

GH

**GENÉTICA
HUMANA**

GH 1

**PROGRAMA DE INVESTIGACIÓN: ANÁLISIS
GENÉTICO DE ENFERMEDADES HUMANAS**

Echeverry De Polanco M.M.¹, M. Bohorquez¹, R. Prieto¹. ¹Universidad del Tolima, Colombia.
meboloza@gmail.com

El cáncer es un problema de salud pública que agrupa síndromes multifactoriales resultantes del efecto de componentes genéticos y ambientales. El objetivo es ampliar el conocimiento de la epidemiología, genética y susceptibilidad a la enfermedad, desarrollando el programa *Análisis Genético Poblacional de Cáncer*, para ofrecer soluciones en políticas públicas de prevención, diagnóstico temprano, supervivencia, pronóstico, riesgo y disminución de costos del tratamiento. Ejes metodológicos: 1. Ética y confidencialidad; 2. Operacionales de: aseguramiento, manejo y control de calidad: Banco de sangre y tumores; 3. Aspectos moleculares: A. Búsqueda de nuevas regiones y marcadores genómicos, B. Convalidación de regiones y mutaciones encontradas, C. Análisis de diversidad y estructura genética de las poblaciones en estudio. El eje 3 se integra por métodos de mapeo fino y secuenciación, de nueva generación. Resultados Esperados: Creación del Banco Tolimense de Tumores; desarrollo de proyectos de análisis genético molecular y epidemiológico de algunos de los principales tipos de cáncer; formación de investigadores. Alcanzados: GCFEP en Nacionales categoría A, COLCIENCIAS, Convenios internacionales 4, nacionales 3, premios: internacionales 1, nacionales 4, proyectos finalizados 17, en curso 7, publicaciones: internacionales 25, nacionales. Estudiantes graduados: Maestría 6 laureados, Doctorado 2 laureados, 1 póstumo, matriculados actualmente: Maestría 1, doctorado 4, COLCIENCIAS: proyectos 1, Jóvenes investigadores 4, diásporas internacionales 2, Becas 4.

GH 2

**CONTRIBUCIÓN DEL ANÁLISIS
EPIGENÉTICO DEL GEN MLH1 AL ESTUDIO
DE CÁNCER COLORECTAL (CCR)**

Vital M.¹, A. Della Valle², C. Vergara², F. Carusso², F. Neffa², P. Esperón^{1,2}. ¹Unidad de Genética Molecular, Facultad de Química, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; ²Grupo Colaborativo Uruguayo, Hospital de las FFAA, Montevideo, Uruguay.
mvital@fq.edu.uy

En Uruguay, el CCR representa la 2^a y 3^a causa de muerte por cáncer en mujeres y hombres, respectivamente. Es de origen mayoritariamente esporádico, siendo el Síndrome de Lynch (SL) el más frecuente de tipo hereditario. El SL se debe a variantes patogénicas germinales en genes de reparación de mal apareamiento (MMR), evidenciado por el fenómeno de inestabilidad de microsatélites (MSI). Sin embargo, un 15% de los CCR esporádicos presenta MSI, siendo una de las posibles causas la hipermetilación somática del promotor de MLH1. Otro marcador de CCR esporádico es la presencia de la mutación somática V600E del oncogen BRAF. Ambos marcadores son un predictor negativo de mutaciones germinales en genes MMR. El objetivo fue determinar el estado de metilación de MLH1 y la presencia de la mutación BRAF V600E en muestras de CCR mediante diferentes metodologías, a partir de ADN de 50 muestras de tejido tumoral (MSI+) y 20 controles. Se utilizaron las técnicas moleculares de secuenciación, HRM y alelo específico. Como resultado, 8 (16%) presentaron metilación de la región promotora de MLH1. De éstas, 6 (75%) fueron BRAF positivas. En los controles no se detectó metilación. Se determinó el estado de metilación de MLH1 y mutación BRAFV600E de todas las muestras, observando un alto grado de concordancia entre las técnicas utilizadas (secuenciación y real time-HRM y COBRA). BRAFV600E no está presente en todas las muestras con metilación positiva. Los resultados de este estudio, junto con la clínica sirven para descartar un SL, pudiendo clasificar al CCR como esporádico y evitar posteriores análisis genéticos.

METILACIÓN DEL GEN *CABLES1* EN PACIENTES MEXICANOS CON CÁNCER COLORRECTAL

Flores-López B.A.¹, J.M. Moreno-Ortiz¹, M.D.L.L. Ayala-Madrigal¹, C.R. Alvizo-Rodríguez¹, J.A. Valenzuela-Pérez², M. Gutiérrez-Angulo³.
¹Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, México; ²Servicio de Colon y Recto, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", México; ³Departamento de Clínicas, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara, México.
 fl.beaa@gmail.com

El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo. La metilación del DNA en genes supresores de tumor es un evento importante para el inicio y desarrollo del CCR. *CABLES1* es un gen supresor de tumor y codifica para una proteína de unión a cinasas dependientes de ciclinas cuya función es la regulación del ciclo celular. El gen *CABLES1* tiene una isla CpG de 2013 pb susceptible a metilación y relacionada con inhibición de su expresión. En CCR se ha visto pérdida de expresión en el 65% de los casos. El objetivo de este estudio fue analizar la presencia de metilación de *CABLES1* en tejido de pacientes mexicanos con CCR. Previo consentimiento informado se colectaron muestras de tejido tumoral y tejido sano adyacente al tumor de pacientes con CCR sin tratamiento. La extracción del DNA se realizó con el kit *High Pure PCR Template Preparation*. El DNA tratado con bisulfito de sodio (*EZ DNA Methylation-Gold kit*), se utilizó para la PCR metilación específica con oligos específicos para DNA metilado y no metilado. En cada ensayo se utilizaron controles para DNA metilado y no metilado (*Human methylated & Non-methylated DNA set*). Se analizaron 89 muestras de tejido tumoral y 69 de tejido sano adyacente al tumor; se observó una frecuencia de metilación de 48% y 15%, respectivamente. La comparación de la metilación *CABLES1* entre ambos tejidos mostró con una OR de 5,23 con un IC=2,37-11,54 ($p=0,00001$). En conclusión, los resultados sugieren que la posibilidad de tener CCR es cinco veces más en individuos cuyo gen *CABLES1* está metilado.

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE CÁNCER DE COLON EN LA POBLACIÓN MEXICANA Y COMPARACIÓN CON REGIONES ASOCIADAS EN POBLACIONES EUROPEAS

Colistro V.¹, R. Cruz², A. Rojas Martínez³, M. Sans⁴. ¹Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay; ²Grupo Medicina Xenómica, Universidad de Santiago de Compostela, España; ³Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, México; ⁴Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación, Universidad de la República, Uruguay.
 valentinacolistro@gmail.com

Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han aumentado exponencialmente desde su primera publicación en 2002. La amplia mayoría de los GWAS se basan en poblaciones europeas y han logrado identificar regiones genómicas asociadas a diversas patologías y condiciones. Respecto al cáncer colorrectal (CRC) hay al menos 5 GWAS publicados en poblaciones europeas, los cuales identificaron regiones genómicas asociados a CRC. Sin embargo, estos estudios pueden no haber sido lo suficientemente amplios para detectar SNPs asociados a un riesgo relativo bajo o moderado. Las poblaciones mestizadas latinoamericanas son una buena oportunidad de identificar SNPs asociados a CRC, no detectados en otras poblaciones. El CRC es común en ambos sexos y su incidencia ha aumentado en Latinoamérica en las últimas dos décadas. Nuestro objetivo fue identificar SNPs asociados en genomas de individuos mestizados mexicanos y examinar los SNPs identificados en otras poblaciones. En el marco del proyecto CHIBCHA se colectaron muestras de 2049 individuos (1041 casos y 1008 controles) de tres ciudades mexicanas, y se genotiparon 1.114.890 SNPs. Se consideró el sesgo debido a la ancestría. A partir del GWAS se detectaron 12 SNPs no previamente identificados, mientras que aquellos SNPs ubicados en genes que habían sido detectados previamente en poblaciones europeas, no mostraron asociación. Sin embargo, luego de re-analizar todos los SNPs dentro de estos genes con un test de asociación de secuencia-kernel (SKAT), 5 de 16 de estos genes mostraron asociación de la población mexicana con el CRC.

GH 5

DIVERSIDAD GENÓMICA EN CÁNCER DE MAMA ESPORÁDICO EN UNA POBLACIÓN LATINA

Brignoni L^{1,2}, M. Cappetta¹, V. Colistro³, C. Bonilla⁴, N. Artagaveytia², B. Berton¹. ¹Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay; ²Departamento Básico de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay; ³Departamento de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay; ⁴Departamento de Medicina Preventiva, Facultad de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil.
lbrignoni@fmed.edu.uy

La tasa de incidencia de cáncer de mama en Uruguay es la más alta de América Latina y el cáncer de mama esporádico representa el 75-85%. La secuenciación de BRCA1 y BRCA2 en cáncer de mama familiar ha mostrado un espectro mutacional diferencial para cada país en nuestro continente. Nuestra hipótesis es que los genes candidatos asociados con cáncer de mama esporádico tendrán una variabilidad genética población específica. Para esto analizamos 205 pacientes y 216 controles, 141 SNPs en 98 genes candidatos, 59 marcadores informativos de ancestría y realizamos análisis de CNVs genómico a partir de los datos del Human Methylation 450k. Utilizando un modelo de regresión logística multivariado examinamos la asociación entre cáncer de mama y los SNPs de los genes candidatos ajustando por edad, educación, estatus socioeconómico y ancestría, considerando la estructura tri híbrida de nuestra población. Variantes comunes en BRCA1, BRCA2, ESR1, FGFR2 y VDR fueron asociadas con cáncer de mama con más de un 95% de confianza. Los haplotipos de ESR1 y BRCA1, mostraron frecuencias diferentes a las demás poblaciones de la base de datos de 1000 genomas. Además, el análisis genómico de las variantes estructurales confirma la existencia de diversidad estructural en nuestra población. Se observa un perfil genotípico de las muestras de pacientes uruguayas más diversa de lo esperado. Estos resultados indican una variabilidad genómica del cáncer de mama esporádico en Uruguay y contribuyen al esfuerzo de identificar biomarcadores para el *screening* individualizado y la prevención de esta enfermedad.

GH 6

ASOCIACIÓN DE SNPS EN GENES DRIVERS TBX3, TTN Y MLL2 Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO EN POBLACIÓN CHILENA

Fernández Moya A.¹, S. Morales¹, J. Tapia², J.M. Reyes³, E. Waugh⁴, F. Gomez⁴, L. Jara¹. ¹Programa de Genética Humana, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM), Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ²Departamento de Oncología Básico-Clinico, Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ³Clínica las Condes, Chile; ⁴Clínica Santa María, Chile.
alefernandez@ug.uchile.cl

El cáncer de mama (CM) es el cáncer más frecuente en mujeres en el mundo. En Chile presenta la primera tasa de mortalidad por cáncer en mujeres (16,6/100.000 mujeres). El principal factor de riesgo para el desarrollo de CM es la predisposición genética. Las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 son responsables en promedio de un 16-20% del riesgo para CM hereditario (CMH). Todos los genes de susceptibilidad conocidos, que incluyen genes de alta, moderada y baja penetrancia explican sólo un 50% de los casos con CMH BRCA1/2-negativo. Alternativamente durante la tumorigénesis, sólo 2-8 mutaciones conocidas como *drivers*, son las responsables del inicio y progresión de un tumor. La identificación de variación de secuencia (SNPs) en genes *drivers*, la cual es etnia específica, es fundamental para el conocimiento de la etiopatogenia del CM. Se realizó estudio de asociación entre SNPs en los genes *drivers* TBX3 (rs2242442), TTN (rs10497520) y MLL2 (rs11168827) y riesgo de CMH. Los SNPs se genotiparon en 489 casos BRCA1/2-negativos y en 1078 controles. Los resultados mostraron que los rs10497520-T y rs2242442-G se asociaron con efecto protector para CM BRCA1/2-negativos y que los heterocigotos GC del rs11168827 se asociaron con aumento del riesgo de CM. Dado que los factores genéticos son importantes en la etiología del CM, la identificación de variación involucrada en la carcinogénesis mamaria es prioritaria y los hallazgos pueden permitir diseñar paneles multi-SNPs de *screening* para familias Chilenas de alto riesgo para CM.

VARIANTES DEL EXOMA ASOCIADAS A CARCINOMA DE GLÁNDULA MAMARIA EN UN CASO DEL TOLIMA GRANDE

Benavides J.¹, M. Bohórquez², L. Carvajal², J. Olaya³, C. Ramirez¹, M.M. Echeverry¹. ¹Universidad del Tolima, Colombia; ²Universidad de California-Davis, USA; ³Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Colombia.
jdahiannabenavides@ut.edu.co

El Carcinoma de Glándula Mamaria (CGM), presenta una agregación familiar del 5-10%, asociada a genes como: *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *PTEN*, *RAD51C*, *ATM*, *CHEK2*, *PALB2*, *BRIP1*, *CASP8* y *FGFR2*. En estudios anteriores realizados en el Grupo de Citogenética filogenia y evolución de Poblaciones (GCFEP) en 590 casos de CGM del Tolima Grande, se realizó la secuenciación de los genes *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2*, encontrándose 5 variantes patogénicas: *BRCA1* (3450del4 y 1534delA), *BRCA2* (3034del4 y 5117C>G) y *PALB2* (c.2288delTTCA). A partir de ello, se plantea identificar por el exoma completo, en uno de los casos índice, negativos para las mutaciones mencionadas, las variantes relacionadas con el CGM con agregación familiar, para validar y ampliar el panel de variantes del síndrome. Caso índice de 32 años, con CGM ductal infiltrante grado 3, madre muerta por CGM a los 46 años, tío materno muerto por cáncer gástrico a los 48 años y abuela materna muerta por de CGM a los 50 años. Se realizó la extracción de ADN genómico, para secuenciación del exoma completo a una profundidad de 100x y 150 PairedEnd, en la plataforma Novaseq-Illumina. Se identificaron 101.656 SNPs, 12.418 variantes sinónimas, 12.156 no sinónimas, 206 inserciones y 211 deleciones. Se encontraron 10 variantes patogénicas y 1 probablemente patogénica. Dos de las variantes patogénicas están asociadas a cáncer y una al síndrome de resistencia a estrógenos. Se requiere continuar con el análisis de estas variantes y validarlas en los familiares del caso índice.

EFECTO FUNCIONAL DE LOS RS6505162 Y RS895819 EN LA TUMOROGÉNESIS MAMARIA

Morales S.¹, H. Contreras¹, J. Tapia¹, V. Carrasco¹, L. Jara¹. ¹Universidad de Chile, Chile.
seba.morales.p@gmail.com

Se ha demostrado que los microRNAs (miRNAs) están desregulados en la mayoría de los cánceres, lo que podría ser consecuencia de la existencia de variación de secuencia. Diferentes estudios epidemiológicos han informado sobre asociación entre SNPs en microRNAs (miRNAs) con riesgo de cáncer de mama (CM). Nuestro grupo de trabajo publicó que, en pacientes con CM *BRCA1/2*-negativos, el SNP rs6505162 C>A (pre-miR-423) se asoció con aumento del riesgo de CM y que el genotipo G/G del SNP rs895819 A>G (pre-miR-27a), se asoció con reducción del riesgo para CM. Con el objetivo de evaluar el rol de estos SNPs en la carcinogénesis mamaria, se estudió *in vitro* el efecto de los SNPs sobre los niveles de expresión de los miRNAs, la migración y la proliferación celular, utilizando líneas celulares de CM esporádico (MCF-7) y triple negativo (MDA-MB-231). Los resultados mostraron que: a) el rs6505162-A aumenta los niveles de expresión del miRNA-423 maduro, aumenta significativamente la migración y la proliferación de las líneas celulares MCF-7 y MDA-MB-231; b) el rs895819-G aumenta los niveles de expresión del miRNA-27a maduro y promueve la migración celular de la línea celular MCF-7. Además, reduce significativamente la tasa de migración y la proliferación celular de la línea celular MDA-MB-231. Estos resultados podrían permitir concluir que el miR-423 podría potencialmente actuar como un oncogén en la tumorogénesis mamaria y que el miR-27a podría tener un efecto protector en la tumorogénesis del CM triple negativo.

GH 9

MIR-196A AND MIR-22 SUPPRESSES BREAST CANCER MIGRATION, INVASION AND CELL PROLIFERATION THROUGH REGULATION OF ZEB1 EXPRESSION

Pérez-Moreno E¹, V. Ortega-Hernández¹, W. Fernández², P. Carvallo¹.
¹Pontificia Universidad Católica de Chile; ²Hospital San Borja Arriarán, Chile.
 elisa.valentinap@gmail.com

Metastasis is the leading cause of cancer-associated deaths, and is promoted by the transcription factor ZEB1 through the activation of epithelial-mesenchymal transition (EMT). MicroRNAs are small non-coding RNAs that regulate large sets of genes, emerging as candidate molecular biomarkers and novel therapeutic targets. The aim of this study is to identify microRNAs that regulates the expression of ZEB1 in breast cancer tumors. For this purpose, we performed immunohistochemistry in breast cancer tissues to detect ZEB1 expression, and combined this information with microRNA microarray data previously performed in the breast tumors. The analysis identified 38 microRNAs down regulated in tumors with ZEB1 expression ($p < 0.05$). Eleven microRNAs from this group were predicted *in silico* as regulators of ZEB1, and miR-196a and miR-22 were selected for validation. Luciferase reporter gene assays confirmed this regulation. Transfection of miR-196a and miR-22 in the metastatic breast cancer cell line MDA-MB-231 decreased endogenous ZEB1 levels in near 50%, indicating that ZEB1 is a novel target for miR-196a and miR-22 in breast cancer. Both microRNAs were also able to decrease migration, invasion and cell proliferation in MDA-MB-231 cells, confirming that miR-196a and miR-22 are metastasis suppressors in breast cancer. These results suggest that down regulation of miR-196a and miR-22 in breast cancer tissues promotes metastasis through the de-repression of ZEB1.

GH 10

ALTERAÇÃO DA EXPRESSÃO GÊNICA INDUZIDA POR CELL FREE DNA TUMORAL

Coutinho Horácio Alves C.¹, A. Gomes De Souza¹, L.C. Moura Garcia¹, L.R. Goulart Filho¹, V. Alonso Goulart¹. ¹Departamento de Nanotecnologia, Instituto de Biotecnologia, Universidade Federal de Uberlândia, MG, Brasil.
 carolinecouthoh@gmail.com

O câncer de próstata (CaP) é uma das principais neoplasias entre homens. Pesquisas vêm sendo realizadas para compreender melhor seu desenvolvimento e progressão. Estudos prévios já mostraram que *cell free* DNA (cfDNA) circulante é uma provável via de comunicação entre células tumorais e pode ser a origem de algumas alterações celulares. Assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar alterações na expressão gênica de células normais tratadas com cfDNA, isolado de pacientes com CaP. Para a avaliação foi realizado tratamento das linhagens RWPE-1 e PNT-2 com 20 ng/mL de cfDNA, isolado de pacientes com CaP em diferentes estadiamentos, e de indivíduos saudáveis por 24 h. Células sem tratamento foram consideradas como controles do experimento. Após o tratamento com cfDNA, as células foram tripsinizadas para a extração do RNA total, e preparo do cfDNA, para a reação de PCR quantitativa. A PCR foi realizada para avaliar a expressão de 7 genes, (vimentina, e-caderina, n-caderina, MMP9, EPCAM, CD133, CD44), relacionados ao CaP e a transição epitélio mesenquimal. As análises foram realizadas a partir do *Cycle threshold* (Ct). Como resultado da avaliação foi possível evidenciar que ambas as linhagens celulares tratadas com o cfDNA, derivado de pacientes com CaP, aumentaram a expressão dos genes MMP9 e CD44 ($p < 0,01$), importantes na progressão do CaP. Assim, concluiu-se que o cfDNA liberado de células tumorais pode alterar a expressão de células receptoras, atuando possivelmente na progressão e transformação maligna das células adjacente o tumor.

ANÁLISIS MUTACIONAL DE LOS GENES BRCA2, PALB2 Y BRIP1 EN PACIENTES COLOMBIANAS CON CÁNCER DE MAMA FAMILIAR

Tróchez D.M.¹, G. Barreto¹. ¹Universidad del Valle, Cali, Colombia. guillermo.barreto@correounivalle.edu.co

En Colombia, el cáncer de mama es la neoplasia más frecuente representando, al igual que en muchos países, un problema de salud pública. En su aparición están implicados tanto factores genéticos como ambientales. Sólo entre el 10-15% de los casos son de origen familiar clasificándose el resto como esporádicos. Este tipo de cáncer familiar se encuentra relacionado con la presencia de mutaciones en genes de alta y moderada penetrancia como BRCA2, PALB2 y BRIP1, entre otros. Algunas de las mutaciones reportadas para estos genes son compartidas con otros países, mientras que otras se registran como únicas, siendo asociadas con el origen geográfico y/o étnico de los pacientes. Considerando la alta heterogeneidad geográfica y étnica de Colombia el objetivo de este estudio fue identificar y evaluar las mutaciones presentes en los genes BRCA2 (exones 3, 10, 18 y 27), PALB2 (exones 2, 3, 5) y BRIP1 (exones 19, 20) en familias colombianas afectadas. Con este fin, se secuenciaron los exones mencionados en 104 familias con cáncer de mama procedentes de diferentes regiones de Colombia. Fueron identificadas un total de 22 mutaciones de las cuales 14 habían sido reportadas para otros países y 8 de estas alteraciones son registradas por primera vez en este trabajo. Los análisis *in silico* clasificaron 2 de estas mutaciones en BRCA2 (E38K y R107Ter) como probablemente patogénicas. Estos resultados contribuyen a definir el espectro mutacional en genes de alta y moderada penetrancia implicados con cáncer de mama familiar en Colombia.

REARRANJOS GENÔMICOS EM BRCA1 E BRCA2 EM PACIENTES COM RISCO PARA HBOC EM UMA AMOSTRA DA REGIÃO NORDESTE DO BRASIL

Freitas J.¹, T. Machado-Lopes², T. Palma², G. Felix², B. Toralles², I. Nascimento², R. Meyer², K. Abe-Sandes². ¹Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Brasil; Instituto Gonçalves Moniz, Fundação Oswaldo Cruz Bahia, Brasil; Universidade do Estado da Bahia, Brasil; ²Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, Brasil. jcfreitas@uneb.br

Muitos estudos tem fornecido evidências a respeito da importância da triagem rotineira de grandes rearranjos genômicos como parte do teste padrão para mutações de BRCA em famílias de risco, uma vez que essas alterações são responsáveis por pelo menos 10% das mutações em BRCA1 e 5% das mutações em BRCA2 em famílias com Síndrome de câncer de mama e ovário hereditários (HBOC). Objetivo deste estudo foi verificar a frequência de rearranjos genômicos em BRCA1 e BRCA2 em uma amostra de 292 pacientes com história familiar de risco para HBOC do Estado da Bahia, selecionados de acordo com os critérios da ASCO e NCCN. A análise dos rearranjos foi realizada por MLPA. Os seguintes rearranjos foram detectados: deleção dos exons 16-17 de BRCA1, duplicação do exon 5 de BRCA1, deleção dos exons 1-2 de BRCA1 e duplicação do exon 21 do BRCA2 encontrados em sete pacientes com diagnóstico de câncer de mama e/ou ovário com história pessoal e familiar de câncer, sugestivo de HBOC. Em relação às mutações encontradas, a deleção dos exons 16-17 e deleção dos exons 1-2 de BRCA1 já foram descritas na literatura como patogênicas. As outras mutações ainda não estão descritas e estudos para determinação do efeito clínico e a caracterização molecular serão necessários. A frequência de rearranjos observada neste estudo foi de 2,4% e está de acordo com a frequência de outros estudos realizados no Brasil. Por tanto, estratégias de triagem baseadas em testes genéticos abran gentes para *screening* de pequenas mutações e de rearranjos genômicos em BRCA pode proporcionar terapias eficientes e melhor prognóstico.

GH 13

PAISAJE MUTACIONAL EN LOS GENES BRCA1 Y BRCA2 PARA LAS DIFERENTES REGIONES DE COLOMBIA Y SUS IMPLICACIONES EN DIAGNÓSTICO GENÉTICO

Cifuentes Cardona L¹, G. Barreto², H.A. García Perdomo³. ¹Grupo GIOD, Universidad Cooperativa de Colombia, Campus Pasto, Colombia; ²Laboratorio de Genética Molecular Humana, Universidad del Valle, Cali, Colombia; ³Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. lauracifuentes@gmail.com

Teniendo en cuenta la alta diversidad genética de la población colombiana es de suma importancia conocer la frecuencia y distribución de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 en las diferentes regiones de Colombia. Llevamos a cabo el primer estudio para BRCA1/2 en la región Suroccidental, en pacientes con cáncer de mama/ovario familiar; encontramos 6 variantes para BRCA1/2, ninguna reportada en Colombia. En un segundo estudio en pacientes de diferentes regiones, encontramos 17 variantes reportadas por primera vez para el país, la mayoría presentes sólo en una región. A partir de estos resultados decidimos establecer el espectro mutacional en los genes BRCA1 y BRCA2 para las diferentes regiones de Colombia. Se hizo búsqueda sistemática en las bases de datos Medline, Embase y LILACS. Búsqueda manual en revistas de salud colombianas. Y se incluyeron los resultados de nuestros estudios. Para BRCA1 se encontraron 2 variantes patogénicas recurrentes y para BRCA2 una. La mayoría de los reportes son de la región central, con pocos reportes para la costa atlántica, eje cafetero y Santander. Para Sur Occidente sólo reporta los estudios de nuestro grupo. Se encontró alta diversidad de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 en Colombia con pocas mutaciones compartidas entre regiones y muchas mutaciones reportadas exclusivamente para una región. Se encontró un alto número de variantes reportadas por primera vez para Colombia, lo cual refleja la alta diversidad genética de la población colombiana y evidencia que el diagnóstico basado en búsqueda de mutaciones específicas puede ser poco informativo.

GH 14

EXPRESSION OF EMT TRANSCRIPTION FACTORS IS RELATED TO BREAST CANCER SUBTYPES AND TGFβ SIGNALING PATHWAYS

Ortega Hernández V¹, W. Fernández², P. Carvallo¹. ¹Departamento de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Biológicas, Pontificia Universidad Católica de Chile; ²Hospital San Borja Arriarán, Santiago, Chile. mavictoria14@gmail.com

Breast cancer is a heterogeneous disease classified in different molecular subtypes with different capacities to metastasize. Triple negative breast cancer tumors develop metastasis earlier compare to luminal tumors. Epithelial-mesenchymal transition (EMT), induced by TGFβ, is the main mechanism to promote metastasis through the expression of transcription factors TWIST, SNAIL, SLUG and ZEB1. We analyzed by immunohistochemistry the expression of the four transcription factors as well as the state of the pathways TGFβ/SMAD, ERK/MAPK and PI3K/AKT in 100 formalin-fixed paraffin-embedded breast cancer tissues with different subtype. The same analysis was done by immunocytochemistry and western in breast cancer cell lines: HCC1937 (triple negative) and T47D (luminal) treated with TGFβ. At least one transcription factor was expressed in all triple negative tumors and in 60% of luminal tumors. Luminal tumors showed an active PI3K/AKT and ERK/MAPK pathways with a major expression of ZEB1. Triple negative tumors showed an active TGFβ/SMAD and ERK/MAPK pathways with expression of any of the transcription factors combined or alone. After TGF-β treatment, T47D cells showed activation of PI3K/AKT and ERK/MAPK pathways, and expression of SNAIL and SLUG, whereas HCC1937 cells showed activation of TGFβ/SMAD and ERK/MAPK, and expression of TWIST, SLUG and ZEB1. Our results showed a differential activation of TGFβ signaling pathways involved in the expression of a particular EMT transcription factor according to tumor subtype, suggesting diverse EMT mechanisms.

VARIANTES GENÉTICAS DEL CICLO FÚTIL DEL FOLATO Y LAS FISURAS LABIOPALATINAS NO SINDRÓMICAS EN CHILE

Suazo J.^{1,2}, C. Salamanca¹, P. González Hormazábal³, A. Recabarren¹, P. Recabarren¹, N. Leiva¹, R. Pantoja^{1,4}, R.A. Pardo^{5,6}. ¹Facultad de Odontología, Universidad de Chile; ²FONDECYT 1170805; ³Facultad de Medicina, Universidad de Chile; ⁴Hospital Clínico San Borja Arriarán, Santiago de Chile; ⁵Hospital Clínico Universidad de Chile; ⁶Hospital Sótero del Río, Santiago de Chile.
jsuazo@odontologia.uchile.cl

Se ha demostrado que el metabolismo de folatos/ácido fólico (AF) se relaciona con el riesgo de fisuras labiopalatinas no sindrómicas (FLPNS). Así, el consumo periconcepcional de AF es un factor protector contra las FLPNS, como también en madres con dietas pobres en folatos aumenta el riesgo de tener descendencia afectada. Por otra parte, se han reportado asociaciones entre variantes de genes de este metabolismo y el riesgo de FLPNS en diversas poblaciones. Dado que la fortificación con AF de la harina de panificación en Chile no ha logrado disminuir la prevalencia de la FLPNS, postulamos que existen variantes funcionales en genes de este metabolismo que podrían incrementar el riesgo de fisuras en la población chilena. Por ello, se genotipificaron 12 polimorfismos (SNPs) de los genes *SHMT1* y *MTHFS*, en 139 casos chilenos de FLPNS y 201 controles. Estos genes participan en el “ciclo fútil de folatos”, el que parece ser muy importante durante el desarrollo embrionario. Se detectó que los alelos de menor frecuencia de dos SNPs de *SHMT1* presentan un efecto protector contra el fenotipo: rs1979277 (OR 0,58; IC 0,39-0,84; p corregido=0,037) y rs2273028 (OR 0,59; IC 0,41-0,86; p corregido=0,049). Según la literatura, estudios funcionales muestran que para ambos SNPs, el alelo de menor frecuencia se relaciona con una mayor expresión de la proteína SHMT, en comparación con el alelo de mayor frecuencia. En conclusión, existen evidencias para postular el rol del gen *SHMT1* en las FLPNS en nuestra población, lo que no ha sido reportado antes en Chile como en otras poblaciones.

EXPLORANDO LA ESTRUCTURA GENÓMICA DEL GEN MC1R COMO FACTOR DE RIESGO PARA DESARROLLAR MELANOMA EN UNA POBLACIÓN MESTIZADA

Mimbacas I.¹, V. Colistro², J. Hochmann³, S. Pereyra¹, M. Cappetta¹, B. Bertoni¹. ¹Depto. de Genética, Facultad de Medicina, UdelaR, Uruguay; ²Depto. de Métodos Cuantitativos, Facultad de Medicina, UdelaR, Uruguay; ³Depto. de Virología, Facultad de Ciencias, UdelaR, Uruguay.
depusin@hotmail.com

A nivel mundial, el Melanoma tiene una tasa de incidencia mayor en poblaciones eurodescendientes. En América Latina, Uruguay posee la mayor incidencia de esta enfermedad. Por otra parte, el cabello rojo, pecas y piel susceptible a quemaduras son factores de riesgo de padecer Melanoma. Y estas características se asocian con variantes de MC1R (Melanocortin-1-Receptor), conocidas como *Red Hair Color* (RHC). Se analizan estas variantes como factor de riesgo para Melanoma en la población mestizada del Uruguay. Además, se indaga el gen MC1R en una población de individuos centenarios para comprender si la inmigración explica la incidencia de Melanoma. Se analizó 100 pacientes con Melanoma, 100 controles y 33 centenarios saludables. Se secuenció el gen MC1R y se genotipó un conjunto de 22 SNPs abarcando hasta 5 Mb río arriba del gen MC1R en la región 16q24.3. Se analizó *in silico* las variantes RHC con un patrón metilatorio esperable con las bases de datos consultadas. Se encontraron un total de 17 variantes del gen MC1R. Las variantes R151C y R160W mostraron una asociación importante con el riesgo de desarrollar Melanoma ($p < 0,05$). Es destacable la frecuencia significativamente mayor de la variante V60L en centenarios (9%), comparada con los no-centenarios (3%). Además de ser similar a la encontrada en poblaciones europeas (11,2%). La región 16q24.3 ostenta una estructura genómica similar a otras poblaciones mestizadas (Colombia y Puerto Rico), lo cual demuestra la necesidad de un análisis genómico más detallado para entender el efecto del mestizaje.

GH 17

INVERSIÓN DE LOS INTRONES 1 Y 22 EN PACIENTES CON HEMOFILIA A SEVERA DEL NORESTE DE URUGUAY

Vega Requena Y., M.T. Faguaga², M. Abelleiro³, C. De Brasi³, E. Bandinelli⁴, M. Sans⁵, P.C. Hidalgo¹. ¹Centro Universitario de Tacuarembó, PDU Diversidad de Genética Humana-UdelaR, Uruguay; ²Banco de Sangre, Hospital Regional de Tacuarembó, Uruguay; ³Instituto de Medicina Experimental (CONICET) e Instituto de Investigaciones Hematológicas Mariano R. Castex (Academia Nacional de Medicina), Buenos Aires, Argentina; ⁴Departamento de Genética, Instituto de Biociencias, Universidad Federal Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil; ⁵Departamento de Antropología Biológica, Fac. de Humanidades y Ciencia de la Educación, UdelaR, Uruguay.
yasser.vega@cut.edu.uy

La hemofilia A (HA) representa la coagulopatía ligada al X más frecuente y es producida por variantes patogénicas en el gen del factor VIII (FVIII) de coagulación (F8). La HA se subclasifica como severa cuando la actividad del FVIII es menor al 1% (FVIII:C<1IU/dL). El 40-50% de las HA-severas están asociadas a inversiones recurrentes, tales como la inversión del intrón 1 (Inv1) (2-5%) y del intrón 22 (Inv22) (40-45%). Los pacientes con HA-severa experimentan sus primeros sangrados generales a los 11,75 meses, principalmente en las articulaciones lo que causa la artropatía hemofílica. El objetivo de este trabajo fue investigar la frecuencia de la Inv1 y la Inv22 en los pacientes con HA-severa de la región noreste de Uruguay (Departamentos: Tacuarembó, Rivera y Cerro Largo). Fueron estudiados 8 pacientes con HA-severa pertenecientes a 5 familias. El estudio de las inversiones se realizó aplicando las pruebas de *inverseshifting*-PCR (IS-PCR). La Inv1 se encontró en dos pacientes (hermanos) de Tacuarembó, y un paciente de Rivera resultó positivo para la Inv22. En conjunto la frecuencia preliminar de la Inv1 e Inv22 es del 40% (2/5) de las familias afectadas con HA-severa del noreste de Uruguay, relativamente similar a lo esperado. Sin embargo, la frecuencia preliminar de la Inv1 (20%, 1/5 familias) es mayor a la esperada por estimaciones en grandes series internacionales. Estos datos permiten caracterizar la etiología genética de la hemofilia, el asesoramiento genético a las familias y conocer la distribución geográfica de las mutaciones causales de la HA en Uruguay.

GH 18

ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO GLN360HIS DEL GEN APOA4 Y LA CONCENTRACIÓN DE COLESTEROL EN PERSONAS CON OBESIDAD DE CIUDAD DE MÉXICO

Hernández-Guerrero C., M. Hernández-Sicilia¹, G. Bilbao-Morcelle¹, M. Díaz-Gutiérrez¹, N. Martínez-Castro¹, A. Parra-Carriedo¹. ¹Universidad Iberoamericana Ciudad de México, México.
hehecatlhgc@yahoo.com.mx

La obesidad se asocia a comorbilidades como diabetes y dislipidemias. La presencia del SNP Gln360His (rs5110) de la Apolipoproteína A-4 (APOA-4) afecta el metabolismo lipídico. El objetivo fue identificar la asociación del SNP APOA-4 con la presencia de obesidad (OB), así como su asociación con la concentración de lípidos. Se reclutaron 102 adultos mestizos mexicanos con obesidad (OB) y 98 con normopeso (NP). Se purificó ADN para identificar el SNP APOA-4 mediante PCR-RFLP. Se determinaron lípidos en ayuno. Se empleó χ^2 para comparar la frecuencia del polimorfismo y Mann-Whitney para comparar los lípidos en el grupo OB estratificados por el genotipo portador. Una $p < 0,05$ fue aceptada como diferencia significativa. La comparación por arrastre (homocigotos mutados más heterocigotos) del SNP APOA-4 no mostró diferencia estadística ($\chi^2 = 0,005$, $p = 0,94$; $O/R = 0,45-3,1$) entre las frecuencias del grupo OB (0,90) y NP (0,89). Únicamente se observó una mayor concentración estadística de colesterol ($p = 0,001$) en el grupo OB con el genotipo mutado analizado por arrastre (178 ± 62 mg/dL), en comparación con OB silvestres (123 ± 20 mg/dL). No hubo diferencia estadística de colesterol entre los NP empleando el análisis antes mencionado. No existe diferencia en la frecuencia del SNP APOA-4 entre personas con OB y NP. La presencia del SNP APOA-4 en las personas con OB, se asocia a una mayor concentración de colesterol total en plasma, lo cual se relaciona directamente con el desarrollo de dislipidemias y enfermedades cardiovasculares.

AN OVERVIEW OF THE KIR3DL3 GENETIC AND PROTEIN VARIABILITY IN AN ADMIXED SAMPLE FROM BRAZIL

Andrade S.H.^{1,2}, E. Weiss¹, A.S. Souza^{1,2}, T.H.A. Lima^{1,2}, M.R.S. Passos^{1,3}, C.T. Mendes-Junior⁴, E.C. Castellani^{2,3}. ¹Molecular Genetics and Bioinformatics Laboratory, Experimental Research Unity, School of Medicine, UNESP, Botucatu, SP, Brazil; ²Graduate Program on Biological Sciences (Genetics), Bioscience's Institute of Botucatu, UNESP, São Paulo State University, Brazil; ³Graduate Program on Pathology, School of Medicine of Botucatu, UNESP, São Paulo State University, Brazil; ⁴Departamento de Química, Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil. heloandrade96@gmail.com

The Killer cell immunoglobulin-like receptors (KIR) complex encode many surface receptors that are expressed in Natural Killer (NK) cells. Their main ligands are the highly variable HLA class I molecules. KIR receptors modulate NK activity positively or negatively, depending on the receptor and the ligands. KIR3DL3 is an inhibitory KIR and there is no previous study addressing its variability in admixed samples. Here we characterized KIR3DL3 variability in exons of 198 Brazilians using second generation sequencing, correlating KIR3DL3 diversity and ancestry. We detected 40 variants considering the eight KIR3DL3 exons, 25 in the coding segment (56% non-synonymous) and 15 in the 3'UTR region. These variants are arranged in 58 haplotypes encoding 30 different proteins. The most common ones were KIR3DL3*003 (21%), *009 (14.4%), and *001 (11.4%), and 3 new proteins were detected with a summed frequency of 1%. KIR3DL3*010 is the predominant protein among samples with higher Asian/Amerindian ancestry, while *005 and *025 are detected mainly among samples with higher African ancestry. Altogether, we detected 12 amino acid exchanges, 8 of them in the extracellular domain. The frequency of these exchanges also changes in samples with different ancestry background. In conclusion, KIR3DL3 is polymorphic at the DNA and protein levels, and the extracellular domain polymorphisms might influence HLA binding. Some KIR3DL3 polymorphism frequencies are influenced by the sample ancestry background, indicating that ancestry should be considered for any association study regarding KIR3DL3.

ASSOCIATION OF THE FOKI (C/T) POLYMORPHISM AND GENE EXPRESSION OF THE VDR IN PATIENTS WITH TURNER SYNDROME

Laranjeira R. ^{*1}, L.O. Santos^{*1}, M.E.B.D.A. Borborema¹, C. Sotero-Caio^{1,2}, A.D.R. Duarte³, J. Araújo⁴, J.A. Silva^{1,5}, N. Santos¹. ¹Department of Genetics, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil; ²Department of Ecology, Faculty of Science, Charles University, Prague, Czech Republic; ³Medical Genetic Service, Institute of Integral Medicine Professor Fernando Figueira, Recife, Brazil; ⁴Pediatric Endocrinology Service at Clinical Hospital, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil; ⁵Laboratory of Immunopathology KeizoAsami, LIKA, Federal University of Pernambuco, Recife, Brazil. raysa.laranjeira@hotmail.com

Turner syndrome (TS) patients display considerable immune misregulation, and it is hypothesized that VTD activity may fluctuate according to VDR polymorphisms and/or expression profile. To uncover a possible relationship between VDR genotype and clinical conditions in TS patients, we investigated two functional VDR variants (*Cdx-2* and *FokI*) for allele and genotype frequency, as well as expression profile in TS individuals versus healthy controls (HC). We performed a genetic association study including 100 TS patients and 116 HC. Genotyping for VDR *Cdx-2* G>A (rs11568820) and *FokI* C>T (rs2228570) was performed using Taqman Genotyping Assays. VDR gene expression was also evaluated in 15 TS and 15 HC, using fluorogenic probes by qPCR reaction. Statistical analyses were performed using nonparametric Mann-Whitney test, with a 5% significance level ($p < 0.05$) to uncover differences between groups. In addition, we investigated whether VDR mRNA levels were associated with *Cdx-2* and *FokI* variants in TS patients. We detected a significantly higher frequency of T allele ($p = 0.006$) as well as T/T genotype ($p = 0.01$) for *FokI* in TS patients when compared to HC. When assessing VDR expression we identified a down regulation in TS woman (-2.84 FC) versus HC ($p < 0.001$). Furthermore, C/T (11.24 FC; $p = 0.01$) and T/T (9.20 FC; $p = 0.01$) *FokI* genotypes were upregulated when compared to C/C reference genotype. TS patients show different distribution from *FokI* polymorphism, down regulation VDR gene expression may contribute to the immunological imbalance in TS.

GH 21

GLOBAL 5-METHYLCYTOSINE (5-MC) LEVELS IN ADULTS WITH ALCOHOL USE DISORDER (AUD)

Pacer J.^{1,2}, C.E. Bandeira^{1,2}, D. Müller^{1,2}, N.F. De Assis^{1,2}, B.S. Da Silva^{1,2}, F.H.P. Kessler³, L.V. Diemen³, E. Barbosa⁴, M.F. Charão⁴, E.H. Grevet², J.B. Schuch^{2,3}, D.L. Rovaris^{1,2}, C.H.D. Bau^{1,2}. ¹Department of Genetics, Biosciences Institute, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil; ²ADHD Outpatient Program, Adult Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; ³Center for Research on Alcohol and Drugs, Unidade Álvaro Alvim, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, RS, Brazil; ⁴Graduation Program on Toxicology and Analytical Toxicology, Universidade Feevale, Novo Hamburgo, RS, Brazil.
juniorpacer96@gmail.com

Alcohol Use Disorder (AUD) is highly prevalent worldwide, with a critical impact on social and health issues. AUD has a multifactorial etiology in which environmental factors represent an essential role in its susceptibility. Drugs of abuse can alter gene expression through epigenetic modifications. The most studied epigenetic mark is DNA methylation and it has been associated with several psychiatric disorders. Global DNA methylation has been investigated in AUD patients with reports of both hyper and hypomethylation. Our objective is to investigate the influence of 5-methylcytosine (5-mC) global levels on the AUD diagnosis. The sample consists of 94 men diagnosed with AUD according to the DSM-5 criteria, from the Hospital Espírita de Porto Alegre, and 226 controls assessed at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre, with negative screening for AUD. All individuals are European descendants. DNA was extracted from whole peripheral blood by salting-out, and aliquots of two micrograms were treated according to a previously established protocol. The global levels of 5-mC were measured by high-performance liquid chromatography (280 nm, 20 degrees). There was no significant difference in mean 5-mC global levels between cases (3.556 ± 0.213) and controls (3.537 ± 0.478) ($p=0.629$). The study is ongoing in order to allow for a higher statistical power to either confirm the lack of an association or modify these preliminary findings in order to clarify a possible role of methylation in AUD.

GH 22

FRECUENCIA DE PORTADORES DE ENFERMEDADES RECESIVAS EN UN PROGRAMA DE OVODONACIÓN

Fabbro M.¹, S. Menazzi¹, M. Bilinski¹, D. Lorenzi¹, M. Galain¹, A. Quintero Retamar², P. De Carvalho², N. Ortiz Maffei², R. Anría², G. Fiszbajn², S. Papier^{1,2}, C. Fernández¹. ¹Laboratorio Novagen, Argentina; ²Centro de Estudios en Genética y Reproducción, CEGyR, Argentina.
cecilia.fernandez@novagen.com.ar

En la reproducción asistida el uso de los paneles genómicos ha permitido conocer el perfil genético de las donantes de ovocitos para múltiples enfermedades recesivas. Existen diferentes paneles que varían en la metodología, en los genes y variantes que estudian. La frecuencia de portadores de la mayoría de las enfermedades genéticas no ha sido determinada en Argentina y se utiliza la prevalencia internacional como referencia. Los objetivos fueron comparar los resultados de los paneles utilizados en nuestro programa de ovodonación y presentar las frecuencias de portadores en las donantes. Se estudiaron 582 donantes mediante 3 paneles. 412 se estudiaron con el Panel A (genotipificación de 2690 variantes por array de SNPs), 126 con el Panel B (genotipificación de 7400 variantes por NGS) y 44 con el Panel C (secuenciación de la región codificante por NGS de 484 genes). Con el Panel A, 38,8% resultaron portadoras de 60 enfermedades, con el B, 61,1% de 47 enfermedades y con el C, el 81,8%, de 49 enfermedades. Aunque las patologías más frecuentes difieren entre los paneles, Fibrosis quística, Atrofia Muscular Espinal asociada a *SMN1*, Sordera no sindrómica asociada a *GJB2* y Fiebre mediterránea familiar estuvieron dentro de las patologías más frecuentes en los 3 paneles. Se compararon tres paneles genéticos, cada uno con diferentes enfoques metodológicos. El panel C detectó la tasa más alta de portadores. Proponemos que las frecuencias estimadas en las donantes sanas de ovocitos serían una herramienta útil como aproximación de las frecuencias de portadores en nuestra población.

ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES DE RECEPTORES DE ESTRÓGENOS CON FRACTURA DE CADERA POR FRAGILIDAD, EN MUJERES MEXICANAS

Palma Cordero G.Y^{1,2}, M.D. García Rojas^{1,3} (*ex aequo*), C. Martínez Ramírez³, V. Ponce De León Suárez¹, R. Velázquez Cruz⁴, B. Barredo Prieto¹, M. Valdés Flores¹, L. Casas Avila¹. ¹Instituto Nacional de Rehabilitación, México; ²Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, México; ³Facultad de Nutrición, Universidad Autónoma del Estado de Morelos, México; ⁴Instituto Nacional de Medicina Genómica, México. lcasasa@gmail.com

Un gran número de polimorfismos en genes involucrados en el metabolismo óseo se han estudiado con respecto al riesgo de osteoporosis y fracturas en algunas poblaciones europeas y asiáticas, con resultados contradictorios. El objetivo del trabajo fue determinar la asociación de 12 polimorfismos en los genes de Receptores de Estrógenos: rs2234693 (C/T), rs2228480 (A/G), rs9340799 (A/G), rs9371557 (A/G), rs9479055 (A/C), rs3020331 (C/T), rs851982 (C/T), rs3020404 (A/G), rs1999805 (A/G), rs1801132 (C/G), rs4986938 (C/T) y rs1256031 (A/G) con fractura de cadera, en mujeres mexicanas. De 541 muestras obtenidas, se seleccionaron 341 (199 controles y 142 casos de fractura). El DNA se obtuvo de sangre total. La genotipificación se realizó por PCR en tiempo real con sondas TaqMan. Se compararon frecuencias alélicas y genotípicas. El riesgo se estimó calculando la razón de momios (OR, IC de 95%). Una $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativa. La edad promedio fue $70,79 \pm 8,04$ años en casos y $57,83 \pm 8,16$ en controles; el índice de masa corporal fue de $25,87 \pm 4,49$ y $28,76 \pm 4,05$ respectivamente. Los genotipos CT-TT del rs3020331, se asociaron con riesgo bajo de fractura de cadera (OR=0,52 [0,28-0,97], $p=0,038$). De los haplotipos formados por los SNPs en equilibrio de Hardy-Weinberg (rs2228480, rs9371557, rs9479055, rs3020331, rs851982, rs3020404, rs1999805, rs1801132, rs1256031), 5 se asociaron con protección; el más frecuente fue GAACTAACG (OR=0,01 [0,00-0,40], $p=0,014$). Los polimorfismos de receptores de estrógenos pueden ser marcadores de riesgo de fractura en mujeres mexicanas.

PESQUISA DE SÍNDROME DE LYNCH EN MENDOZA MEDIANTE EL ANÁLISIS DE INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES Y MLPA SENSIBLE A METILACIÓN

Ramírez J.M.¹, J.B. Cejas², C.A. Moreta², M. Rogel¹, S.B. Furfuro². ¹Hospital Central de Mendoza, Servicio de Oncología, Argentina; ²Laboratorio de Análisis de ADN, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Argentino. sfurfuro@hotmail.com

El Síndrome de Lynch (SL) es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por fallas en el sistema de reparación del ADN. Esto se traduce en acumulación de mutaciones y cambios en la longitud de microsatélites o Inestabilidad de Microsatélites (MSI). Los pacientes tienen riesgo elevado de padecer cáncer colorrectal (CCR), de endometrio (CE), de estómago, de ovario, de páncreas, de cerebro, de tracto urinario y de ovario. El objetivo fue evaluar las características moleculares de pacientes afectados de CCR o endometrio con sospecha clínica de Síndrome de Lynch. Se incluyeron 61 pacientes con CCR y 5 con CE. Se analizaron con MSI y MS-MLPA para proteínas de reparación del ADN en los pacientes con MSI-High (MSI-H). En 14 pacientes con CCR (23%) y en 2 pacientes con CE se encontró MSI-H. En 6/9 (70%) pacientes con CCR y MSI-H la inmunohistoquímica (IHQ) del tumor estaba alterada. En 22/22 pacientes con microsatélites estables, la IHQ fue normal. Mediante MS-MLPA se detectó una duplicación heterocigota en el gen PMS2 en un paciente con CCR y MSI-H. Los análisis permitieron descartar SL en 50 pacientes, observando concordancia entre IHQ y MSI. En los casos con MSI-H, ambas técnicas demostraron ser complementarias. El hallazgo de MSI-H en pacientes con CE abre nuevas perspectivas para el *screening* de SL en el área ginecológica. Este trabajo es la base para el desarrollo del *screening* de SL en Mendoza y permitirá obtener información acerca de su prevalencia y mejorar el asesoramiento genético del grupo familiar.

GH 25

EFFECTO DE LA EXPOSICIÓN SOLAR SOBRE FENOTIPOS DE INTERÉS EPIDEMIOLÓGICO EN INDIVIDUOS DE ORIGEN EUROPEO: UN ESTUDIO DE ALEATORIZACIÓN MENDELIANA

Bonilla C.¹. ¹Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Brasil. cxbonilla@usp.br

Los efectos de la luz solar sobre la producción de vitamina D y el cáncer de piel son ampliamente conocidos. Sin embargo, su relación con otras enfermedades y fenotipos no es clara. El objetivo de este estudio fue investigar la asociación de la exposición al sol con enfermedades complejas y sus factores de riesgo, utilizando predicciones de rasgos pigmentarios como variables instrumentales. Se emplearon 41 SNPs en genes de pigmentación para calcular la probabilidad individual de poseer 14 características pigmentarias, utilizando el programa HIrisPlex-S, en participantes del estudio de cohorte “Avon Longitudinal Study of Parents and Children” (ALSPAC) del Reino Unido. Se analizaron modelos de regresión lineal y logística, ajustados por sexo, edad y estructura poblacional, para evaluar la asociación entre estas probabilidades y los fenotipos de interés. Las probabilidades obtenidas con HIrisPlex-S presentaron una fuerte asociación con variables pigmentarias y de exposición al sol, así como con niveles de vitamina D en sangre. También se detectaron asociaciones con edad de menarca, uso de anticonceptivos orales, consumo de alcohol, depresión y trastorno bipolar. El uso de predicciones fenotípicas basadas en el análisis de polimorfismos genéticos como variables instrumentales en estudios epidemiológicos resulta útil para evitar sesgos. Este estudio describe la potencial influencia de la radiación solar sobre enfermedades comunes, que, de confirmarse, podría llevar a la implementación de estrategias de prevención.

GH 26

UNA APROXIMACIÓN A LA IDENTIFICACIÓN DE GENES MODIFICADORES DE FENOTIPO EN EL SÍNDROME DE MARFAN

Jiménez Bejarano Y., J.F. Calderón². ¹Doctorado en Ciencias e Innovación en Medicina, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Chile; ²Centro de Genética y Genómica, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Chile. yjimenezb@udd.cl

El Síndrome de Marfan (MFS) es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen de la fibrilina 1 (FBN1). Las características clínicas incluyen sobre-crecimiento de huesos largos, dislocación del cristalino y dilatación/disección de la arteria aorta, siendo esta última, la principal causa de muerte en estos pacientes. Existe una significativa variación en la edad de presentación y gravedad de los distintos síntomas, incluso entre individuos con la misma mutación. Nuestra hipótesis es que el efecto producido por las mutaciones causantes en pacientes con MFS es modificado por variantes en otros loci que alteran la gravedad del fenotipo clínico. Nuestro objetivo es identificar variantes modificadoras de fenotipo en una familia con MFS. Para esto se identificaron los casos de la familia con fenotipos cardiovasculares extremos en cuanto a edad de presentación de primera manifestación cardiovascular y/o accidente relacionado con la aorta. A los pacientes seleccionados (2 leves y 2 severos) y un familiar sin la enfermedad, se les realizó secuenciación de exoma completo. Dado que nuestro interés es identificar variantes que puedan estar segregando con un curso clínico en particular (leve o severo) realizamos un análisis de ligamiento utilizando el *software* VAAST. La identificación de estas variantes está dada principalmente por su función bioquímica. Nuestros resultados mostraron un número de variantes que segregan con el fenotipo leve de MFS que estamos analizando en este momento.

GWAS IN DIFFERENT MOUSE STRAINS REVEALS POTENTIAL THERAPEUTIC TARGETS FOR DISEASES WITH LYSOSOMAL DYSFUNCTION

Durán A.¹, D. Priestman², B. Rebolledo-Jaramillo¹, S. Zanlungo³, F.M. Platt², A.D. Klein¹. ¹Universidad del Desarrollo, Chile; ²University of Oxford, United Kingdom; ³Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile.
andresklein@udd.cl

The lysosome is the main degradation and recycling center of the cell. Loss of function variants in lysosomal genes lead to diseases called Lysosomal Storage Disorders (LSD), characterized by intracellular buildup of partially degraded material. Brain, liver, and other organs are usually affected. It has been established that lysosomal dysfunction play a central role in Parkinson's disease pathogenesis. Therapeutic strategies for LSDs include gene therapy, enzyme replacement therapy, cell transplant, and use of small molecules such as chaperons. Most of these approaches present technological challenges, especially for treating the brain, in addition to the huge economical costs; therefore, the design of novel therapies is required. We have measured the hepatic levels of 12 lysosomal enzymes across a panel of 27 inbred mouse strains which their genomes are known. Striking differences are observed among the strains only based on genetic backgrounds. We performed GWAS analysis using enzyme levels as a trait for QTL mapping. For most enzymes, GWAS has revealed putative modifier genes. We are prioritizing genes for validation. Since the liver transcriptome of these strains are known, we have been searching for significant associations between the identified genes and lysosomal activities. In addition we are prioritizing genes for which FDA-approved drugs exist. In the future we will validate the potential therapeutic role of these genes/drugs using cells derived from LSD and Parkinson's patients. Our work may lead to the design of novel therapies for these devastating diseases.

DESCRIPCIÓN DE DOS HERMANOS QUE PRESENTAN UN CROMOSOMA DESBALANCEADO DERIVADO DE UNA TRANSLOCACIÓN PATERNA

Saitta M.L.¹, M.J. Guillamondegui², S. Pavón², A. Urios¹, M. Castellanos¹. ¹Unidad de Citogenética, Hospital Central, Mendoza, Argentina; ²Sección de Genética, Hospital Pediátrico Humberto Notti, Mendoza, Argentina.
letisaitta_15@hotmail.com

El objetivo es describir los hallazgos citogenéticos y clínicos de dos hermanos que heredaron un cromosoma der(13)t(5;13)(p14;q33) paterno. Se presenta al cuarto hijo de una pareja joven. Tiene un hermano gemelar no idéntico sano. Nacido con retardo de crecimiento intrauterino, hipotonía, manos con pliegues anómalos, pies con pliegue longitudinal profundo, genitales hipoplásicos con criptorquidia derecha. El quinto hijo de la pareja presenta nariz prominente, manos con hipoplasia tenar y pulgares de implantación distal, dedos largos, pies con ортеjos largos y superpuestos. Ambos hermanos comparten los siguientes rasgos: microcefalia, hendiduras palpebrales muy inclinadas hacia arriba, estrabismo, pabellones auriculares displásicos, retraso madurativo y epilepsia. El análisis de cariotipo con técnica de bandeado G reveló que los dos hermanos son portadores de un cromosoma derivado de una translocación balanceada: der(13)t(5;13)(p14;q33). Se analizó a los padres y la madre presentó cariotipo 46,XX mientras que en el padre se observó t(5;13)(p14;q33). A partir del estudio citogenético familiar se determina el diagnóstico de ambos hermanos, el cual consiste en una trisomía parcial del brazo corto del cromosoma 5 y una monosomía parcial del brazo largo del cromosoma 13. Se identifica al padre como portador sano y se asesora sobre el riesgo de transmisión a su descendencia. Respecto al fenotipo de los afectados, se encuentra concordancia con la trisomía parcial 5p y monosomía parcial 13q descrita en la bibliografía.

GH 29

INVESTIGATING THE ROLE OF EGF-CFC GENE FAMILY IN RECURRENT PREGNANCY LOSSES

Bremm J.M.¹, M. Michels¹, T.W. Kowalski¹, F.G. Gomes¹, L.R. Fraga¹, M.T.V. Sanseverino². ¹Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil; ²Pontificia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Brazil. msanseverino@hcpa.edu.br

Recurrent pregnancy losses are the most common reproductive failure, reaching 1-5% of women throughout their lives, and having unknown etiology in 50% of the cases. The EGF-CFC gene family is composed by *TDGF1* and *CFC1*, two developmental genes that are fundamental for angiogenesis and establishment of body axes. The aim of this study was to evaluate the role of these genes in RPL. To do so, we used multiple *in silico* approaches of functional prediction and systems biology, a molecular analysis carried out in a case-control study and an expression analysis using secondary data provided by Gene Omnibus Expression (GEO). Analysis of network, ontology and literature review pointed to a strong connection between this gene family and cellular responses already directly or indirectly related to RPL like as TGF- β , c-Src/MAPK/AKT, Notch, TNF α , IFN γ , IL-6, HIF1- α signaling pathways. Expression analysis showed that there is a decrease in *TDGF1* expression in the endometrium ($p=0.049$) and *CFC1* expression in placenta ($p=0.015$) of women who suffered RPL, showing a possible influence of the EGF-CFC family on RPL. A pathogenicity score developed for this gene family showed that the rs3806702 variant in the *TDGF1* gene and the rs201431919 variant in the *CFC1* gene are the ones with the greatest deleterious effect for RPL. Although the precise molecular mechanisms are still unknown, there are several evidences that point to the involvement of the EGF-CFC family in RPL, and further studies on this gene family are needed to elucidate the precise mechanisms that influence the pathogenicity of RPL.

GH 30

EVALUACIÓN CLÍNICO-MOLECULAR EN PACIENTES CON SÍNDROME DE RETT: PERFIL FENOTÍPICO CONFORME AL ESPECTRO DE MUTACIONES MECP2

Westermeier G.¹, P. Krall¹, C. Navia², M. Barria¹. ¹Universidad Austral de Chile; ²Centro de Estudios Científicos, Valdivia, Chile. gabriela.westermeier@gmail.com

El síndrome de Rett (RTT), es un trastorno neurológico grave del desarrollo asociado al cromosoma X caracterizado por la detención en la consecución de hitos psicomotores y la pérdida de aquellos ya adquiridos. El gen *MECP2*, que codifica para la proteína de unión a metil CpG2, *MECP2*, es responsable del 80% de casos RTT típico y 20% de los atípicos. El objetivo de este trabajo fue establecer un perfil fenotípico de pacientes con RTT conforme al espectro de mutaciones en el gen *MECP2*. Se efectuó un estudio descriptivo tipo reporte de casos con una cohorte de 10 pacientes de sexo femenino, 5 de ellas presentaron mutación en el gen. Mediante amplificación de los 4 exones de *MECP2*, utilizando el método de secuenciación se obtuvieron mutaciones T158M, R306C, R106W y P152R siendo éstas la primera, quinta, octava y décima más comunes según RettBase. Presentaron perfiles fenotípicos concordantes con las reportadas en la evidencia, obteniendo gravedad clínica leve en T158M y R3066, moderado a severo en R106W y P152R. Sobre el análisis de comparación de puntajes entre niñas con mutación y aquellas sin mutación, hubo una tendencia, aunque no significativa en relación al puntaje de severidad y presencia de mutación en *MECP2*. Dadas las características fenotípicas que sugieren fuertemente una base genética en pacientes sin mutación, consideraremos el uso de estrategias complementarias (MLPA, NGS) y adaptar la técnica de amplificación de DNA. Afirmamos la necesidad de realizar evaluaciones clínico-moleculares a nivel nacional para otorgar consejos terapéuticos a familia y equipo profesional.

GENETIC VARIANT PROFILE OF NON-SYNDROMIC HEARING LOSS IN A PERUVIAN POPULATION

Figueroa Ildelfonso E.^{1,2}, G. Bademci^{2,3}, F. Rajabli², M. Cornejo Olivias^{1,4}, R.D. Chacón Villanueva^{1,5}, R. Badillo Carrillo⁶, M. Inca Martínez^{1,7}, K. Milla Neyra¹, C. Sineni², M. Tekin^{2,3}. ¹Neurogenetics Research Center, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú; ²John P. Hussman Institute for Human Genomics, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, USA; ³Dr. John T. Macdonald Foundation Department of Human Genetics, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, USA; ⁴Center for Global Health, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú; ⁵Inter-units Program in Biotechnology, Institute of Biomedical Sciences, University of São Paulo, Brazil; ⁶Centro de Investigaciones Básicas en el Área Otoneurológica, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú; ⁷Lerner Research Institute, Genomic Medicine, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland, OH, USA.
e.figueroa.ildelfonso@gmail.com

Hearing loss (HL) is a sensory disorder affecting over 5% of the global population. The etiological causes include congenital and acquired factors; the main cause in over 50% of congenital HL is genetic. Pathogenic variants in the *GJB2* gene are a major cause of congenital non-syndromic hearing loss (NSHL), and their distribution is heterogeneous between countries. In Perú, 1.8% of the population declare having hearing loss, 11% of them are congenital. There is no data regarding the genetics of HL in Peruvians. In this study, we describe the genetic variants profile in a Peruvian sample of cases with NSHL. We performed Sanger sequencing of both exons of *GJB2* in 133 probands. Seven probands with negative results for *GJB2* underwent whole genome sequencing. In addition, we performed haplotype analysis for the most frequent pathogenic variant, c.427C>T. We identified 14 different causative variants in our sample. The c.427C>T variant was present in 20 probands with NSHL, this variant is the most common pathogenic variant in our sample. Haplotype analysis of the c.427C>T variant revealed the presence of an Amerindian haplotype in 79% of positive cases and the European haplotype in the 21% of cases. In addition, we report three novel putative variants in *MYO15A* in two probands who underwent WGS. The complex profile for pathogenic variants in this sample might be a consequence of the admixture in the Peruvian population. The haplotype analysis suggests different origins for HL in the Peruvian population.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-MOLECULARES DE LA SCA3 EN UNA MUESTRA DE POBLACIÓN PERUANA

Solis-Ponce L.¹, K. Milla-Neyra¹, D. Veliz-Otani¹, E. Figueroa-Ildelfonso¹, O. Ortega-Dávila¹, M. Inca-Martínez^{1,2}, H. Sarapura-Castro¹, V. Marca-Ysabel¹, M. Saraiva-Pereira³, L. Jardim³, P. Mazzetti-Soler¹, M. Cornejo-Olivas¹. ¹Centro de Investigación Básica en Neurogenética, Lima, Perú; ²Cleveland Clinic, Ohio, EEUU; ³Serviço de Genética Médica Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.
lesly.solis.p@gmail.com

La SCA3 es una enfermedad neurodegenerativa de herencia dominante asociada a una mutación en el microsatélite CAG del gen *ATXN3*. La frecuencia de la SCA3 varía según la región geográfica; sin embargo, a nivel mundial es la más frecuente. En Latinoamérica, además de Brasil, México y Cuba, existe limitada información relacionada a la SCA3. Los objetivos fueron a) Describir las características clínico-moleculares de casos SCA3 en población peruana; b) Estimar una frecuencia relativa de SCA3 en una muestra de población peruana. Se utilizó PCR convencional para discriminar entre alelos normales y alelos patológicos. TP-PCR para confirmar o descartar homocigosis. Los resultados se visualizaron en geles de poliacrilamida no denaturante por tinción argéntica. Con la metodología descrita se identificaron 6 casos de SCA3 en 161 muestras de ADN perteneciente a individuos con sospecha clínica de ataxias hereditarias. Los rangos alélicos varían desde 13 a 74 repeticiones CAG siendo el alelo 23 el más frecuente (68,3%). Sólo 5 casos tuvieron datos clínicos completos. La media de la edad de inicio fue de 46,8 años [35-60]. Todos los pacientes presentaron Nistagmo. Ninguno de los pacientes presentó Parkinsonismo. El 80% de los casos presentaron movimientos oculares sacádicos lentos y el 60% presentó Piramidalismo. Esta es la primera descripción clínico-molecular de SCA3 en población peruana. La SCA3 es la 3era ataxia dominante más frecuente en el Perú, después de la SCA10 y la SCA2.

GH 33

ESTUDIO DEL POLIMORFISMO RS12107982 DEL TGFBR2 Y LA SUSCEPTIBILIDAD A DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN LA POBLACIÓN DE SAN LUIS

Pignataro V.¹, A. Orozco Reina¹, R. Brovarone², G. Martín², M.J. Gómez Barroso², J. Videla², M.C. DellaVedova¹, S.E. Siewert¹, M.E. Vásquez Gomez¹. ¹Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, Bioquímica y Farmacia, Universidad Nacional de San Luis, Argentina; ²Hospital San Luis, Argentina. eridnere@gmail.com

La Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) es un desorden metabólico complejo causado por la interacción entre factores genéticos, ambientales y de comportamiento. TGF- β juega un papel crucial en el desarrollo y función de las células β pancreáticas, y en la regulación de la gluconeogénesis hepática. Los niveles de TGF- β usualmente se encuentran aumentados en el plasma de pacientes con DMT2. Aproximaciones bioinformáticas indican que la vía del TGF- β es significativa para la progresión de la DMT2. A su vez, se ha propuesto a esta vía como una posible conexión entre el genotipo y fenotipo asociados a este desorden. El objetivo de esta investigación fue estudiar si el polimorfismo rs12107982 (C/A) ubicado en el promotor del Receptor II del TGF- β (TGFBR2) está asociado a la susceptibilidad de padecer DMT2 en una población de pacientes residentes en San Luis, Argentina. En el estudio participaron 110 individuos separados en pacientes diagnosticados con DMT2 y controles sanos. El ADN fue extraído de sangre periférica y genotipificado para el polimorfismo rs12107982 utilizando la técnica Tetra Primers ARMS-PCR desarrollada previamente en nuestro laboratorio. La distribución y las frecuencias relativas de los genotipos posibles de este polimorfismo no fueron significativas entre los grupos diabético y control, ni presentaron relación con la dislipidemia. Como conclusión, el polimorfismo estudiado no mostró asociación con los parámetros de interés ni con la DMT2.

GH 34

ESTUDIO DEL IMPACTO DEL AMBIENTE TISULAR ENVEJECIDO EN LÍNEAS CELULARES KNOCK-OUT DEL MECANO-RECEPTOR ENDO180

Chiale C.¹, L. Pastro¹, L. Sauer², M. Rodríguez-Teja¹. ¹Facultad de Medicina; ²Brandenburg University of Technology Cottbus Senftenberg, Alemania. clauchiale@gmail.com

El cáncer de próstata es una enfermedad de distribución mundial, presentando alta incidencia en hombres mayores de 65 años. Se ha visto que la pérdida de la elasticidad del tejido prostático se debe a la acumulación de productos finales de glicación avanzada (AGEs) en la membrana basal que rodea los acinos prostáticos glandulares durante el envejecimiento del individuo. En este trabajo estudiamos cómo la rigidez de la matriz extracelular (MEC) contribuye al comienzo de la transformación maligna en el cáncer de próstata, empleando cultivos 3D de acinos prostáticos glandulares sobre MEC nativas o ricas en AGEs. El incremento de la rigidez de la MEC aumenta las fuerzas tensionales que la misma ejerce sobre la célula epitelial y desencadena un cambio en el fenotipo celular, aumentando su capacidad migratoria. Estas fuerzas son transmitidas desde la MEC rica en AGEs al ambiente intracelular por mecano-receptores situados en la superficie de la célula epitelial prostática. Empleando el sistema CRISPR/Cas9 generamos una línea celular prostática *knock-out* para el mecano-receptor Endo180 y su línea control. Ambas líneas fueron utilizadas para generar cultivos 3D de acinos prostáticos sobre MEC nativas o ricas en AGEs. El análisis mediante RNASeq de los transcriptomas (MEC nativa o rígida y presencia o ausencia de Endo180) nos permitió identificar genes de expresión diferencial entre las distintas condiciones, y las vías de señalización implicadas en establecer el diálogo entre la MEC y la célula epitelial protática.

INFERFERÓN LAMBDA 4 (INFL4) Y RESISTENCIA A LA INFECCIÓN POR VIH-1

Jaimes-Bernal C.P.^{1,2} N. Rallón^{3,4}, J.M. Benito^{3,4}, O. Mohamed⁵, M.A. Gómez-Vidal⁵, F.J. Márquez², B. Sánchez-Arcas², M. Trujillo⁶, J.L. Royo⁷, I. Saulle⁸, M. Biasin⁸, A. Rivero-Juárez⁹, A. Caruz².
¹ Universidad de Boyacá, Tunja, Colombia; ² Departamento de Biología Experimental, Universidad de Jaén, España; ³ Instituto de Investigación Sanitaria-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España; ⁴ Hospital Universitario Rey Juan Carlos, Móstoles, Madrid, España; ⁵ Complejo Hospitalario de Jaén, España; ⁶ Centro Transfusional de Sangre, Jaén, España; ⁷ Departamento de Bioquímica, Biología Molecular e Inmunología, Universidad de Málaga, España; ⁸ Universidad de Milán, Italia; ⁹ Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.
 cpjaimes@uniboyaca.edu.co

El estudio de varias poblaciones independientes de individuos expuestos al VIH-1 seronegativos (ENIS) así como VIH-1 positivos ha conducido a resultados contradictorios en relación al papel del polimorfismo rs368234815 ($\Delta G/TT$) de *INFL4* (un interferón con actividad antiviral) en la susceptibilidad a la infección. Estudios previos han demostrado la asociación de este polimorfismo con la curación espontánea y la respuesta al tratamiento con interferón alfa en la infección por el VHC. El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre el polimorfismo funcional del *INFL4* (ΔG) y la resistencia innata al VIH-1 en 228 individuos VIH-1 positivos y 136 expuestos no infectados (ENIS) provenientes de España e Italia y 211 donantes sanos. Estos individuos fueron genotipados para los polimorfismos $\Delta 32$ de *CCR5* y rs368234815 ($\Delta G/TT$) del *INFL4* por medio de qPCR-HRM y Taqman, respectivamente. Se halló una diferencia estadísticamente significativa en la distribución de los genotipos al comparar individuos VIH-1 positivos y ENIS. Mostrando una mayor susceptibilidad a la infección por el VIH-1 transmitido por vía sexual por la presencia del alelo ΔG de *INFL4* (OR 2,1; 95% IC, 1,2-3,6; $p=0,004$). El alelo de resistencia a la infección (TT) genera una mutación *knock-out* que conduce a la ausencia de la proteína *INFL4*. En conclusión, paradójicamente, la expresión de *INFL4* está asociada a una mayor susceptibilidad a la infección por VIH-1.

MITONUCLEAR DISCORDANCE IN 22Q11 DELETION SYNDROME ADMIXED PATIENTS

Rebolledo B,¹ G. Encina¹, G. Repetto¹. ¹Centro de Genética y Genómica, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Chile.
 brebolledo@udd.cl

Chr22q11.2 deletion syndrome (22q11DS) has an incidence of 1/4000 and it accounts for ~2% of congenital heart disease (CHD) cases. Most patients share the same deletion, but show large clinical variation. There are 6 nuclear-encoded mitochondrial (mt) genes within the deletion. Mitochondria have their own genome (mtDNA) containing only 37 genes. The remaining mt genes are nuclear-encoded, prompting the cell to coordinate both genomes. Differences in the genetic background for the mtDNA and nuclear genes (mitonuclear discordance, MND), obtained from crossing model organisms, have been shown to impact mt function. However, whether these incompatibilities naturally exist and contribute to phenotypic variation in humans is currently unknown. Admixed *latinos* present a great opportunity to study MND, since the mtDNA is predominantly of Native American (NAT) origin, and their nuclear genome reflects a gradient of NAT, European (EUR) and African (AFR) components. We are interested in the genetic determinants of CHD in 22q11DS patients, so we evaluated the contribution of MND to the cardiac phenotype. We compared 145 22q11DS patients genotyped with the Affymetrix SNP 6.0 platform: 81 cases of CHD and 64 controls. We calculated the mtDNA haplogroup and the NAT, EUR, and AFR ancestry of each patient. We defined MND as the proportion of the nuclear ancestry not represented by the mtDNA ancestry. We found no statistical evidence to relate NAT haplogroups or MND to CHD in our cohort. We concluded that CHD might not be related to mitochondrial genomic variation in 22q11DS admixed Chileans.

GH 37

MICROSATÉLITES DE IDENTIFICACIÓN HUMANA: UN COMPLEMENTO AL DIAGNÓSTICO DE PATOLOGÍAS ASOCIADAS A DEFECTOS CROMOSÓMICOS

Cejas J.B.¹, M.I. Echeverría², C. Martínez Taibo³, S.B. Furfuro¹.

¹Laboratorio de Análisis de ADN, Facultad de Ciencias Médicas, UNCuyo, Argentina; ²Instituto de Genética, Facultad de Ciencias Médicas, UNCuyo, Argentina; ³Laboratorio de Genética Médica, Instituto Médico de Alta Complejidad (IMAC), Salta, Argentina. jimecejas@hotmail.com

Los microsatélites o STR (*Short tandem repeats*) autosómicos y de cromosoma X e Y son utilizados en laboratorios forenses para identificación humana. La presencia de patologías debidas a mutaciones, deleciones o inserciones, podrían afectar a los STR ubicados en la zona alterada del ADN. El objetivo es implementar el uso de marcadores STR de identificación humana como estudios complementarios a los métodos de diagnóstico empleados en patologías asociadas a aberraciones cromosómicas. CASO 1: Varón de 32 años con azoospermia. Cariotipo: ausencia de cromosoma Y y presencia de un cromosoma marcador pequeño. FISH: presencia de señal del gen SRY y AZFa en el cromosoma marcador. Estudio de microdeleciones del cromosoma Y: Delección de las regiones AZFbc. Microsatélites del cromosoma Y AmpFLSTR Y Filer: Delección desde DYS390 a DYS448. Cariotipo definitivo: 46,X,del(Y)(q11.2->qter). CASO 2: Niña de 2 años. Fenotipo compatible con Síndrome de Turner. Cromatina sexual: Negativa. Cariotipo: cromosoma X único y presencia de un cromosoma pequeño. Evaluación de número de copias de genes en cromosoma X- MLPA P106 MRX: Doble dosis de las sondas HUWE1 ubicadas en Xp11.22. Microsatélites del cromosoma X con Argus X12 (Qiagen): detección de un haplotipo único. Cariotipo definitivo: 46,X,der(X)del(X)(p11.23àpter)del(X)(q11àqter). Si bien los STRs son empleados en pruebas forenses, a partir de los datos presentados queda reflejado que en ciertas aberraciones cromosómicas se podría recurrir a esta metodología como recurso diagnóstico complementario, apoyando y validando a los estudios convencionales.

GH 38

ALTERACIÓN EPIGENÉTICA CAUSADA POR UN ELEMENTO DE LA GEOQUÍMICA AMBIENTAL Y HERENCIA TRANSGENERACIONAL

Ratti S.¹, O. Sacchi², E. Álvarez¹. ¹Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina; ²IMBECU-CRICYT-CONICET, Mendoza, Argentina. silratti@gmail.com

En trabajos anteriores hemos mostrado cambios en la expresión fenotípica del gen HSR asociado a desmetilación del genoma en niños de una zona geográfica de la provincia de La Rioja con abundancia de yacimientos mineros. Se exploró la hipótesis de que un elemento de la geoquímica ambiental pudiera explicar estos cambios regionalizados. Se realizó un modelo experimental en ratas en donde se pudieron extrapolar razonablemente los cambios fenotípicos asociados al gen HSR y la desmetilación en el genoma del hipocampo del cerebro de las ratas tratadas con telurito de sodio, uno de los elementos encontrados anormalmente elevado en la zona estudiada de La Rioja en dosis muy por debajo de las tóxicas para ratas y humanos. En ambos estudios se verificó que el telurio provoca desmetilación global del ADN. Para iniciar la verificación de la herencia transgeneracional epigenética hemos tratado a los animales hembras preñadas (F₀) cuyos hijos (F₁) estuvieron expuestos al telurio en el agua de beber durante la gestación, lactancia y el estadio prepuberal. Estos animales tratados reprodujeron las alteraciones conductuales observadas en los trabajos anteriores. La segunda generación (F₂) no recibió el tratamiento con Te. Sin embargo, las pruebas conductuales mostraron idénticas alteraciones comportamentales a las encontradas en sus padres. Hasta el momento podemos postular que estas alteraciones podrían corresponderse con la persistencia de una alteración en la regulación epigenética heredada transgeneracionalmente.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS MENDELIANAS Y SUS MARCADORES GENÉTICOS EN LA POBLACIÓN DE COSTA RICA

Carrera Mora M.P.¹, P. Morera-Uribe², B. Morera Brenes¹. ¹Universidad Nacional, Costa Rica; ²Universidad de Costa Rica. bmorera2@gmail.com

Algunos rasgos físicos humanos comunes se heredan aparentemente de una forma mendeliana simple. A pesar de ser ejemplos frecuentes en los libros de texto y de tratarse de caracteres de fácil estudio, su distribución en las poblaciones latinoamericanas y en especial en la población costarricense es desconocida. En el presente estudio se analizan las frecuencias fenotípicas, alélicas y las diferencias entre hombres y mujeres respecto a las distribuciones de 35 rasgos físicos normales. A tal efecto, se encuestó una muestra de 500 estudiantes del Valle Central de Costa Rica. Un total de 31 de estas características son polimórficas en dicha población. Además, se obtuvo datos genómicos de cincuenta costarricenses, caracterizados a través de las compañías Ancestry.com, 23andMe, MyHeritage y FTDNA, los cuales caracterizaron las variantes SNPs a lo largo de los cromosomas autosómicos y del X. La población costarricense es diferente a otras en las pocas características en las que es posible hacer comparaciones con otros trabajos. Todos los marcadores genéticos estudiados mostraron ser polimórficos en esta población. Se discute la importancia de estos resultados como base para la comprensión de la variabilidad humana normal y para la producción de guías didácticas.

DETECCIÓN DE LAS VARIANTES EN EL FACTOR V (LEIDEN) Y FACTOR II EN LA POBLACIÓN GUATEMALTECA CON TROMBOSIS VENOSA

Carranza C.¹, C. Osorio¹, M. Herrera¹, M. Guerra¹, N. Escobar¹, N. Marroquín¹, V. Alvarado¹, V. Zamora¹, L. Rosales¹, C. Rangel¹, J. Rozas-Bostrán¹. ¹Instituto de investigación en Genética Humana y Enfermedades Metabólicas, INVEGEM, Guatemala, Guatemala. ccarranza@invegem.org

La trombosis venosa (TV) es una condición multifactorial causada por factores genéticos y ambientales. Se produce cuando se presenta daño en la pared de las venas, un flujo de sangre lento y un incremento en la coagulabilidad. Esto ocurre en venas mesentéricas, profundas de extremidades y del cerebro. Las complicaciones principales son isquemia cerebral, embolia pulmonar y trombos en extremidades. Las causas genéticas conocidas corresponden al 50% de los casos de TV, las variantes genéticas más comunes tienen herencia dominante y su frecuencia varía según la población estudiada. Estas son: La variante G1691A en el factor de coagulación V de Leiden y la G20210A en el gen del factor de coagulación II (protrombina). En Guatemala se desconocía la prevalencia de TV asociada a la variante del factor V de Leiden y la variante G20210A del factor II. El presente estudio, tuvo como objetivo determinar la frecuencia de ambas variantes genéticas en la población guatemalteca. Se seleccionaron pacientes que habían presentado uno o más de un evento trombotico en su vida, la técnica utilizada para la evaluación de variantes fue una reacción en cadena de la polimerasa alelo específica. Se analizaron un total de 267 pacientes, incluyendo familiares de afectados, de los cuales 224 fueron negativos. Y 43 positivos (16%), los cuales corresponden a 8 familias. La frecuencia alélica encontrada fue de 21/43 casos heterocigotos para la variante G20210A en la protombina, 19/43 casos heterocigotos y uno homocigoto para el factor V de Leiden. Y dos casos positivos para ambas variantes.

GH 41

ASOCIACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS CON RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ANTIPSICÓTICOS EN POBLACIÓN CHILENA CON ESQUIZOFRENIA

Zazueta Hernández A.^{1,2}, C.M. Araneda Tolosa³, T.E. Castillo Varas⁴, R. González Vargas⁵, A. Cavieles Fernández⁶, R. Nieto Rojas⁷, P.F. Baéz Benavides⁸, P.R. Moya Vera^{5,8}, M.L. Bustamante Calderon^{1,7}. ¹Programa de Genética Humana, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile; ²Estudiante del Doctorado en Ciencias e Ingeniería para la Salud, Universidad de Valparaíso, Chile; ³Facultad de Ciencias Agronómicas, Universidad de Chile, Chile; ⁴Programa de Magister en Ciencias Biomédicas Mención Neurociencias, Universidad de Valparaíso, Chile; ⁵Instituto de Fisiología, Facultad de Ciencias, Universidad de Valparaíso, Chile; ⁶Departamento de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Chile; ⁷Clinica Psiquiátrica Universitaria, Universidad de Chile, Chile; ⁸Centro Interdisciplinario de Neurociencias, Universidad de Valparaíso, Chile.
alezazueta28@gmail.com

La esquizofrenia es una enfermedad psiquiátrica grave y crónica que afecta al 1% de la población. La etiología de la esquizofrenia es desconocida, donde los factores genéticos son de suma importancia ya que se presenta una heredabilidad del 80%. La respuesta al tratamiento es heterogénea y algunos genes que se han visto relacionados a la esquizofrenia, son relacionados con las vías de los sistemas glutamatérgico, dopaminérgico, endocannabinoide y oxitocina. El objetivo del estudio es identificar variantes genéticas que lleven a un mejor entendimiento en patogenia y tratamiento. Se reclutaron 65 pacientes con esquizofrenia respondedora y 135 pacientes con esquizofrenia resistente de ambos sexos, ambulatorios u hospitalizados, diagnosticados según DSM IV, utilizando el SCID-I, la clasificación se realizó según la escala BPRS y 81 controles sin patologías psiquiátricas según la entrevista MINI. Los genotipos fueron obtenidos mediante TaqMan®. Se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg y las diferencias genotípicas con prueba de chi-cuadrado, también se construyó un modelo de regresión logística múltiple para cada SNP. Se obtuvo un modelo de cuatro SNPs que resultaron predictores a la respuesta al tratamiento, los cuales sugieren que el portar de los alelos alternativos podría estar asociado a una mejor respuesta al tratamiento de la esquizofrenia.

GH 42

POLIMORFISMOS GENÉTICOS DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA ASOCIADOS A FACTORES DE RIESGO DE LA HIPERTENSIÓN EN UNA POBLACIÓN DE SAN LUIS

Correa M.M.^{1,2}, M.E. Arce², L.B. Fuentes^{1,2}. ¹IMBIO-SL-CONICET; ²FQByF-UNSL, San Luis, Argentina.
mariamilagroscorea@gmail.com

El sistema renina-angiotensina (RAS), principal regulador de la presión arterial (PA), tiene una participación relevante en la patogénesis de la hipertensión (HTA). La asociación entre HTA y polimorfismos ACE (I/D) y AT1 (A1166C) ha sido ampliamente estudiada. El objetivo fue investigar polimorfismos genéticos del RAS asociados a factores de riesgo cardiovascular (FRC) en nuestra región. 397 pacientes se estratificaron según sexo, edad, IMC (índice de masa corporal) y FR. Se aisló y purificó ADN genómico de leucocitos, se identificó polimorfismo ACE I/D por PCR y AT1 A1166C por PCR-RFLP. Las principales características de la población en estudio: edad, IMC, PA, colesterol (CT), LDL, triglicéridos (TG), glucemia (GLU), creatinina (CRE) y ácido úrico (AU) fueron significativamente mayores en hipertensos vs. control (C) ($p < 0,001$). Las frecuencias alélicas y genotípicas de ACE I/D presentan diferencias significativas entre HTA vs. C ($p < 0,01$). FRC asociados: edad ≥ 50 años (OR: 7,45; CI 95%: 4,75-11,68; $P < 0,00001$), IMC ≥ 25 kg/m² (OR: 5,51; CI 95%: 3,36-9,04; $P < 0,00001$), CT (OR: 1,76; CI 95%: 1,17-2,66; $P < 0,008$), LDL (OR: 2,02; CI 95%: 1,31-3,13; $P < 0,001$), TG (OR: 1,89; CI 95%: 1,23-2,92; $P < 0,005$), GLU (OR: 3,77; CI 95%: 1,40-10,11; $P < 0,008$), CRE (OR: 9,15; CI 95%: 2,75-30,40; $P < 0,0001$), AU (OR: 3,02; CI 95%: 1,94-4,70; $P < 0,0001$), genotipo DD (OR: 0,49; CI 95%: 0,31-0,77; $P < 0,002$). Los genotipos DD y AA presentan correlación positiva entre PA y el IMC, CT, LDL, TG y GLU. Los resultados sugieren que polimorfismos del RAS estarían involucrados en la patogénesis de la HTA en nuestra región.