*, que podría ser considerado como diagnóstico diferencial en pacientes con sobrecrecimiento y DI.

GM 40

GENETIC DIAGNOSIS OF BREAST AND OVARIAN CANCER PATIENTS IN A ONCOGENETICS PUBLIC CLINIC

Teixeira Liutti J.¹, M. Candido Visontai Cormedi¹, V. Evangelista De Faria Ferraz¹. ¹Universidade de São Paulo - USP, Genética Médica, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto, Brasil. julialiutti@outlook.com

Up to 10% of all breast cancer cases are related to genetic and hereditary factors, with Hereditary Breast and/or Ovarian Cancer Syndrome being the major cause. The objective of this work was to characterize patients of a Oncogenetics Outpatient Clinic, of a public reference hospital in Brazil, aiming to improve knowledge of clinical and molecular data for health planning. In this retrospective observational study, of 710 patients referred to the outpatient clinic from January 1, 2018 to March 3, 2021, 169 had a personal or family history of breast and/or ovarian cancer. Patient charts were reviewed for clinical and molecular data, *BRCA1/2* sequencing and/or multigenic panels. One hundred and sixty-four (97%) were women, and 49 (89%) had a personal history of cancer. The mean age of cancer diagnosis was 40 years old and mean age of referral was 42. One hundred and sixty-one (95%) full fielded testing criteria by National Comprehensive Cancer Network 2.2021, but only 86 (51%) had molecular testing covering at least *BRCA1/BRCA2* genes and 47 (27.8%) had MLPA analysis. Pathogenic or likely pathogenic variants were identified in 36 (21%) patients, with *BRCA1* (n=18;10.6%), *BRCA2* (n=9;5.3%) and *TP53* (n=7;4.1%) being the most frequent. Variants of uncertain significance were found in 51 (30%) patients. Performing molecular testing leads to better care of patients and their families, enabling application of preventive and early measures. An unsatisfactory number of patients were tested, which may negatively interfere in the care of these patients.

GM 41

TRISOMÍA PARCIAL DE 12p PRODUCTO DE UNA TRANSLOCACIÓN X;12

Torchinsky E¹, M.F. Oviedo¹, F. Guerrisi¹, M.E. Mollica¹, J. Alvarez Arancedo¹, A.P. Solari¹, V. Lotersztejn¹, R. Cerretini¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, Buenos Aires, Argentina. evetorchinsky@gmail.com

La trisomía parcial 12p es una condición rara y heterogénea con menos de 50 casos reportados. Generalmente se origina por la segregación desbalanceada de los derivados de una translocación parental, en pocos casos por duplicaciones u otras anomalías estructurales desbalanceadas o por microduplicaciones crípticas. Las deleciones Xq producto de translocaciones X autosomas presentan un fenotipo variable que se correlaciona con los segmentos cromosómicos involucrados y el mecanismo de inactivación del cromosoma X translocado. El objetivo es comunicar una paciente con dismorfias, discapacidad intelectual, y epilepsia refractaria, que presenta monosomía parcial de Xq y trisomía parcial 12p en línea pura. El caso clínico corresponde a una niña de seis años con antecedentes de retraso global del desarrollo, hipotiroidismo, celiaquía, y epilepsia. Al examen físico presentó hipotonía, dismorfias con retraso de crecimiento pondoestatural. Los estudios citogenéticos en sangre periférica arrojaron: C1: 46,XX B1: no disponible para el estudio; A1: 46,X,der(X)t(X;12)(q28;p12.1). ish der(X) (wcpX+, wcp12+, subtel Xq-). Mediante *microarray* CgH se detectó deleción de 5 mb en la región Xq28 y duplicación de 25 Mb del brazo corto del cromosoma 12 (12p12.1-12p13.33). La paciente presenta una trisomía parcial de 12p y monosomía parcial de Xq producto del rearrreglo cromosómico observado. Dicho desbalance se correlaciona con el fenotipo que presenta la paciente debido a lo reportado sobre la trisomía 12p asociado a discapacidad intelectual, epilepsia y dismorfias. Los genes involucrados con dicho fenotipo serían *ING4*, *CHD4*, *MFAP5*, *GRINB2*, *SOX5*, *SCN8A*, *PIANP*. La monosomía Xq 28 se asocia a autismo y un cuadro Rett like relacionado mayormente con los genes *MECP2* y *TMHLE* (susceptibilidad para autismo).

GM 42

SÍNDROME DE MENKE-HENNEKAM 1: REPORTE DEL PRIMER CASO EN LATINOAMÉRICA

Vasquez Forero D.M.^{1,2}, D. Contreras Duque³, N. Moreno Castellanos⁴, G.A. Contreras Garcia^{5,6}. ¹Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Colombia; ²Oncología Pediátrica, Hospital Internacional de Colombia, HIC, Colombia; ³Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Colombia; ⁴Ciencias Básicas/Centro de investigación de Enfermedades infecciosas/CINTROP, Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Colombia; ⁵Ciencias Básicas/Grupo de Investigación en Genética Humana UIS (GENEUIS), Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander, Colombia; ⁶Pediatría, Hospital Universitario de Santander, Facultad de Salud, Colombia. dianavasquez.med@gmail.com

El síndrome de Menke-Hennekam 1 es un trastorno congénito raro, con herencia autosómica dominante, que se produce por mutaciones en los exones 30–31 de *CREBBP*, caracterizado por dimorfismo facial, discapacidad intelectual variable, retraso del neurodesarrollo, microcefalia, baja estatura, trastornos del espectro autista, epilepsia, problemas de alimentación, alteraciones auditivas, y malformaciones esqueléticas. Presentamos el primer caso descrito en Latinoamérica, un paciente masculino de cinco años, hijo de padres no consanguíneos, con RCIU durante la gestación, parto eutócico a término, con antecedente de bronquiolitis y bronquitis a repetición, al examen físico con retardo global del desarrollo, microcefalia, nistagmus, estrabismo convergente, telecanto, fisuras palpebrales oblicuas dirigidas hacia arriba, pabellones auriculares de implantación baja, filtrum plano, retromicrognatia, diástasis de rectos, hipotonía troncular, en miembros superiores con clinodactilia del quinto dedo con hipoplasia de falange media, vértebra mariposa L1 y falta de fusión de arcos posteriores L5 y S1; se decidió realizar estudio citogenético y estudio de Hibridación Genómica Comparativa *array* que fueron normales; por tanto, se indicó exoma trio encontrando una variante patogénica *de novo* heterocigota c.5602C>T p.(Arg1868Trp) en el gen *CREBBP*. Hasta la fecha se han descrito 26 pacientes con esta condición. Se decide revisar la variante en base de datos y en la literatura, encontrándose descrita como patogénica en seis pacientes. Al revisar la correlación genotipo–fenotipo se evidencia que los individuos con esta variante tienen una expresión del fenotipo más severa.

GM 43

ATAXIA DE FRIEDREICH, DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD CELÍACA: REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Fernandez M.A.², S.E. Siewert¹, M.E. Vasquez Gomez¹. ¹Genética, Facultad de Química Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, Argentina; ²Hospital San Luis, Argentina. eridhere@gmail.com

La ataxia de Friedreich (FRDA) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva. La mayoría de pacientes con FRDA tienen mutaciones identificables (repetición del trinucleótido GAA) en el gen *X25/FRDA* (locus cromosómico 9q13). La diabetes mellitus tiene lugar en el 10% de los casos. La miocardiopatía es detectable en el 40% de los ellos. La enfermedad celíaca (EC) es uno de los trastornos autoinmunitarios más frecuentes que ocurren en la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1). La prevalencia de EC en DMT1 varía del 3 al 16%. Tanto la DMT1 como la EC muestran los mismos antecedentes genéticos. Varón de 20 años diagnosticado de DMT1 a los ocho años y EC a los 15, hipertiroidismo, miocardiopatía hipertrófica, escoliosis, retraso puberal leve, corea, hipogonadismo, deficiencia de vitamina E y ácido fólico. Durante cuatro años fue tratado por ataxia cerebelosa asociada a gluten. Su hermana de 17 años diagnosticada con DMT1 a los seis y EC a los ocho años, ataxia cerebelosa asociada a gluten, epilepsia autoinmune. Tienen antecedentes maternos de EC y estatura baja; abuela paterna DMT1 y abuelo paterno diabetes mellitus tipo 2. El tratamiento aplicado es: inmunoglobulinas humanas, insulina aspártica, ácido fólico y la vitamina E. Los estudios moleculares por TP-PCR del gen *FXN* detectaron 118 repeticiones en el alelo 1 y 223 repeticiones en el alelo 2. Esto confirmó la presencia de FRDA pero lo destacable es que la mayoría de los síntomas se asocian a un mayor número de repeticiones como así también el inicio temprano de la enfermedad.

Proyecto 2-3718 de la UNSL, San Luis Argentina

GM 44

CONFIRMAÇÃO MOLECULAR EM PACIENTES COM CRITÉRIOS CLÍNICOS DE SÍNDROME DE RETT, E CORRELAÇÃO FENOTÍPICA COM DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Vera Rodriguez G., L. Mesquita Batista¹. ¹Medicina, Genética Médica, HCFMRP - USP, Brasil. gvrodriguez@hcrp.usp.br

A Síndrome de Rett é um distúrbio do neurodesenvolvimento, de herança ligada ao X, caracterizada por regressão do desenvolvimento após uma etapa normal, com perda da fala, da marcha e do uso das mãos, movimentos estereotipados, desaceleração do crescimento craniano, convulsões, TEA e déficit intelectual. Um dos principais diagnósticos diferenciais é a Síndrome de Angelman, que apresenta algumas características clínicas e fenotípicas semelhantes. O objetivo foi confirmar o diagnóstico da síndrome e fazer uma correlação clínica com os diagnósticos diferenciais, baseados nos critérios clínicos diagnósticos. Realizou-se um estudo retrospectivo, descritivo, com uma coorte de 43 pacientes com diagnóstico baseado nos critérios clínicos (Rett syndrome: uptodate). Foi realizado cariótipo e sequenciamento do gene *MECP2* em todos os pacientes. Aqueles com cariótipo normal e sequenciamento negativo seguiram investigação com outros exames moleculares, como teste de metilação para Síndrome de Angelman, MLPA 036 e ARRAY-CGH. Dos 43 pacientes, 13 apresentaram variantes patogênicas no gene *MECP2* (quatro com duas das mutações mais comuns, em *T158M* e *R168X*, e associadas a gravidade) e 30 pacientes apresentaram sequenciamento negativo. Em aqueles pacientes sem mutação, cinco tiveram diagnóstico confirmado por metilação de Síndrome de Angelman, um teve microduplicação 16p12.2 por Array-cgh, um com duplicação 11p15.5 no mlpa 036 e um paciente teve diagnóstico de Síndrome de Kleefstra por ARRAY-CGH. De todos os pacientes com critérios clínicos diagnósticos, 30,2% tiveram diagnóstico confirmado. Em pacientes com características fenotípicas e sequenciamento negativo, é importante considerar outro tipo de exames complementares, como Metilação, MLPA, ARRAY, pensando nos diagnósticos diferenciais.

Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto

GM 45

IDENTIFICATION OF A *TREM2* MUTATION (W44X) IN A FAMILIAL CASE OF ALZHEIMER'S DISEASE FROM LIMA (PERU) BY WHOLE EXOME SEQUENCING

Villegas-Llerena C.¹, D. Obispo¹, R. Montesinos², N. Custodio², M.L. Guevara-Fujita¹, S.R. Paredes-Moscossa¹, R. Fujita¹.

¹Centro de Investigación de Genética y Biología Molecular (CIGBM), Instituto de Investigación, Facultad de Medicina Humana, Universidad de San Martín de Porres, Perú;

²Departamento de Neurología, Instituto Peruano de Neurociencias, Perú. cvillegas1@usmp.pe

Alzheimer's disease (AD) is the most common dementia in the world, representing between 50-70% of all dementia cases and affecting 23-35 million people globally. There is currently no treatment to prevent (except for the recently FDA-approved Aducanumab), cure or stop the disease. The WHO has reported a standardized prevalence of 8.5% in Latin American countries and it is expected that between 2015 and 2050 the number of cases of patients diagnosed with AD will quadruple in these countries, including Peru. Early-onset Alzheimer's (EOAD), defined as those cases with a disease onset before 65yo, has a high genetic component. Identifying the causal mutations will allow a better characterization of the disease as well as an early diagnosis in families affected by it. Our project proposes the study of genes associated with EOAD (such as *APP*, *PSEN1*, *PSEN2*, *APOE*, *TREM2* and others) in Peruvian families, using NGS technologies for Whole Exome Sequencing. As a result of our approach, we identified a mutation in *TREM2* (W44X), a known Alzheimer's risk gene, in a familial case. The proband case was a 67yo male, clinically diagnosed with AD before 65yo. The proband has an older brother also diagnosed with the disease and with similar age of onset. Once identified the pathogenic mutation, other members of the family were enrolled in the study, identifying other carriers of the mutation within the family. This is the first report of a *TREM2* mutation associated with Alzheimer's disease in Peru.

Universidad de San Martín de Porres

GM 46

ANÁLISIS GENÉTICO Y EPIGENÉTICO DE MUESTRAS DE CÁNCER COLORECTAL EN POBLACIÓN URUGUAYA

Vital M.¹, A. Della Valle², C. Vergara², F. Carusso², F. Neffa², P. Esperon^{1,2}. ¹Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; ²Banco de Tumores, Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas, Montevideo, Uruguay. mvital@fq.edu.uy

El cáncer colorrectal (CCR) representa un importante problema de salud a nivel mundial, ocupando el tercer lugar entre los cánceres más frecuentes y el cuarto en mortalidad por cáncer. Es una enfermedad heterogénea que surge por la acumulación progresiva de procesos genéticos/epigenéticos. El CCR esporádico se desarrolla principalmente por tres eventos moleculares carcinogénicos globales: la inestabilidad cromosómica (CIN), la inestabilidad de microsatélites (MSI) y el fenotipo metilador (CIMP). Los tumores se clasificaron basados en los eventos moleculares globales (MSI y CIMP) e individuales (mutaciones en *BRAF* y *KRAS*). Se realizó el estudio de MSI (panel Bethesda), del estado de metilación tanto de genes del mecanismo de reparación de mal apareamiento como de marcadores CIMP, además de mutaciones en oncogenes *BRAF* y *KRAS* en 59 tumores. Se consideró tumor con MSI-alto si posee dos o más marcadores inestables; CIMP-alto, CIMP-bajo o CIMP-cero con ≥ 5 , < 5 o 0 marcadores metilados, respectivamente. En el grupo de tumores MSI-alto, un 26,3% presentaron CIMP-alto, asociados a metilación en *MLH1* y *BRAF*-V600E. El 73,7% presentó CIMP-bajo/CIMP-cero asociado a mutaciones en *KRAS* (codones 12/13). En ambos grupos la asociación se observó principalmente en mayores de 50 años. En el grupo de tumores MSI bajo/MSS (microsatélites estables), ninguno presentó CIMP-alto, el 22,3% presentó CIMP-bajo asociado a mutaciones en *KRAS*, mientras que el 77,7% presentó CIMP-cero asociados a *KRAS/BRAF* silvestre. Se han podido determinar marcadores genéticos y epigenéticos, útiles para predecir la respuesta terapéutica, permitir el diseño de tratamientos personalizados y brindar información acerca del origen esporádico o hereditario del tumor.

GM 47

CARACTERIZACIÓN DE UN CROMOSOMA ISODICÉNTRICO DE Yq POR TÉCNICAS DE CITOGÉNÉTICA CLÁSICA Y MOLECULAR DE UN PACIENTE CON RETRASO MADURATIVO

Zapata C.A.¹, A. Claps², K.V. Zaracho², M.B. Mancino², M.F. Oviedo², R. Cerretini². ¹Carrera de especialización en Bioquímica Clínica, Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina; ²Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán" Buenos Aires, Centro Nacional de Genética Médica, Argentina. cesararielzapata@gmail.com

Los cromosomas isodicéntricos (idic) constituyen la anomalía estructural más frecuente del cromosoma Y. Se originan por intercambio en U durante la meiosis o la mitosis con puntos de ruptura variables en Yp o Yq. En general se presentan en mosaico y pueden incluir varias líneas celulares debido a la inestabilidad mitótica que presentan los cromosomas dicéntricos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son estigmas de síndrome de Turner, disgenesia gonadal, genitales ambiguos, retraso mental, azoospermia, infertilidad, entre otros. El objetivo de este trabajo fue caracterizar un cromosoma isodicéntrico de Y en un niño con retraso madurativo, sin disgenesia gonadal a través de técnicas de citogenética convencional (GTW, CBG) y molecular (FISH). Por GTW se observó una línea celular única 46,X, psu idic(Yq)[80], con CBG se observaron dos bandas C+ correspondientes a la presencia de dos centrómeros. Mediante FISH se observaron dos señales positivas para centrómero de Y, y para el gen SRY. En el análisis citogenético se detectó una única línea celular involucrando al isodicéntrico de Y, a diferencia de los mosaicos descritos en la literatura. Al examen físico no presentó disgenesia gonadal, mostrando una madurez sexual acorde a su edad. La doble dosis del gen SRY detectada en el paciente le incrementaría el riesgo de padecer gonadoblastoma en la pubertad, por lo que es de suma importancia el asesoramiento genético para tomar las medidas preventivas necesarias.

GM 48

DETECCIÓN DE TRISOMÍA PARCIAL EN CROMOSOMA 21 CON EXCLUSIÓN DE REGIÓN CRÍTICA DEL SÍNDROME DE DOWN: CASO EN PACIENTE CHILENO

Zeppelin Gómez M.¹, P. Barrientos Muslow¹, R. Fuentes Ubilla¹, S. Castillo Taucher^{1,2}. ¹Sección de Genética Clínica, Hospital Clínico de la Universidad de Chile José Joaquín Aguirre, Santiago, Chile; ²Sección de Citogenética, Clínica Alemana de Santiago, Santiago, Chile. m.zeppelin@gmail.com

La trisomía parcial del cromosoma 21 es una entidad poco frecuente caracterizada por anomalías neurológicas (RDSM, discapacidad intelectual, trastorno del aprendizaje y del lenguaje), anomalías renales, cardíacas, oftalmológicas (estrabismo, astigmatismo, miopía), hipoacusia y obesidad. Presentamos a un paciente de cinco años, hijo de padres no consanguíneos, con antecedente de fimosis y criptorquidia resueltas quirúrgicamente, que consulta por cariograma alterado informado como 47, XY, der(21)t(20;21)(p13;q22.1) mat, solicitado en contexto de retraso del desarrollo psicomotor. Se constata una trisomía parcial del cromosoma 21, que excluye la región crítica del Síndrome de Down. Cabe destacar que la madre es portadora de una translocación, 46, XX, t(20;21)(p13;q22.1). Con el objetivo de definir con mayor precisión la pérdida y ganancia de material genético y dado que no se encontraron casos similares en la literatura, se solicita un array-CGH informado como arr[GRCh37]20p13p12.1(61662_14236700)x3 y arr[GRCh37]21q11.2q21.1(15016487_23928953)x3. Por lo tanto, el paciente presenta trisomía parcial de los cromosomas 20 y 21. En conclusión, el array-CGH confirma que la aneuploidía en el cromosoma 21 no incluye la región crítica del síndrome de Down, por lo que se descarta como diagnóstico y continúa en control dado la expresividad variable de ambas trisomías y carencia de casos reportados en la literatura.

GM 49

RAQUITISMO HIPOFOSFATÉMICO: RELEVANCIA DE LOS ESTUDIOS MOLECULARES PARA EL ASESORAMIENTO GENÉTICO DE LAS FAMILIAS CON GENEALOGÍAS NO INFORMATIVAS

Avila S.^{1,2}, M. Costa², G. Exeni², A. Ghiglioni², G. Bastida².

¹Ciencias Médicas, Salud Colectiva, Universidad Nacional del Comahue, Argentina; ²Hospital Provincial Neuquén, Argentina. silvia347@gmail.com

El raquitismo se caracteriza por una mineralización inadecuada del tejido osteoide a nivel del cartílago de crecimiento y la matriz ósea secundaria a la deficiencia de calcio, fosfato o vitamina D. Puede deberse a deficiencias nutricionales o causas genéticas (13%) que comprometen a la vitamina D o producen pérdida renal excesiva o alteración en la reabsorción de fosfato tubular renal. Existe solapamiento fenotípico entre las formas hereditarias. Se reconocen patrones de herencia recesiva ligada al cromosoma X (la forma más frecuente), autosómicas dominante y recesiva. Cuando las genealogías no son informativas el asesoramiento genético se dificulta. El objetivo es presentar tres familias con sólo un individuo afectado con genealogía no informativa para establecer patrón de herencia. 1) El caso índice es un niño de cuatro años con diagnóstico de RHH, padres sanos, niegan consanguinidad. Se detecta variante en homocigosis DMP1 c.55-1G>C. Se asesora con recurrencia del 25%; 2) El caso índice es una joven de 19 años, única hija de pareja sana y no consanguínea. Se detecta dos variantes en heterocigosis compuesta en CYP27B1 c. 1040T>A/c. 413G>T. Se asesora con bajo riesgo de recurrencia para hijos de la consultante; 3) El caso índice es una niña de 12 años, primera hija, padres sanos no consanguíneos. Se detecta variante patógena en PHEX c. 460A>T. Se interpreta como mutación *de novo*. Dado que el fenotipo de las formas hereditarias de raquitismo hipofosfatémico es similar, ante genealogías con un único caso diagnosticado los estudios moleculares son indispensables para realizar un asesoramiento genético adecuado.

GM 50

IDENTIFICACIÓN DE BIOMARCADORES POTENCIALES CONTRA EL SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN A PARTIR DE UN ENFOQUE BIOINFORMÁTICO INTEGRADO

Cornejo Villanueva V.G.¹. ¹Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú. victor.cornejo@unmsm.edu.pe

El síndrome de Williams-Beuren (SWB) es un trastorno multisistémico causado por la delección hemicigótica de 1,5 a 1,8 Mb en el cromosoma 7q11.23, el cual contiene, aproximadamente, 28 genes. En la actualidad, los tratamientos están dirigidos acorde a los síntomas que presenta el paciente, siendo necesaria la identificación de posibles biomarcadores y dianas farmacológicas. En este estudio, los datos de expresión génica de microarreglos de líneas celulares de fibroblastos de nueve individuos control y ocho pacientes con SWB, obtenidos en la base de datos del NCBI, se han utilizado para el análisis estadístico de genes expresados diferencialmente (GED), con el objetivo de identificar posibles firmas moleculares empleando plataformas bioinformáticas en línea. A partir del análisis de enriquecimiento funcional se reveló su participación predominante en el transporte transmembrana, el procesamiento y presentación de antígenos, la unión a proteínas, la regulación de la transcripción, y los procesos apoptóticos. La red de interacción proteína-proteína (IPP) obtenida develó a UBC, RPS24, PRKDC, PTEN, AKT1, NOTCH3, IGF1R, MAPK3, HSP90B1 y TGFBR1 como las proteínas con el mayor número de interacciones. Un análisis posterior de la red regulatoria sugirió a FOXC1, GATA2, YY1, E2F1, FOXL1, CREB1, NFIC, NFKB1, HINFP y PPARG como las mejores firmas transcripcionales regulatorias; y a hsa-mir-16-5p, hsa-mir-335-5p, hsa-mir-26b-5p, hsa-mir-124-3p, hsa-mir-92a-3p, hsa-mir-218-5p, hsa-mir-155-5p, hsa-mir-192-5p, hsa-let-7b-5p y hsa-mir-615-3p como las mejores firmas postranscripcionales. Este estudio representa las firmas del proteoma y ARN del SWB que podrían ser útiles para respaldar los esfuerzos actuales en el descubrimiento de posibles biomarcadores y tratamientos de la enfermedad.

GM 51

SÍNDROME DE TEMPLE COMO DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN POBLACIÓN CHILENA CON SOSPECHA DE SÍNDROME DE SILVER RUSSELL

Martin Merlez F.², V. Faúndes¹, P. Morales¹, A. Peña¹, L. Santa María¹. ¹Laboratorio de Citogenética Molecular, INTA Universidad de Chile; ²Sección Genética, Hospital Clínico Universidad de Chile. fda.martinm@gmail.com

El Síndrome de Temple (TS) es un desorden de la impronta poco frecuente secundario a Disomía Uniparental materna del cromosoma 14 (matUPD14). Uno de sus principales diagnósticos diferenciales es el Síndrome de Silver Russell (SRS), cuyas causas moleculares se deben a alteraciones de la región improntada 11p15 o por Disomía Uniparental materna del cromosoma 7 (matUPD7) en la mayoría de los casos. Tanto el TS como el SRS comparten dentro de sus fenotipos retraso del crecimiento pondoestatural asociado a dificultades en la alimentación durante la infancia. El propósito de este trabajo fue identificar pacientes con TS en individuos con resultado negativo de estudio molecular de la región improntada del cromosoma 11p15 y con sospecha clínica de SRS. Se estudió mediante MS-MLPA UPD7-UPD14 a 20 individuos con resultado negativo de MS-MLPA BWS/SRS y con sospecha clínica de SRS, analizados previamente en el laboratorio de Citogenética Molecular del INTA entre los años 2017 y 2021. Se confirmó el diagnóstico de TS en un individuo (5%) con 0% de metilación en las tres sondas que analizan el locus improntado 14q32, sin alteración del número de copias, posiblemente por una matUPD14. No se identificaron alteraciones moleculares con esta salsa MS-MLPA en el resto de los individuos estudiados. El TS es probablemente subdiagnosticado, por lo que se debería considerar en el algoritmo diagnóstico la realización del estudio molecular de la región improntada 14q32 en pacientes con sospecha de SRS y con estudio normal de la región improntada 11p15, dada su superposición fenotípica.

GM 52

WHOLE EXOME ANALYSIS IN COLOMBIAN PATIENTS WITH FAMILIAL AGGREGATION AND SPORADIC GASTRIC CANCER

Suarez Olaya J.J.¹, A.A. Guevara-Tique¹, F.L. Castro-Valencia¹, A.M. Herrera Medina¹, P.N. Bedoya Trujillo¹, P. Lott², C.A. Giraldo Rivera³, J.M. Castro Beltran³, M. Echeverry¹, L. Carvajal Carmona^{1,2}, M. Bohorquez^{1,4}. ¹Grupo de Citogenética Filogenia y Evolución de Poblaciones, Department of Sciences and Health Sciences, Tolima University, Colombia; ²Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Genome Center, School of Medicine- University of California, USA; ³Hospital Federico Lleras Acosta, Tolima, Colombia; ⁴Medicine Program, Department of Health Sciences, Tolima University, Colombia. flcastro@ut.edu.co

Gastric cancer (GC) is a complex and heterogeneous disease, therefore, the search for genetic factors related to its etiology continues to be a challenge for health. The aim of this study was to identify in the whole-exome sequencing (WES) the characteristic variants of two sporadic GC cases (CGI01 and CGD02), and two GC cases who are members of a family with Lynch syndrome (CGI03 and CGD04). We carried out WES with Novaseq (Illumina) at 100x and 150PE. The reads were mapped with reference genome GRCh38, using BWA-MEM, and single nucleotide variants and indels (SNVs/indels) were called and annotated with GATK Mutect2, HaplotypeCaller, and Annovar. The functional effect of the variants was predicted with Polyphen and SIFT. SNVs/indels with a pathogenic impact were validated using Sanger Sequencing and Genotyped by competitive Allele-Specific PCR (KASP) technique. Furthermore, the variants found in CGI03 and CGD04 were validated in other family members. In the sporadic cases, the analysis revealed four candidate pathogenic variants in *FAT1*, *TP53BP1*, *TTN*, and *TSC1* (CGI01) and *ARID1A*, *CDH1*, *FGFR2* (CGD02), with microsatellite instability (MSI) in the second case. On the other hand, in the two cases with familial aggregation, we found two candidate pathogenic variants in *MLH1* and *GALNT12* (CGI03), and one in *HFE* in both. In all affected and unaffected family members, these variants were found in heterozygosity. Conclusion: We found differences between gene variant candidates that could partially explain the carcinogenesis of these familial aggregation and sporadic cases.

MINCIENCIAS and Depto. del Tolima (Graduate Studentship convocatory 755/2016); MINCIENCIAS (Young investigator convocatories 850/2019 and 874/2020)

GM 53

ALTERACIONES GENÓMICAS DE NTRK EN PACIENTES ONCOLÓGICOS LATINOAMERICANOS

González E.¹, A. Blanco¹, S. Rivas¹, C. Salas³, K. Marcelain², R. Armisen¹. ¹Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina, Centro Genética y Genómica, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Chile; ²Departamento de Oncología Básico Clínico, Facultad De Medicina, Universidad de Chile, Chile; ³Clínica Alemana de Santiago, Chile. eveliu@gmail.com

Los genes del receptor de tirosina quinasa neurotrófico NTRK1-3 codifican los receptores de las proteínas quinasas de tropomiosina TRKA, TRKB y TRKC. Las fusiones de TRK conducen a la sobreexpresión de la proteína quimérica, lo que resulta en una señalización rí abajo constitutivamente activa. Estas fusiones se observan en algunos tipos raros de cáncer y ocurren con poca frecuencia en algunos cánceres comunes (0,3% de los tumores). La incidencia de alteraciones procesables en estos genes es actualmente desconocida en pacientes latinoamericanos. Investigamos la presencia de mutaciones/fusiones en NTRK1-3 utilizando dos cohortes de pacientes de varios hospitales de Chile, Brasil y Perú. Un total de 1.795 muestras FFPE de tumor de NSCLC fueron analizadas usando el panel NGS: OncoPrint Focus Assay (OFA; 52 genes) y 206 muestras FFPE que incluyen tumores de colon, de vesícula, gástrico y de mama fueron secuenciadas con el panel OncoPrint Comprehensive Assay (OCA; 161 genes). Se obtuvieron SNVs, Indels, CNV y fusiones de NTRK1-3. Utilizando OCA se encontraron 31 variantes somáticas (29 SNVs y dos inserciones) en cáncer de colon (3), gástrico (8) y vesícula biliar (20). De estas, 11 de 31 se ubican en el dominio de tirosina quinasa, y 17 de 31 corresponden a mutaciones noveles. Utilizando el panel OFA, no se detectaron alteraciones en NTRK1-3 (1.495 casos de NSCLC). Las alteraciones de NTRK son eventos poco frecuentes en pacientes oncológicos latinoamericanos. La presencia de mutaciones en el dominio tirosina quinasa de NTRK, justifica una mayor investigación sobre su potencial para beneficiarse de terapias dirigidas aprobadas.

Pfizer; Thermo Fisher Scientific; CORFO

GM 54

VARIANTES HAPLOTÍPICAS DEL GEN TAS2R38 EN POBLACIÓN MEXICANA Y SU ASOCIACIÓN CON DIABETES TIPO 2

Hernández Calderón M.L.¹, S. Díaz Barriga Arceo¹. ¹Ciencias Biológicas, Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, Universidad Nacional Autónoma de México, México. fesc. llasbeth@gmail.com

El gen *TAS2R38* codifica para el receptor T2R38 el cual participa en la transducción del sabor amargo de la feniltiocarbamida. Este gen posee tres SNPs que dan lugar a dos haplotipos principales: PAV, la variante degustadora y AVI, la variante no degustadora. Si bien el principal sitio de expresión de T2R38 es la cavidad oral, recientemente se ha demostrado su expresión en las células enteroendócrinas tipo L, en las que al activarse estimula la liberación del péptido similar a glucagón 1. Dado que la diabetes tipo 2 (DT2) representa la segunda causa de mortalidad en la población mexicana, el presente trabajo tuvo como objetivo determinar si existe asociación entre los haplotipos PAV y AVI del gen *TAS2R38* con DT2. Para ello se analizaron 83 pacientes y 115 controles sanos. Se genotipificaron los polimorfismos rs713598, rs1726866 y rs10246939 por medio de la técnica de discriminación alélica con sondas TaqMan en PCR tiempo real, cuyas frecuencias alélicas se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > 0,05$). El análisis de haplotipos se realizó empleando el programa Haploview 4.2 y el análisis de asociación por regresión logística multinomial. En la población analizada se identificaron tres haplotipos principales (PAI, PAV y AVI) de los cuales el más frecuente en población diabética fue el haplotipo PAV (37%). El estudio mostró una asociación de riesgo entre el haplotipo heterocigoto PAV/PAI y diabetes tipo 2 (OR=2,514, IC95=1,131-5,590, $p=0,02$, bajo un modelo dominante), vinculadas posiblemente a preferencias alimentarias.

UNAM PIAPI 1856; PAPIME PE206518

GM 55

EFFECT OF 512-3P, 512-5P, 516A-5P, 516B AND 498 miRNAs ON GLIOBLASTOMA MULTIFORME CELL PROLIFERATION

Bueno-Martínez M.¹, A.F. Aristizabal-Pachón¹. ¹Sciences, Biology, Pontifical Xaverian University, Colombia. buenomar.mart@gmail.com

Glioblastoma Multiforme (GBM) cancer is one of the most lethal malignancies; it describes a type of malignant tumor in the Central Nervous System. Impairment of miRNA regulatory networks is involved in many GBM formation processes such as cell proliferation, cycle regulation, apoptosis, invasion, glioma stem cells behavior and angiogenesis. Further studies on GBM associated miRNAs may elucidate its role as prognostic factors, potential diagnostic indicators and therapeutic factors. The aim of this study was to characterize the functional effect of 512-3p, 512-5p, 516a-5p, 516b and 498 miRNAs on the GBM by identifying their effect on the proliferative potential and pointing as well the molecular pathway related. Functional proliferation assays were analyzed by GraphPad software version 9.1 after being transfected with 512-3p, 512-5p, 516a-5p, 516b and 498 miRNAs and examined through 0, 24, 48, 72, 96 hours. RT-qPCR amplification shows lower Ct value for U-48, a gen normally expressed on the U-87 cell line. Statistically significant results were founded on proliferation assays on hsa-mir-512-3p vs. scramble ($p=0.047$). It was demonstrated that miRNA 512-3p overexpression acts as a suppressor on the GBM proliferative rate pointing out as well by bioinformatic analysis, a possible hierarchical GBM model cancer *UBC-SOX2*.

Computational and Experimental Biochemistry; Sciences Faculty, Pontifical Xaverian University