

ESPACIO JOVEN

POLYMORPHISMS OF NAT2, CYP2E1 AND GST ENZYME GENES AND PRESENCE OF ADVERSE REACTION TO ANTITUBERCULOSIS DRUGS IN PERUVIAN POPULATION

Jaramillo-Valverde L.^{1,2,3}, K.S. Levano⁴, D.D. Tarazona⁴, S. Capristano⁴, C. Sanchez⁴, E. Tarazona-Santos⁵, C. Ugarte-Gill⁶, H. Guio⁷. ¹School of Public Health and Administration, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru; ²INBIOMEDIC Research and Technological Center, Lima, Peru; ³School of Medicine, Universidad Continental, Lima, Peru; ⁴Laboratorio de Biotecnología y Biología Molecular, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú; ⁵Departamento de Genética, Ecología e Evolução, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; ⁶Instituto de Medicina Tropical Alexander von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú; ⁷Faculty of Health Sciences, Universidad de Huanuco, Huanuco, Peru. luisjaramillovalverde@gmail.com

In Peru, 24,581 people were diagnosed with tuberculosis (TB) in 2020. Although TB treatments are effective, 3.4–13% are associated with drug-induced liver injury (DILI). Among the first-line antituberculosis drugs, isoniazid is the main drug responsible for DILI appearance. In liver, INH is metabolized by N-acetyltransferase-2 (NAT2), cytochrome P4502E1 (CYP2E1), and glutathione S-transferase (GST) with two isoforms, GSTT1 and GSTM1. Based on previous studies, we hypothesized that the presence of slow CYP2E1 genotype, NAT2 slow acetylators, GSTT1 and GSTM1 null genotypes induce DILI in TB patients. In this cross-sectional study of 377 participants who completed their anti-TB treatment, we genotyped SNPs: rs1041983, rs1801280, rs1799929, rs1799930, rs1208, and rs1799931 for NAT2 and rs3813867 and rs2031920 for CYP2E1, and also the presence or absence of 215- and 480-bp bands of GSTM1 and GSTT1, respectively. We found that rapid, intermediate, and slow NAT2 acetylators were 15%, 38%, and 47%, respectively; null GSTM1 and GSTT1 genotype were 47.21% and 30.24%, respectively. Neither genotype was prevalent in the patients who developed DILI (n=16). However, we found that the combination of intermediate NAT2 acetylators and CYP2E1 c1/c1 genotype protected (OR=0.16; p=0.049) against the development of DILI, and the combination of GSTM1 present genotype, GSTT1 null genotype, fast NAT2 acetylators, and CYP2E1 c1/c1 genotype had a risk for the development of DILI (OR=11; p=0.017). We propose that the presence of polymorphisms in the genes studied could help in therapeutic drug monitoring minimizing its risk for side effects or toxicity.

BREAST CANCER-RELATED HETEROGENEITY REFLECTED ON CIRCULATING AND VESICULAR miRNAs: HIGH-THROUGHPUT RESULTS AND PROOF-OF-CONCEPT FOR SELECTING TUMOR-DERIVED EXTRACELLULAR VESICLES

Murillo Carrasco A.G.¹; R. Chammas¹. ¹Center for Translational Research in Oncology, Instituto do Cancer do Estado de Sao Paulo, Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina da Universidade de Sao Paulo; Comprehensive Center for Precision Oncology, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. agmurillo@gmail.com

Breast cancer (BC) is the most frequently diagnosed neoplasia with high mortality rates. Though immunohistochemical profiles contribute, BC patients often require additional information about cell communication tools to provide precise treatment, especially on <40-year-old diagnosed women (early-onset BC). Therefore, we focused on circulating regulatory RNA molecules (microRNAs, miRNAs) found as cell-free sources (cf-miRNAs) in plasma. Moreover, we studied miRNAs secreted by cells into extracellular vesicles (vesicular miRNAs, EV-miRNAs), a more organized component of cf-miRNAs. We used a high-throughput hybridization protocol (Nanostring) to explore the whole cf-miRNA and EV-miRNA content in BC patients classified into main subtypes: Luminal A, Luminal B, Luminal HER2, HER2+, and Triple-Negative (TNBC). Cf-miRNA and EV-miRNA were informative sources for discerning miRNA expression differences between BC subtypes. Specifically, hsa-miR-197-3p distinguished TNBC patients (cf-miRNA/EV-miRNA). Among EV-miRNAs, hsa-miR-1266-5p, hsa-

miR-584-5p, hsa-miR-2053, hsa-miR-525-5p, and hsa-miR-642a-5p were indicative of early-onset TNBC patients and proposed for further validation. Interestingly, some deregulated miRNAs were related to antitumor effects. This discovery led to the hypothesis that different EV subpopulations might exist in the bloodstream. Consequently, we tested Jacalin, a glycan-binding protein derived from jackfruit (*Artocarpus integrifolia*), to target aberrant glycoproteins for isolating tumor-derived EVs. This approach successfully separated 10% of total BC patient EVs, potentially identifying them as tumor-derived EVs. In conclusion, we 1) proposed relevant cf-miRNAs and EV-miRNAs in vulnerable BC subtypes to be validated in an affordable technique making it accessible for public health systems, and 2) demonstrated, as a proof-of-concept, the ability of affinity proteins to select tumor-related glycoproteins.

Funding: Coordinación de Perfeccionamiento de Personal de Nivel Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamiento 001; Fundación de Amparo a la Investigación del Estado de São Paulo (FAPESP) – processo nº 2019/05583-0; and “Retratos da Mama”, Programa Nacional de Apoyo a la Atención Oncológica (PRONON)

EVALUACIÓN DE LOS MECANISMOS DE RESPUESTA Y DAÑO AL ADN EN *Drosophila melanogaster* INDUCIDO POR INSECTICIDAS CETOENOLAS DE NUEVA GENERACIÓN

González Marín B., M.E. Calderón Segura¹. ¹Laboratorio de Toxicología Ambiental, Departamento de Ciencias Ambientales, Instituto de Ciencias de la Atmósfera y Cambio Climático, Universidad Nacional Autónoma de México, México. berenyce@ciencias.unam.mx

Movento y Envidor son insecticidas cetoenoles de nueva generación; algunos estudios han informado efectos genotóxicos en organismos no objetivo, sin embargo, los mecanismos de respuesta al daño del ADN (DDR) no se han caracterizado. La DDR está generalmente coordinada por las cinasas: ATM-Chk2, que se activa mediante roturas de doble hebra del ADN (DSB), y ATR-Chk1, activada por ADN monocatenario (SSB). Ambas regulan la detención del ciclo celular, la reparación del ADN y la apoptosis. La mayoría de los genes DDR estudiados en mamíferos se encuentran en *D. melanogaster*. Los homólogos en *D. melanogaster* de ATM (*tefu*), ATR (*mei-41*), Chk2 (*lok*) y Chk1 (*grp*) son esenciales para la DDR. Caracterizamos el daño en el ADN y la DDR después de la exposición a Movento y Envidor. Hembras mutantes de *D. melanogaster* con pérdida específica de función de los genes: *atm^{tefu}*, *atr^{mei-41}*, *chk1^{grp}/chk2^{lok}* y *chk^{grp}*, y silvestre Oregon (i) fueron expuestas a 11,2, 22,4, 37,3 mg/L de Movento y 12,3, 24,6, 41,1 mg/L de Envidor vía oral. Cuantificamos mediante microscopía confocal la expresión de γ H2AX en el germario de los ovarios de hembras (i). Los resultados indican que Movento induce DSB en células ováricas y la DDR es mediada por las cinasas ATM^{tefu} / Chk1^{grp} y Chk2^{lok}. Envidor produce SSB que conllevan a la formación de DSB y la DDR depende de la activación de las cinasas ATR^{mei-29D} / Chk1^{grp}, ATM^{tefu} / Chk2^{lok} y p53.

DIVERSIFICACIÓN GENÉTICA DE PECES NEOTROPICALES: EL IMPACTO DE LAS VARIACIONES DEL NIVEL DEL MAR Y LA FRAGMENTACIÓN DE CUENCAS

Briñoccoli Y.F.^{1,2}, G.M. Somoza^{1,2}, Y.P. Cardoso³. ¹Laboratorio de Ictiofisiología y Acuicultura, Instituto Tecnológico de Chascomús, Universidad Nacional de San Martín – Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Chascomús, Buenos Aires, Argentina; ²Escuela de Bio y Nanotecnologías, Universidad Nacional de San Martín, Chascomús, Buenos Aires, Argentina; ³Laboratorio de Sistemática y Biología Evolutiva, Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata – CONICET, La Plata, Buenos Aires, Argentina. ybrinoccoli@gmail.com

El Neotrópico alberga la mayor diversidad de peces de agua dulce del mundo y tiene la mayor proporción de su territorio en forma de llanura lo cual hace a esta región susceptible a la fragmentación-reconexión de cuencas y a variaciones del nivel del mar, impulsadas por cambios climáticos. En este trabajo, se analizaron siete especies de peces con ADN mitocondrial donde se investigaron tres aislamientos: por distancia (IBD), por barrera (IBB) y por ambiente (IBE). Los resultados mostraron que la fragmentación de cuencas (IBB) en la cuenca del Plata no parece haber sido la fuente principal generadora de diversidad poblacional, siendo significativa solo en dos especies, mientras que la distancia geográfica (IBD) tuvo un mayor impacto, presente en cuatro especies. Además, las ingresiones marinas producto de las variaciones del nivel del mar también generan un gran impacto en los peces de agua dulce, ya que muchas veces están acompañadas de transiciones entre ambientes marinos y de agua dulce. Se estudió al grupo de pejerreyes de *Odontesthes argentinensis*, puntualizando el análisis en una especie marina y cuatro de agua dulce, mediante la técnica ddRAD-seq. Los resultados sugieren que los pejerreyes marinos transicionaron al agua dulce desde el Río de la Plata, resultando en una gran radiación de especies. Estos hallazgos subrayan la complejidad de los procesos de estructuración y divergencia evolutiva en las poblaciones de peces neotropicales, donde los aislamientos geográficos, las condiciones ambientales y los cambios de hábitat interactúan para influir en la estructura y, eventualmente, en la especiación a lo largo del tiempo.

GENETIC DIFFERENTIATION AND EVOLUTIONARY PATTERNS OF THE LOCOTO CHILE (*Capsicum pubescens*, SOLANACEAE)

Palombo N.E.¹, M. Scaldaferrro¹, C. Carrizo García¹. ¹Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal, Universidad Nacional de Córdoba, CONICET, Córdoba, Argentina. npalombo@imbiv.unc.edu.ar

The locoto chile (*Capsicum pubescens*) is a regionally important food crop grown mainly in mid-highlands from South-Central America to Mexico. However, its genetic variation and evolutionary history remain largely unknown. This species is known only as a cultigen, with suggested domestication origin in Bolivia and Peru. In this study, SNP markers (obtained by RAD-sequencing) and satellite DNA sequences (mapped to mitotic chromosomes by FISH) were analyzed using population, cytogenetic and phylogenetic approaches to assess the genetic structure and diversity, chromosomal differentiation, and evolutionary relationships of locoto chile. The analyses included 67 accessions of *C. pubescens* and 22 of related species. Genetic variation in *C. pubescens* is structured geographically from south to north, forming three major genetic groups. Genetic diversity between groups is variable, with the highest diversity in Bolivia and the lowest towards the north of the continent. Chromosomal differences align with the distribution of the genetic variation. Phylogenetically, *C. pubescens* is a monotypic lineage closely related to three Central Andean wild species (*C. cardenasii*, *C. eximium* and *C. eshbaughii*). Although direct ancestor-descendant relationships were not inferred, recent hybridization events were found among these species. Three

primary lineages of *C. pubescens*, associated with its diversification under domestication, were also inferred. These findings suggest central-western Bolivia highlands (southeast of La Paz to the northwest) as the center of origin and domestication of locoto chile. Further expeditions are needed to test this hypothesis and gain insights into the *C. pubescens* gene pool dynamics, which is essential for germplasm conservation and breeding purposes.

EVALUACIÓN DEL IMPACTO DE LA FRAGMENTACIÓN DEL HÁBITAT EN LA VARIABILIDAD Y ESTRUCTURA GENÉTICA DE LAS POBLACIONES DE *Aspidosperma quebracho-blanco* Schlt. (APOCYNACEAE) DEL CHACO SEMIÁRIDO Y HÚMEDO

Almirón N.E.A.^{1,2} ¹Facultad de Ciencias Exactas, Naturales y Agrimensura, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina; ²Instituto de Botánica del Nordeste (CONICET –UNNE), Corrientes, Argentina. emiliaalmiron81@gmail.com

La pérdida y fragmentación del bosque chaqueño podrían afectar la diversidad genética de *Aspidosperma quebracho-blanco*. A fin de contribuir a la conservación y sustentabilidad de esta especie, se analizó la variabilidad y estructura genética de 20 poblaciones del Gran Chaco argentino en relación con las características del paisaje, las áreas protegidas, los corredores ecológicos, el ordenamiento territorial de bosques nativos (OTBN) y con el cambio de uso de suelo. Además, se comparó la variabilidad y estructura genética de árboles adultos y su progenie. Los valores promedio de los índices de variabilidad genética fueron PLP= 99,80%, He= 0,14 y Sh= 0,26. Se identificaron tres grupos genéticos distribuidos en el centro-oeste argentino, en las Sierras Chicas de Córdoba y en el nordeste argentino. Se detectaron ocho barreras al flujo génico concordantes con características topográficas. Las poblaciones alejadas de áreas protegidas o en zonas II o III del OTBN, modificadas por uso de suelo, presentaron mayores valores de He. No se detectaron diferencias significativas en la diversidad genética entre cohortes. Los resultados obtenidos sugieren que los factores ecológicos y demográficos podrían tener un impacto mayor en la viabilidad de las poblaciones que la erosión genética debido a la fragmentación. Las evidencias del flujo génico sugieren que los fragmentos de bosques tendrían un papel relevante en la conservación de la diversidad genética de *A. quebracho-blanco*. Por lo tanto, preservar la conectividad entre unidades de conservación y áreas fragmentadas es fundamental para garantizar la sostenibilidad de las poblaciones de *A. quebracho-blanco*.

IDENTIFICACIÓN DE LOCI PARA RESISTENCIA A *Xanthomonas vasicola* pv. *vasculorum* EN MAÍZ

Ruiz M.^{1,2}, M.G. Balzarini^{3,4}, N.C. Bonamico^{1,2} ¹Facultad de Agronomía y Veterinaria, Universidad Nacional de Río Cuarto, Argentina; ²Instituto de Investigaciones Agrobiotecnológicas (INIAB, UNRC-CONICET), Argentina; ³Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina; ⁴Unidad de Fitopatología y Modelización Agrícola (UFyMA, CONICET-INTA), Argentina. mruiz@ayv.unrc.edu.ar

El maíz (*Zea mays* L.) es uno de los cultivos más importantes para la alimentación humana y animal a nivel mundial. En Argentina, recientemente se incrementó la presencia de rayado bacteriano de la hoja (BLS) en maíz, causada por *Xanthomonas vasicola* pv. *vasculorum*. El objetivo de este trabajo fue identificar regiones genómicas asociadas a la resistencia a BLS para eficientizar los programas de mejoramiento de maíz. La evaluación fenotípica de una población diversa de 172 líneas de maíz provista por el Centro Internacional de Mejoramiento de Maíz y

Trigo se realizó en tres localidades de la provincia de Córdoba, Argentina durante los ciclos de cultivo 2020, 2021 y 2022, definiendo cinco ambientes de evaluación. En cada genotipo se midió la severidad (SEV) de BLS. Para el carácter severidad, se ajustó un modelo lineal mixto a través de ambientes para descontar efectos ambientales y extraer el mejor predictor lineal insesgado (BLUP) de cada genotipo. Luego, se modeló la asociación de la variación fenotípica-genotípica utilizando el BLUP de SEV para cada genotipo como variable respuesta y 46.990 marcadores SNP como variables explicativas. Los resultados muestran que el germoplasma utilizado contiene alto nivel de variabilidad genética para resistencia a BLS y señalan siete regiones genómicas asociadas, con un perfil alélico diferencial entre el grupo resistente y el susceptible, ubicadas en los cromosomas 1, 2, 5, 8 y 9. Estas regiones genómicas son promisorias para eficientizar los procesos de selección en los programas de mejoramiento genético de maíz.

NIVELES DE PLOIDÍA Y MODOS DE REPRODUCCIÓN EN ESPECIES DEL GÉNERO *Habranthus* (AMARYLLIDACEAE)

Gianini Aquino A.C. Instituto de Biología Subtropical-Nodo Posadas, Universidad Nacional de Misiones (UNaM) – Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Misiones, Argentina. gianinianalia@gmail.com

Dentro de Amaryllidaceae encontramos bulbosas con cualidades estéticas ornamentales, como las especies del género sudamericano *Habranthus* Herb. El objetivo de este trabajo fue caracterizar los sistemas reproductivos en poblaciones naturales de este género. El análisis cromosómico reveló especies diploides (*H. chacoensis* y *H. robustus*, y *H. pedunculatus*), y poliploides (*H. tubispathus*). Reproductivamente, la megasporogénesis y parte de la megagametogénesis en *Habranthus* ocurre en botones florales localizados dentro del bulbo. El modo reproductivo de *H. robustus* y *H. pedunculatus* es sexual, con formación de sacos embrionarios monosporicos tipo *Polygonum*, originados a partir de tres rondas de mitosis sucesivas de la megáspora chalazal funcional genéticamente reducida (*n*). *Habranthus tubispathus* se reproduce por apomixis diplospórica de tipo *Antennaria*, y los sacos embrionarios se originan a partir de la célula madre de la megáspora genéticamente no reducida (*2n*) que suprime la meiosis y directamente se diferencia en megáspora funcional (*2n*). *Habranthus chacoensis* presentó sacos embrionarios de origen sexual, tetrasporicos, donde la megasporogénesis finaliza con una megáspora sincitial funcional con cuatro núcleos funcionales genéticamente reducidos (*n*), y posteriores rondas mitóticas. El análisis del contenido relativo de ADN en semillas mediante citometría de flujo confirmó el origen sexual de la progenie de *H. robustus* y *H. pedunculatus* (relación 2:3, embrión: endospermo), el origen por apomixis diplospórica seudgámica en *H. tubispathus* (relación 2:5, embrión: endospermo) y el origen sexual tetrasporico con presencia de endospermo de ploidía variable en *H. chacoensis*. En *Habranthus* la diploidía se asocia con sexualidad y la tetraploidía con apomixis.