

**SIMPOSIOS**

**SYMPOSIA**

## MINI-CONFERENCIAS PTC THERAPEUTICS

### DESAFÍOS DEL ABORDAJE INTERDISCIPLINARIO DE PACIENTES CON AMILOIDOSIS POR TTR EN ARGENTINA

Oliveri J.N.<sup>1</sup>, C.R. Calandra<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Hospital Universitario, Mendoza, Argentina; <sup>2</sup>Hospital El Cruce, Buenos Aires, Argentina. jaenoliveri@gmail.com, cristianrcalandra@gmail.com

La amiloidosis por TTR (ATTR) es una enfermedad hereditaria (autosómica dominante) caracterizada por neuropatía progresiva y afectación variable cardíaca, renal y del sistema nervioso central. Se han descrito aproximadamente 100 mutaciones en el gen *TTR* que producen enfermedad por depósito de amiloide. Existe evidencia de relación genotipo-fenotipo para algunas mutaciones (algunas mutaciones más vinculadas a fenotipo cardiológico y otras a fenotipo neuropático). Sin embargo, el asesoramiento genético y seguimiento clínico sigue siendo un desafío ya que incluso para la mutación más frecuente a nivel mundial, p.Val50Met, la evolución clínica (edad de inicio y progresión de la enfermedad) varía significativamente según el carácter heredado (o *de novo*) de la mutación, el sexo biológico del paciente (y del progenitor afectado) y, particularmente, la ancestría del paciente. La edad de inicio de síntomas para p.Val50Met se ubica en los 35 años para descendientes de portugueses y entre los 50-60 años en pacientes de otros grupos étnicos. En Argentina se han reportado *clusters* de pacientes descendientes de portugueses cuya evolución es similar a la reportada por Portugal. Es una enfermedad poco frecuente, poco conocida y subdiagnosticada (atribuyéndose los síntomas de ATTR a una plétora de enfermedades inmunológicas, neurológicas y psiquiátricas). Aún con un diagnóstico certero, existen múltiples desafíos relacionados con la atención de los pacientes. Existe escasez de servicios de genética en el país, difícil acceso a estudios moleculares diagnósticos, pre-sintomáticos y prenatal-preimplantatorios, que imposibilitan la planificación familiar basada en resultados. Finalmente, el acceso a los tratamientos disponibles es limitado. Todo esto resulta en una Odisea. Nuestro país debe trabajar en la creación de grupos de trabajo interdisciplinarios y facilitar el acceso al diagnóstico y asesoramiento oportunos, para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

### EL SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR, UNA FORMA DE HIPERTRIGLICERIDEMIA SEVERA SUBDIAGNÓSTICADA Y SUBTRATADA

Nogueira J.P.<sup>1</sup>, V. Bañares<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Centro de Investigación en Nutrición, Endocrinología y Metabolismo (CIENM), Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Formosa, Formosa, Argentina; <sup>2</sup>Departamento de Genética Experimental, Centro Nacional de Genética Médica "Dr. Eduardo Castilla", Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, "Dr. Carlos G. Malbrán", Ciudad de Buenos Aires, Argentina. nogueirajuanpatricio@gmail.com, vgbaniaries@hotmail.com

El síndrome de Quilomicronemia Familiar (SQF) es una afección rara del metabolismo de quilomicron (QM), de origen monogénico y autosómico recesivo, causa de hipertrigliceridemia severa (HTGS) plasmática y riesgo aumentado de pancreatitis aguda recurrente con riesgo de vida. A pesar de que los afectados ven su calidad de vida muy comprometida suelen ser diagnosticados tardíamente y luego de visitar distintos especialistas. El mecanismo fisiopatológico del SQF está determinado por un problema en el catabolismo del QM, originado por variantes genéticas de pérdida de función en el gen de la lipoproteína lipasa (*LPL*), principalmente, o en los genes de las proteínas que participan en la activación de la *LPL*, como lo son: la apolipoproteína C (*APOC2*), la apolipoproteína

AV (APOA5), el factor de maduración de la lipasa 1 (*LMF1*) o la proteína de unión a lipoproteínas de alta densidad anclada en glicosilfosfatidilinositol 1 (*GPIHBP1*). Para su identificación clínica se ha propuesto un *score* o puntaje clínico - bioquímico que requiere aún ser evaluado en nuestra población. Se evidencia entre pacientes candidatos pesquisados con una encuesta a nivel nacional, la existencia de varios casos que no portan los dos alelos propios de una herencia recesiva, como sucede en otras poblaciones. Algunos estudios muestran una mayor incidencia de varios alelos de SNP asociados a niveles aumentados de triglicéridos en plasma sugiriendo una herencia poligénica, la presencia de variantes raras en alguno de los genes canónicos de SQF pero en heterocigosis, y también la presencia de autoanticuerpos de algunas las proteínas de estos genes, evidenciando la complejidad de las HTGS.

## DETECCIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE Distrofia Muscular de Duchenne. TERAPIAS MUTACIÓN DEPENDIENTES Y ESTÁNDARES DE CUIDADO

Giliberto F.<sup>1,2</sup>, A. Dubrovsky<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Laboratorio de Distrofinopatías, Cátedra de Genética, Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup>Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), CONICET - UBA, Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup>Instituto de Neurociencias, Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina. gilibertoflor@gmail.com, aldubro@gmail.com

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad producida por mutaciones en el gen *DMD*. Presenta un modo de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Se caracteriza por afectar principalmente al tejido muscular, es progresiva y degenerativa. Entre las distrofias musculares pediátricas es la más frecuente (1:5.000). La detección precoz de la DMD en estos niños es fundamental para aplicar los estándares de cuidado específicos, disminuir la progresión de la enfermedad y mejorar su calidad de vida. Sin embargo, esto puede verse dificultado debido al solapamiento de signos y síntomas con otras distrofias musculares. Por lo tanto, es imprescindible su diferenciación tanto a nivel clínico como molecular. Entre los cuidados y tratamientos que reciben estos niños se encuentra el uso de corticoides y terapias que son mutación/gen dependientes. Algunas ya están condicionalmente aprobadas: salteo de exones y evasión del codón prematuro de traducción (Ataluren). En la mayoría de los casos, el genotipo del paciente ayuda a determinar el tratamiento adecuado. La confirmación del diagnóstico clínico se realiza con la identificación de la alteración génica. Para ello se utilizan técnicas de biología molecular tales como MLPA, NGS y Sanger. En este simposio se discutirán las características clínicas para la detección de esta enfermedad, el algoritmo molecular que posibilita su detección diferencial y los distintos estándares de cuidado incluyendo algunas de las terapias utilizadas en la actualidad.

## AVANCES EN EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS NEUROMETABÓLICOS

Durand C.<sup>1</sup>, H. Amartino<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Laboratorio de Neuroquímica "Dr. Alberto Chamoles", Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup>Servicio de Neurología Infantil, Hospital Universitario Austral, Pilar, Buenos Aires, Argentina. cdurand@laboratoriochamoles.com.ar, hernan.amartino@gmail.com

En los últimos años se ha avanzado mucho en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos neurometabólicos. En esta oportunidad desarrollaremos aspectos de la deficiencia de descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (AADC) que es un error congénito del metabolismo de los neurotransmisores. Se trata de una enfermedad poco frecuente,

de la cual se han reportado alrededor de 130 casos en el mundo. Es una enfermedad genética, de herencia autosómica recesiva. Variantes patogénicas en el gen *DDC* codifican una enzima deficiente, la AADC, que ocasiona la depleción de serotonina, dopamina, noradrenalina y adrenalina. Describiremos aspectos clínicos de la enfermedad que son diagnóstico diferencial de la parálisis cerebral en la infancia y brindaremos herramientas para el diagnóstico como son la determinación de biomarcadores en gotas de sangre en papel de filtro y perfiles característicos en ácidos orgánicos urinarios. La confirmación diagnóstica se logra a través del dosaje de la enzima en plasma o de encontrar las variantes patogénicas en el gen *DDC*. Finalmente abordaremos aspectos del tratamiento que debe ser multidisciplinario y mencionaremos que aunque no hay un tratamiento específico, la esperanza está puesta en la terapia génica, que se encuentra en etapas muy avanzadas de investigación.

# SIMPOSIO GENÉTICA Y MEJORAMIENTO VEGETAL I

---

## DIVERSIDAD GENÉTICA EN ESPECIES DEL GÉNERO *Paspalum* (POACEAE) CON DIFERENTES SISTEMAS GENÉTICOS

Reutemann A.V.<sup>1,2</sup> <sup>1</sup>Instituto de Botánica del Nordeste (CONICET-UNNE), Corrientes, Argentina; <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional del Nordeste (FCA-UNNE), Corrientes, Argentina. vreutemann@gmail.com

*Paspalum* es un género de gramíneas sudamericano que presenta citotipos diploides y poliploides, citotipos sexuales y apomícticos, y diferentes sistemas de apareamientos, que se combinan entre sí para dar origen a una amplia variedad de sistemas genéticos (SG). Estos SG influyen sobre los patrones de diversidad genética de las poblaciones naturales. El objetivo principal del trabajo fue dilucidar la influencia de los SG sobre la diversidad molecular y morfo-fenológica presente en poblaciones naturales de cuatro especies de *Paspalum*. Se coleccionaron poblaciones en el nordeste argentino, se determinó su composición citotípica por citometría de flujo y recuentos cromosómicos, su modo de reproducción en tres estadios del desarrollo (óvulo, semillas y progenie) por citoembriología, citometría de flujo en semillas y prueba de progenie con marcadores ISSRs, el sistema de polinización y fertilidad por medio de la producción de semillas, la diversidad molecular por AFLPs y morfo-fenológica mediante 17 caracteres. A nivel molecular, se observó un gradiente decreciente de variabilidad intrapoblacional, desde poblaciones 2x sexuales alógamas / 2x sexuales autógamias / multiploides / 4x apomícticas facultativas. La variabilidad interpoblacional dependió principalmente de la frecuencia del citotipo 2x sexual alógamo en las poblaciones, cuanto mayor es su frecuencia menor es la diferenciación interpoblacional. A nivel morfo-fenológico, el gradiente creciente de variabilidad intrapoblacional fue desde las poblaciones 4x apomícticas facultativas / multiploides / 2x sexuales alógamas/ 2x sexuales autógamias; mientras que a nivel interpoblacional se observó una creciente diferenciación en el patrón contrario. Estos resultados demuestran la importancia de la sexualidad para aumentar la diversificación molecular y morfo-fenológica en las poblaciones de *Paspalum*, y como la combinación de sexualidad residual con la poliploidía resulta favoreciendo a las poblaciones apomícticas.

## DIVERSIDAD GENÉTICA NUCLEAR EN POBLACIONES NATURALES DE PAPAS SILVESTRES MUESTREADAS EN AÑOS CON CONDICIONES AMBIENTALES CONTRASTANTES Y DIVERSIDAD GENÉTICA CITOPLASMÁTICA

Leofanti G.A.<sup>1</sup> <sup>1</sup>Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Mar del Plata, Balcarce, Buenos Aires, Argentina. leofanti.gabriela@inta.gob.ar

Las poblaciones naturales de papas silvestres, ampliamente distribuidas en América, pueden reproducirse de forma sexual y asexual y están aisladas por barreras externas y/o internas a la hibridación; cuando estas últimas son incompletas, puede ocurrir flujo génico. Para conservar la diversidad genética se debe conocer su distribución en la naturaleza y explorar los posibles cambios genéticos en el tiempo y en relación al comportamiento reproductivo. Como caso de estudio se tomó una población de Tucumán, que se muestreó en dos años seguidos con condiciones ambientales contrastantes y se regeneró *ex situ* en Balcarce, Buenos Aires. Se realizó caracterización morfológica, análisis con microsatélites nucleares, cruzamientos controlados y análisis de relaciones de compatibilidad sexual. En un tercer muestreo se tomaron hojas de dicha población y de otra de un microambiente contrastante (a 600 m) y se analizó la diversidad genética citoplasmática con marcadores de uso común en papa. Las poblaciones regeneradas presentaron gran variabilidad morfológica y falta de asociación de fenotipos con patrones electroforéticos y comportamiento reproductivo, así como cambios en el tiempo en relaciones de compatibilidad

sexual, modo de reproducción preponderante y diversidad genética nuclear. Estos resultados revelan la necesidad de muestrear más de una vez una misma población y de aplicar el concepto de reservorio génico -independiente del fenotipo morfológico- para conservación y uso de la diversidad genética. Por otra parte, los marcadores de citoplasma no mostraron diferencias dentro o entre poblaciones, ni entre varias especies taxonómicas usadas como control. Las interacciones núcleo-citoplasmáticas han sido poco exploradas en el mejoramiento genético, pero pueden ser una fuente importante de variabilidad para caracteres de interés agronómico. Es por ello que es necesario considerar este análisis, pero incorporando otros marcadores que permitan detectar polimorfismos en citoplasma.

---

## CARACTERIZACIÓN AGROECOLÓGICA DE POBLACIONES FERALES BRASICÁCEAS CON RESISTENCIA A HERBICIDAS

Pandolfo C.<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Agronomía, Universidad Nacional del Sur (UNS), Bahía Blanca, Argentina;

<sup>2</sup>Centro de Recursos Naturales Renovables de la Zona Semiárida (CERZOS), Universidad Nacional del Sur (UNS)-CONICET, Bahía Blanca, Argentina. cpandolfo@cerzos-conicet.gob.ar

Las brasicáceas son una importante familia vegetal distribuida en todo el mundo. *Brassica rapa* (nabo), *B. napus* (colza) y *Raphanus sativus* (rabanito) son especies anuales de esta familia, cultivadas desde hace siglos. La colza se destaca por ser la tercera fuente de aceite vegetal en importancia, luego de la palma y la soja. Las poblaciones asilvestradas o ferales de estas especies son malezas en ambientes de clima templado, incluyendo la Argentina. En nuestro país han sido detectadas poblaciones de las tres especies con resistencia a distintos tipos de herbicidas. En el caso de la colza, se encontraron plantas voluntarias con resistencia a glifosato. Se demostró que la resistencia era de origen transgénico, a pesar de que en Argentina el cultivo de colza transgénica se encuentra prohibido. A su vez, en el sudeste de la provincia de Buenos Aires, se hallaron extensas poblaciones de nabo silvestre con resistencia a glifosato (transgénica) y a herbicidas AHAS. La presencia de resistencia múltiple en estas poblaciones involucraría al menos dos eventos de hibridación. Según registros privados la superficie afectada por nabo transgénico alcanza actualmente 1,1 MHa. Las plantas transgénicas han colonizado hábitats ruderales, con menor intervención humana. En estos entornos, la persistencia de los biotipos dependerá de su aptitud biológica (*fitness*). Se ha comprobado que la presencia del transgén no disminuye el *fitness* de estas plantas y su dispersión en ambientes naturales no se vería limitada. La presencia de estas poblaciones en Argentina presenta un panorama complejo que involucra aspectos de impacto ambiental por la liberación en ambientes naturales de un transgén. Esto conlleva un evidente impacto económico y ambiental, que incluye la necesidad de aumentar las aplicaciones de herbicidas para el control de estas poblaciones, la contaminación de semillas no transgénicas, el riesgo de disminución de variabilidad de la especie silvestre, entre otros.

---

## ZONA DIFERENCIADA NORPATAGÓNICA PARA LA PRODUCCIÓN DE ALFALFA NO TRANSGÉNICA: ESCAPE DE TRANSGENES Y MEDIDAS DE MITIGACIÓN

Renzi J.P.<sup>1,2</sup>, O. Reinoso<sup>1</sup>, M. Quintana<sup>1</sup>, F. García<sup>1</sup>, M.A. Cantamutto<sup>1,2,3</sup>. <sup>1</sup>Instituto Nacional de Tecnología

Agropecuaria, Hilario Ascasubi, Argentina; <sup>2</sup>Departamento de Agronomía, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina; <sup>3</sup>Centro de Recursos Naturales Renovables de la Zona Semiárida (CERZOS-CONICET), Bahía Blanca, Argentina. renzipugni.juan@inta.gob.ar

El valle bonaerense del río Colorado (VBRC) posee destacadas condiciones agroecológicas e infraestructura para la cadena productiva de semillas de forrajeras de clima templado. La de mayor relevancia es la alfalfa (*Medicago sativa* L.), cuyo cultivo genera alrededor de dos tercios de la semilla nacional legal. En el último quinquenio se produjeron cambios tecnológicos y de mercado que afectaron al rubro. La liberación comercial de alfalfa genéticamente modificada (GM) y la contaminación con transgenes de semilla de alfalfa convencional, por flujo génico o mezcla física, impactaron la cadena. Para ordenarla resulta prioritario confinar los transgenes a los lotes autorizados y proteger la producción regional de semilla convencional. Es por ello que evaluamos: i) la contaminación de alfalfa GM en 263 lotes de semillas (~ 900.000 kg) procesados en la Planta de Semillas de Hilario Ascasubi, y ii) 49 poblaciones ferales de alfalfa distribuidas en el VBRC, desde 2016 a 2021. Para el estudio se diseñó un procedimiento fenotípico/proteico específico (CP4 EPSPS). Se observaron contaminantes GM en las partidas de semillas procesadas (5,58 a 23,25%) y en poblaciones ferales (8,16%). En el período estudiado la contaminación se mantuvo estable en las partidas de semillas, pero aumentó en las poblaciones ferales. Para minimizar la dispersión de contaminantes resulta imperativo evitar la formación de poblaciones ferales, minimizar la importación de semillas, utilizar semillas parentales completamente libres de GM, establecer áreas protegidas y minimizar el flujo génico. El empleo del polinizador especializado *Megachile rotundata* Fabricius, de reducido radio de vuelo y alta eficiencia para fecundar alfalfa, resulta una herramienta tecnológica de alto valor.

## SIMPOSIO GENÉTICA Y MEJORAMIENTO ANIMAL

---

### GENÓMICA Y TRANSCRIPTÓMICA APLICADAS A LA PRODUCCIÓN ANIMAL: ALGUNAS EXPERIENCIAS PRÁCTICAS

Fernández M.E.<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Genética Veterinarias (IGEVET), CONICET – Universidad Nacional de La Plata (UNLP), La Plata, Argentina; <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Veterinarias, UNLP, La Plata, Argentina. mfernandez@fcv.unlp.edu.ar

En producción animal, la identificación de genes relacionados a caracteres complejos económicamente importantes, así como el desarrollo y optimización de programas de selección, son actualmente el principal foco de las investigaciones. Con el desarrollo de las técnicas de genotipificación y de secuenciación masiva y la concomitante reducción en los costos de las mismas, la genética ha tenido grandes avances en los últimos años. Por ejemplo, la cría animal ha pasado de basarse en las metodologías convencionales a lo que llamamos “*molecular breeding*”, que incluye datos genómicos a los sistemas tradicionales utilizados en el mejoramiento animal. Además, se ha llevado a cabo una enorme cantidad de estudios de asociación genómica, de transcriptoma, proteoma, epigenoma y metaboloma tendientes a dilucidar genes y vías regulatorias involucrados en la determinación de los caracteres cuantitativos. Dado que la variación fenotípica está influenciada por la interacción de factores moleculares a niveles multi-ómicos, es importante estudiar las interacciones entre los genes y la formación de los fenotipos, combinando los datos provenientes de estos estudios desde un enfoque integral. En los sistemas modernos de cría animal, la integración de la información multi-ómica puede ser de gran utilidad para abordar los mecanismos biológicos subyacentes a la expresión de características complejas, conocer el origen y el impacto de las variaciones genéticas y explorar las oportunidades genómicas para desarrollar estrategias de selección superadoras para el mejoramiento animal. En esta presentación se expondrán los conceptos básicos de genómica y transcriptómica aplicadas a la producción animal y se brindarán algunos ejemplos prácticos de la utilización de estas metodologías en el estudio de caracteres cuantitativos.

---

### HOW TO SUCCESSFULLY EDIT THE BOVINE EMBRYO EPIGENOME USING THE CRISPR-dCAS9 SYSTEM

Alberio V.<sup>1,2</sup>, V. Savy<sup>1,2</sup>, D.F. Salamone<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Depto. de Producción Animal, Facultad de Agronomía, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones en Producción Animal (INPA), CONICET-UBA, Buenos Aires, Argentina. salamone@agro.uba.ar

In recent years, a new endonuclease system called CRISPR-Cas9 has been reported as an efficient tool to induce precise modifications in the genome of a wide spectrum of organisms, that is less expensive and technically easier-to-obtain than others. The CRISPR-Cas9 system can be programmed to edit different genes by simply changing the nucleotide sequence of a short RNA molecule (known as sgRNA) that guides the Cas9 nuclease to its target site through complementary base pairing. Through point mutations, a catalytically inactive version of Cas9 nuclease, called dCas9 (from “*dead-Cas9*”), was obtained and then fused to different epigenetic effectors like DNA methylating domains, histone acetylases/deacetylases or transcription activators/repressors. These effectors were originated to turn-on or -off the expression of individual genes in a precise manner in cells of various species. Particularly the dCas9-mediated artificial transcription factors, also known as CRISPR-on, induce gene expression directly or indirectly through the recruitment of transcription factors. Pool of different sgRNAs used to target a single gene results in a synergistic effect on the level of transcriptional activation. Therefore, because more than two sgRNAs per gene are needed to induce a significant change, off-target effects are reduced. Moreover, the CRISPR-on system can simultaneously activate multiple target genes. Particularly in bovine

embryos, the CRISPR-on system was recently used to successfully modulate the endogenous gene expression at the early stages of development in a transient manner. In this sense the CRISPR-on technology has a wide adaptability for studies in basic and applied science, such as cell reprogramming and cell fate differentiation for regenerative medicine. It could be also used as an attractive approach to correct deficiencies in the gene expression of *in vitro* produced embryos from *in vitro* fertilization, intracytoplasmic sperm injection, and somatic cell nuclear transfer.

---

## CONSANGUINIDAD Y SUS EFECTOS EN LA ERA GENÓMICA: EJEMPLOS EN BOVINOS PARA CARNE DE ARGENTINA

Fornieris N.S.<sup>1,2</sup>, C.A. García-Baccino<sup>1</sup>, R.J.C. Cantet<sup>1,2</sup>, Z.G. Vitezica<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Agronomía, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones en Producción Animal, CONICET - UBA, Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup>GenPhySE, INP/INRAE, Castanet-Tolosan, Francia. forneris@agro.uba.ar

En especies pecuarias, la consecuencia observada más importante de la consanguinidad acumulada por selección es la reducción del valor fenotípico medio de los caracteres de interés, fenómeno conocido como depresión consanguínea. El objetivo de este trabajo fue estimar el nivel de consanguinidad y la depresión consanguínea en caracteres de crecimiento y reproducción en bovinos Brangus de Argentina, con el fin de obtener un diagnóstico y monitorear el manejo de la raza. Los datos correspondieron a 359.257 animales (de los cuales 1.990 tenían genotipo para 40.678 SNP) con fenotipo para al menos uno de tres caracteres de crecimiento: peso al nacer (PN), peso al destete (PD) y peso final (PF). Para la circunferencia escrotal (CE), había 52.399 fenotipos disponibles, de los cuales 256 habían sido genotipificados. Había 530.938 animales en el *pedigree*. Los coeficientes de consanguinidad se estimaron mediante tres métodos. El primero se basó en el *pedigree* y consideró los padres faltantes. El segundo combinó la información de animales genotipificados y no genotipificados a partir de la matriz *H* del enfoque *Single-Step*. El tercero se basó en los genotipos e identificó segmentos homocigóticos mediante un modelo oculto de Markov. La depresión consanguínea se estimó a partir de la regresión del fenotipo en los coeficientes de consanguinidad utilizando un modelo animal multicarácter, ya sea para el conjunto total de datos o para los animales genotipificados. Todos los caracteres se vieron afectados negativamente por la depresión consanguínea. Un aumento del 10% en la consanguinidad basada en el *pedigree* o combinada daría como resultado una reducción de 0,34–0,39 kg en el PN, de 2,77–3,28 kg en el PD y 0,23 cm en la CE. Para el PF, un aumento del 10% en la consanguinidad basada en el *pedigree*, genómica o combinada resultaría en una reducción de 8,05–11,57 kg. Aún si el genotipificado tiene un costo, los programas de mejora deberían considerar el costo financiero de las pérdidas debidas a la consanguinidad.

---

## HETEROSIS Y GENÓMICA, NUEVA INFORMACIÓN PARA VIEJAS PREGUNTAS

Rogberg-Muñoz A.<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Agronomía, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones en Producción Animal (INPA), CONICET-UBA, Buenos Aires, Argentina. arogberg@agro.uba.ar

La heterosis, el beneficio fenotípico de los híbridos respecto de sus progenitores puros, fue observada hace más de tres siglos. Sin embargo, su fundamento teórico surge a principios del siglo XX y contempla tres hipótesis:

dominancia, sobredominancia y epistasia. Esta discusión continúa y las herramientas genómicas están brindando nueva información. En sus comienzos la heterosis era concebida en términos mendelianos, asumiendo un número reducido de genes actuando bajo alguna de las hipótesis antedichas. Posteriormente, con el desarrollo de la genética cuantitativa y en particular en animales, surgió una concepción teórica diferente. Bajo una lógica estadística, el fenotipo (resultado de la acción multigénica) es particionado en diferentes fuentes de información: efectos ambientales y efectos genéticos aditivos, de dominancia y de interacción. En las décadas de 1970 y 1980 se desarrollaron varias parametrizaciones en las que el fenotipo promedio de cada tipo de cruzamiento ( $F_1$ ,  $F_2$ , cruza recíprocas, etc.) nos brinda información para la estimación de los efectos de heterosis. Todas ellas se fundan en el conocimiento de la composición ( $S$ ) y heterocigosis ( $H$ ) racial que, como las relaciones entre individuos, eran estimadas por *pedigree*. En la nueva era genómica es posible refinar las relaciones genéticas entre dos individuos y obtener un valor que difiere del estimado por *pedigree*; del mismo modo en animales cruza, es posible estimar  $S_i$  y  $H_i$ , parámetros que previamente eran estimados a partir del *pedigree*. Esta exposición desarrollará los conceptos antes descritos y mostrará cómo explotar la información genómica bajo este enfoque cuantitativo en animales cruza (o individuos híbridos diploides). Finalmente, se presentarán algunas experiencias utilizando la información genómica de animales cruza para la estimación de la composición y heterocigosis racial, detección de huellas de selección, estimación de los efectos de heterosis y su origen.

## SIMPOSIO GENÉTICA Y MEJORAMIENTO VEGETAL 2

---

### SECUENCIACIÓN Y ANÁLISIS DEL TRANSCRIPTOMA DE YERBA MATE

Fay J.<sup>1</sup>, S. Litwiñiuk<sup>1</sup>, L. Talavera<sup>1</sup>, J. Ferreras<sup>1</sup>, C. Argüelles<sup>1</sup>, M. Miretti<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Grupo de Investigación en Genética Aplicada (GIGA)- FCEQyN, IBS, UNaM-CONICET, Posadas, Misiones, Argentina. jessy\_gen@hotmail.com

El transcriptoma proporciona información directa sobre la expresión génica global en tiempo y espacio específicos. La yerba mate (YM) (*Ilex paraguariensis* A. St.-Hil 1822) representa el producto de la economía regional más importante del noreste argentino, ubicándose entre las especies de interés industrial con altos niveles de antioxidantes. Sin embargo, son recientes los accesos a la biotecnología y estudios genéticos aplicados a su producción. Nuestro objetivo fue generar un transcriptoma de referencia para YM como base para nuevas investigaciones, desarrollo de programas de mejoramiento y aplicaciones biotecnológicas de esta especie. Generamos un transcriptoma confiable basado en 15 bibliotecas de RNA-Seq de diferentes tejidos de YM. Se consideraron muestras de hojas, saludables y enfermas (rulo de la YM) asociadas a una de las principales plagas del cultivo *Gyropsilla spegazziniana*, colectadas de plantas adultas crecidas a campo; plántulas enteras de viveros y raíces de plántulas. Un total de 193.897 transcritos fueron ensamblados y, más del 60% fueron asociados con secuencias de proteínas. Se identificaron 531 transcritos asociados a síntesis de compuestos antioxidantes, y ocho genes involucrados en pasos iniciales de la biosíntesis fueron validados experimentalmente. El análisis de perfiles de expresión reveló genes con expresión diferencial entre tejidos de YM, validándose experimentalmente esta divergencia mediante q-PCR. El análisis comparativo entre hojas saludables y enfermas de una misma planta mostró genes de respuesta a estrés biótico regulados positivamente en hojas deformadas. Los transcritos ensamblados se encuentran disponibles en la base de datos pública NCBI, representando una referencia para los estudios genómicos de *I. paraguariensis* y estableciendo el contexto para investigar genes candidatos asociados a síntesis de compuestos de interés, respuesta a enfermedades, estrés abiótico e interacciones de microorganismos en la producción de YM.

### TÉCNICAS MOLECULARES EN TRIGO. AVANCES Y PERSPECTIVAS DE UTILIZACIÓN EN EL MEJORAMIENTO GENÉTICO

Alonso M.P.<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Unidad Integrada Balcarce, EEA "Domingo Pasquale", INTA-FCA, UNMDP, Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. alonso.mariapia@inta.gob.ar

El trigo pan es un alohexaploide de origen muy reciente. Por el tamaño de su genoma y la complejidad del mismo, los avances en el conocimiento de esta especie han sido lentos. Hoy se cuenta con un genoma de referencia que ha permitido un rápido aumento de herramientas moleculares. Entre ellas pueden mencionarse plataformas de genotipificación, bases de datos moleculares de poblaciones de diversa complejidad a lo largo del mundo, y captura de exones, a las que se suma la selección genómica y la genotipificación a gran escala, las cuales se encuentran disponibles para ser usadas en el mejoramiento genético. En particular, en nuestro grupo de mejoramiento genético de trigo pan se ha avanzado en el conocimiento de un carácter fisiológico de alta asociación con el rendimiento en grano, la eficiencia de fructificación en madurez. Gracias a su estudio desde la ecofisiología, la genética cuantitativa y molecular y la biotecnología, hoy podemos pensar en la incorporación de nuevas técnicas para el mejoramiento de este cultivo.

## RESISTENCIA A LA FUSARIOSIS DE LA ESPIGA EN TRIGO PAN Y SU ASOCIACIÓN CON CARACTERES MORFOLÓGICOS

Franco M.F.<sup>1,2</sup>, G.A. Lori<sup>3,4</sup>, M.G. Cendoya<sup>1</sup>, A.C. Pontaroli<sup>2,5</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Ciencias Agrarias, Universidad Nacional de Mar del Plata, Balcarce, Argentina; <sup>2</sup>Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Buenos Aires, Argentina; <sup>3</sup>Centro de Investigaciones de Fitopatología (CIDEFI), Universidad Nacional de La Plata, Buenos Aires, Argentina; <sup>4</sup>Comisión de Investigaciones Científicas (CIC), La Plata, Argentina; <sup>5</sup>Estación Experimental Agropecuaria Balcarce, INTA, Balcarce, Argentina. franco.fiorella@inta.gob.ar

La fusariosis de la espiga de trigo (FET), causada por *Fusarium graminearum*, es una de las enfermedades más importantes del cultivo a nivel mundial. La utilización de cultivares resistentes juega un papel clave en el manejo integrado de la FET. Sin embargo, las principales fuentes de resistencia son escasas y no están adaptadas localmente. En este sentido, el mapeo de QTL constituye una herramienta de utilidad para el mejoramiento por resistencia a la FET. Sin embargo, dado que numerosos caracteres morfológicos afectan a la enfermedad, resulta necesaria una clara diferenciación entre QTL asociados a la resistencia y QTL asociados a la morfología que influyen en el proceso de infección. En el presente trabajo se caracterizó la resistencia al avance de *F. graminearum* en espigas de trigo de una población RIL derivada del cruzamiento entre Baguette 10 y Klein Chajá (cultivares medianamente tolerantes a la FET y morfológicamente diferentes). La población se evaluó en cuatro ensayos de campo durante dos años, con inoculación artificial. Se evaluó la severidad 21 días post-inoculación (Sev21) y el área bajo la curva de progreso de enfermedad (ABCPE). Adicionalmente se determinaron diferentes atributos morfológicos de la espiga. Las RIL fueron genotipificadas con un *chip* de 35K SNP de Affimetrix. Se construyó un mapa de ligamiento con 857 marcadores en 80 RIL y se realizó un mapeo por intervalo compuesto. Se identificaron tres QTL para la resistencia a la FET en los cromosomas 2A, 4A y 6D. Los QTL en los cromosomas 2A y 6D se superpusieron con QTL para espiguillas/espiga. La Sev21 y el ABCPE se asociaron significativamente con flores/espiguilla ( $r=0,28$  y  $r=0,27$ , respectivamente) y flores/espiga ( $r=0,38$  y  $r=0,31$ , respectivamente). Estos resultados constituyen un avance promisorio hacia la postulación de genes candidatos para la resistencia a la FET. Asimismo la consideración de los atributos morfológicos asociados a la FET permitirá acelerar el desarrollo de cultivares resistentes.

## MESA REDONDA CON EXPERTOS

### Actualización en COVID-19: Desafíos del estudio del SARS-CoV-2 durante una pandemia en evolución

#### INMUNOPATOLOGÍA DE COVID-19: LOGROS Y DESAFÍOS

Bottasso O.<sup>1</sup>. Instituto de Inmunología Clínica y Experimental de Rosario (UNR-CONICET), Rosario, Santa Fe, Argentina. bottasso@idicer-conicet.gob.ar

Hacia fines de noviembre de 2019, nos anoticiamos de una serie de casos de neumonía en Wuhan, China, cuyo agente causal resultó ser un nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2 (por lo de síndrome respiratorio agudo severo), mientras que desde el punto de vista médico recibió el nombre de COVID-19. La enfermedad se generalizó rápidamente alcanzando ribetes pandémicos con la consecuente movilización de la comunidad científica mundial, cuyos aportes han contribuido a mitigar el padecimiento de un modo nunca visto. Dentro de los logros resulta claro el conocimiento alcanzado en cuanto a la inmunología clínica de la enfermedad, los factores de riesgo implicados en tales desbalances, el desarrollo de herramientas diagnósticas, posibilidades terapéuticas, como lo es el tratamiento con anticuerpos monoclonales hacia el virus, o las dirigidas a menguar los efectos surgidos de la respuesta hiperinflamatoria y sus complicaciones; a la par de las vacunas cuyo valor como estrategia de prevención está a la vista. Por fuera de estos desarrollos también nos enfrentamos a lagunas de conocimiento entre las cuales podemos incluir: la fisiopatología subyacente respecto a la variación en la severidad de las infecciones según los distintos escenarios epidemiológicos; cuán influyentes podrían llegar a ser las variantes virales en la desregulación inmunológica; la probable existencia de un particular fenotipo molecular asociado al COVID-19 prolongado; la durabilidad de la inmunidad protectora inducida por la infección natural o las vacunas, y el impacto de la exposición previa a coronavirus estacionales endémicos, entre otros. Asimismo, surgen cuestiones terapéuticas como la disponibilidad de agentes inmunomoduladores efectivos, amén de los corticosteroides. No menos importante sería contar con biomarcadores, especie de “*check list*” posibilitador para que las comunidades consigan reanudar sus actividades habituales sin incurrir en nuevas oleadas del cuadro. Y, por supuesto, aunar esfuerzos para contrarrestar la desinformación y sus nefastas consecuencias.

#### SECUENCIACIÓN DEL VIRUS SARS-CoV-2 EN PACIENTES VACUNADOS: TIPIFICACIÓN EN EL CEMIC

Echavarría M.<sup>1,2</sup>. Unidad de Virología, CEMIC, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup>CONICET, Argentina. mechavarría@cemic.edu.ar

La pandemia de SARS-CoV-2 nos ha traído muchos desafíos desde el descubrimiento del agente etiológico que la causaba, las manifestaciones clínicas asociadas, la implementación de métodos diagnósticos, el desarrollo de vacunas y tratamientos y la caracterización molecular de las variantes virales. Este nuevo virus ARN, SARS-CoV-2, pertenece a la familia de los betacoronavirus, con tasas de mutación mayores que en los virus ADN. Más aún, al tratarse de un virus nuevo en humanos, sus tasas de sustitución podrían ser mayores a las que ocurren en virus establecidos. La aparición de nuevas variantes de SARS-CoV-2 constituye en la actualidad una de las mayores preocupaciones respecto a la eficacia y efectividad de las vacunas y tratamientos en uso y en desarrollo. Como parte de estudios de investigación que estamos llevando a cabo respecto a la cinética de SARS-CoV-2 en diferentes muestras clínicas, la respuesta humoral, la caracterización del virus, sus asociaciones clínicas y evolución

hemos enrolado pacientes con COVID-19 tanto internados como ambulatorios. Las frecuencias de las variantes detectadas y las correlaciones con las manifestaciones clínicas como así también la evaluación de “*breakthrough cases*”, la cinética de la respuesta humoral y las variantes virales involucradas en individuos vacunados que luego desarrollaron COVID-19 serán presentadas.

---

## ESTRATEGIAS PARA LA SECUENCIACIÓN DEL GENOMA COMPLETO DEL SARS-CoV-2

Amadio A.F.<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Investigaciones de la Cadena Láctea IDICAL (INTA-CONICET), Rafaela, Santa Fe, Argentina; <sup>2</sup>Universidad Nacional de Rafaela (UNRaf), Rafaela, Santa Fe, Argentina. amadio.ariel@inta.gob.ar

Desde su aparición a finales de 2019, el virus SARS-CoV-2 causante de la enfermedad respiratoria denominada COVID-19, se ha esparcido por todo el mundo. La publicación rápida de un genoma completo del virus posibilitó el desarrollo rápido de estrategias para la secuenciación de su genoma completo posibilitando de esta manera un seguimiento genómico de los brotes. La estrategia está basada en un diseño similar al usado por la red ARTIC en brotes de virus de Ébola y Zika previamente. Las mismas comprenden la amplificación de fragmentos superpuestos del virus mediante PCR. Esta estrategia permite la amplificación del genoma viral completo, y su secuenciación en diversas plataformas de NGS. Se discutirán las ventajas y desventajas de estos tipos de aproximaciones, el análisis bioinformático requerido y las limitaciones de las mismas. A su vez, se discutirán resultados obtenidos de secuenciación de genomas mediante estas estrategias, principalmente utilizando la plataforma de secuenciación de Oxford Nanopore de bajo costo de instalación y funcionamiento, en el marco del Proyecto Argentino Interinstitucional de genómica de SARS-Cov-2 (Consortio PAIS).

---

## RESPUESTA DE EMERGENCIA FRENTE A LA PANDEMIA: DESARROLLO DEL TEST SEROLÓGICO COVIDAR Y ESTUDIOS DE LA RESPUESTA INMUNE EN INFECTADOS Y VACUNADOS CONTRA SARS-CoV-2 EN ARGENTINA

Ojeda D.S.<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Fundación Instituto Leloir-CONICET, Buenos Aires, Argentina. dojeda@leloir.org.ar

Ante la emergencia por COVID19 desarrollamos una prueba serológica robusta para evaluar la respuesta de anticuerpos en individuos que cursan la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2, convalecientes de la enfermedad y vacunados. Los ensayos COVIDAR IgG e IgM, poseen una combinación de la proteína *Spike* estabilizada y su dominio de unión al receptor (RBD) de la enzima convertidora de Angiotensina (ACE2) en una única placa de ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). El análisis longitudinal de 25.000 muestras de pacientes infectados, convalecientes y voluntarios vacunados proporcionaron información valiosa sobre la cinética de seroconversión y el tiempo de duración de la respuesta humoral. El estudio longitudinal de la respuesta humoral reveló que tanto en individuos convalecientes como vacunados los niveles de IgG contra *Spike* disminuyen en función del tiempo. Asimismo, mediante un ensayo de neutralización utilizando el virus SARS-CoV-2 y un virus pseudotipificado, evaluamos la capacidad neutralizante de sueros de convalecientes o vacunados contra la variante original y contra las variantes de circulación local definidas por la OMS como de interés y de preocupación. Este análisis permitió demostrar que, a pesar de la caída de anticuerpos totales contra la proteína *Spike*, los niveles de anticuerpos neutralizantes se mantienen en el tiempo. Más aún, se evidenció un incremento de la reacción cruzada contra las variantes al calcular el índice de potencia neutralizante (título de neutralizante/título de IgG). Estos datos sugieren que la respuesta de anticuerpos anti-*Spike* evoluciona en función del tiempo mejorando la capacidad de neutralización cruzada y limitando el escape de las variantes. Con todo lo expuesto

demostramos la importancia de proporcionar en tiempo récord un ensayo serológico sólido y específico para generar nueva información sobre la cinética de anticuerpos en individuos infectados, y la duración y calidad de la respuesta humoral en individuos convalecientes y vacunados.

---

## DIAGNÓSTICO DE SARS-CoV-2 EN UN HOSPITAL PÚBLICO

Parada Fennen L.<sup>1,2</sup> <sup>1</sup>Sector de Genotipificación, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirno "CEMIC", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; <sup>2</sup>Sector de Biología Molecular, Laboratorio Central, Hospital General "Dr. José Penna", Bahía Blanca, Buenos Aires, Argentina. [lpfennen@cemic.edu.ar](mailto:lpfennen@cemic.edu.ar)

La llegada del SARS-CoV-2 al país en marzo del 2020 llevó a que el sector de Biología Molecular del Laboratorio Central del Hospital General "Dr. José Penna" se enfrente a varios desafíos: poner a punto la PCR *real time* (RT PCR) para el diagnóstico del SARS-COV2, acondicionar el laboratorio para cumplir con las normas de bioseguridad, y entrenar al personal, tanto del laboratorio como del hospital, para una correcta toma de muestra y manipulación de la misma. Los primeros análisis se realizaron con el *kit* diagnóstico de GenFinder, el cual detecta en una misma largada tres genes de virus (*E*, *N* y *RdRp*) y el control interno para poder evaluar el procesamiento y la calidad de la muestra. Para la extracción del ARN viral se utilizaban columnas comerciales. La pandemia avanzaba rápidamente en nuestro país lo que llevó a un aumento significativo de muestras como también de carga laboral. Se generaron becas para poder incorporar más recurso humano al equipo (una bioquímica y dos residentes de tercer año). Los técnicos que nos acompañaban sólo realizaban trabajo administrativo. Se trabajaba de lunes a lunes, realizando jornadas de 12 horas y procesando hasta 120 muestras por día de manera manual. La falta de reactivo no tardó en llegar, llevando a que se cambie el *kit* de GenFinder por el de DisCoVery, el cual detecta dos genes virales (*N* y *ORF1ab*) y el control interno. El rendimiento del mismo fue similar al de GenFinder. A su vez se sumó una nueva técnica, la PCR isotérmica con el *kit* NEOKIT, el cual presenta la gran desventaja de ser operador dependiente. Luego se incorporó el *kit* ATILA, que se basa en la misma técnica isotérmica mas no es dependiente del operador. Lamentablemente, no se logró obtener un rendimiento similar al de DisCoVery, ya que los CT mayores a 28 no eran detectados.

---

## SARS-CoV-2. TIEMPO DE PANDEMIA Y LA ADAPTACIÓN DEL LABORATORIO EN UN HOSPITAL PRIVADO

Echegoyen N.<sup>1</sup> <sup>1</sup>Laboratorio de Virología Clínica, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. [nechegoyen@cemic.edu.ar](mailto:nechegoyen@cemic.edu.ar)

La pandemia por el nuevo beta coronavirus obligó a los laboratorios clínicos a adaptarse para dar pronta respuesta a los servicios de emergencia en el diagnóstico de COVID-19. La OMS estableció tempranamente como método *gold standard* de diagnóstico la detección del genoma viral en hisopado nasofaríngeo por *real time* PCR (RT PCR). Aún en el marco de un laboratorio de virología clínica con experiencia en el diagnóstico de virus respiratorios por biología molecular, fue un desafío responder a estas necesidades. Se requirieron adaptaciones en todos los niveles incluidos: ingreso de órdenes al sistema informático, toma y procesamiento de muestras, desarrollo de PCR e informe de resultados a médicos y a autoridades sanitarias (SISA). Cada una de estas etapas involucró la adquisición constante de reactivos de diagnóstico, otros insumos y equipos de protección personal; además de la necesidad de ampliar y capacitar personal técnico, profesional y administrativo del laboratorio. Con el aumento

exponencial de casos durante el curso de la pandemia, los insumos comenzaron a escasear. Para economizar reactivos y acelerar la entrega de resultados, se ensayaron e incorporaron alternativas para las distintas etapas del diagnóstico: a) inclusión de la saliva como muestra (para reducir los hisopados); b) distintas técnicas de extracción de ácidos nucleicos; c) PCR *in house* y comerciales para la detección de diferentes genes en variadas plataformas; d) detección en *pool* de muestras y, por último, e) métodos rápidos de detección de antígeno viral. A través de la permanente adaptación del laboratorio y de su personal a la pandemia, así como también de todos los actores del sistema de salud del hospital, se cumplió de manera ininterrumpida con el diagnóstico de SARS-CoV-2.