

CONFERENCIAS

CONFERENCES

Conferencia Francisco SAEZ

ESTUDIOS GENÉTICOS Y TERAPIA SITIO DIRIGIDA EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC). ANÁLISIS Y CUANTIFICACIÓN DE LA STEM CELL LEUCÉMICA

Larripa I.!. Laboratorio de Genética Hematológica, Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET-ANM, Buenos Aires, Argentina. irenelarripa@gmail.com

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa clonal caracterizada por la t(9;22) (q34;q11), que genera el gen de fusión BCR::ABL1, el cual se traduce en la oncoproteína P210 con actividad de tirosina kinasa constitutiva. El estudio de esta proteína permitió el desarrollo de los inhibidores de tirosina kinasa (ITKs) de alto impacto terapéutico comenzando la era de las terapias dirigidas a sitios específicos. Estudios recientes aplicando citometría de flujo multiparamétrica (CFM) demostraron que la co-expresión del biomarcador CD26+ en el compartimento celular CD45+/CD34+/CD38- permite discriminar la *stem cell* leucémica (SCL) de la *stem cell* hematopoyética normal. Actualmente la respuesta terapéutica se evalúa mediante el estudio de los transcritos BCR::ABL1 por PCR en tiempo real (qPCR) en escala internacional. Los pacientes que logran una respuesta molecular profunda (RMP) y sostenida pueden interrumpir el tratamiento. Sin embargo, el 50% de los casos presentan recaída molecular, debiendo reanudar el tratamiento. La pérdida de la respuesta molecular (RM) se atribuye a la reaparición de la SCL, la cual podría persistir en un estado quiescente. La evaluación de la respuesta al tratamiento a los tres y seis meses muestra un importante descenso de ambos estudios en los casos con respuesta óptima. Además, observamos, un 20% de casos con RMP con presencia de SCL CD26+ indicando persistencia de un reservorio de células tumorales quiescentes, no replicativas, aún en pacientes con transcritos indetectables. Estos hallazgos abren nuevos desafíos en la investigación de la pérdida de la RM.

Conferencia Ewald A Favret

LA DIVERSIDAD CITOTÍPICA Y REPRODUCTIVA MODELAN LOS ESCENARIOS PARA LA DIVERGENCIA Y ESPECIACIÓN EN *Paspalum*

Honfi A.I.!. Instituto de Biología Subtropical, CONICET-Universidad Nacional de Misiones (UNaM), Nodo Posadas, FCEQYN, UNaM, Misiones, Argentina. ahonfi@gmail.com

En *Paspalum* existen ploidías que varían desde 2x a 16x. El modo reproductivo incluye sexualidad, combinaciones de sexualidad con apomixis, hasta apomixis obligada. Todos los diploides son sexuales y la mayoría de los poliploides son apomícticos facultativos. Los diploides autógamos tienen distribución restringida como la endémica *P. lilloi* Hack, o amplísima como *P. pumilum* Ness. La ploidía es la vía de divergencia más común en el género. El potencial de apomixis en diploides ocurre sin expresión reproductiva, pero con rol en poliploidización $2n+n$. La neopoliploidización inicia en poblaciones diploides como en *P. indecorum* Mez. Al superar la desventaja del citotipo minoritario y alcanzar el establecimiento demográfico, los neopoliploides coexisten con sus progenitores o se distribuyen en parapatría competitiva (*P. intermedium* Munro ex Morong & Britton). Cuando los neopoliploides se dispersan, modelan paisajes de sexualidad y apomixis de diversa magnitud. En los límites intercitotípicos se dirime la coexistencia, mediante hibridación interploide o mediante el *tire* y *afloje* entre factores de la apomixis y estresores que promueven sexualidad. La uniparentalidad modula la dispersión con autogamia en diploides y con apomixis en poliploides. Los biotipos apomícticos persisten como un pivote para la siguiente escalada en la distribución por colonización y/o mediante hibridación B_{III} generando un nuevo nivel de ploidía. Las zonas de hibridación homoploide y heteroploide, intra e inter-específicas, originan focos de diversidad citotípica, con gradientes transitorios de dosis de esterilidad, apomixis y sexualidad.

MICROARNS Y SU PAPEL EN EL CÁNCER

Pezuk J.A.¹. ¹Centro Universitario Anhanguera de São Paulo; São Paulo, Brasil. julia.pezuk@hotmail.com

Los microARNs (miARNs) son pequeñas moléculas de ARN no codificante, de entre 17 y 23 nucleótidos, que desempeñan un papel importante como reguladores génicos postranscripcionales. Actúan principalmente como inhibidores del proceso de traducción génica por medio de la complementariedad de secuencias entre el miARN y su mRNA blanco. Los miARNs son codificados en diversas regiones del ADN de la célula, y pasan por un proceso de maduración que incluye el clivaje de la molécula con la participación de complejos enzimáticos en el núcleo y en el citoplasma. En ese contexto, aquí será discutido el papel de los miARNs en el cáncer. Actualmente existen más de 2.500 miARNs maduros conocidos en humanos y, debido a su pequeño tamaño, existe una gran variedad de blancos para cada miARN. En los últimos años se ha observado un gran número de miARNs con expresión alterada en diferentes tipos de cáncer, y la mayoría se encuentran hipoespresados. Los miARNs han sido explotados como biomarcadores oncológicos para identificación, diagnóstico y pronóstico, siendo usados como moléculas circulantes identificadas en biopsias líquidas. Además, en los últimos años, diversos estudios han explorado la potencialidad de los miARNs como moléculas para terapia dirigida, siendo todavía limitado ese tipo de terapia. Considerando las particularidades de la interacción miARN-mRNA, todavía es necesario entender mejor la potencialidad terapéutica de estas moléculas.

TERAPIA COMBINADA PARA LA ATROFIA MUSCULAR ESPINAL BASADA EN OLIGONUCLEÓTIDOS ANTISENTIDO Y ACETILACIÓN DE HISTONAS

Kornblihtt A.^{1,2}. ¹Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina; ²Instituto de Fisiología, Biología Molecular y Neurociencias (IFIBYNE), UBA-CONICET, Argentina. ark@fbmc.fcen.uba.ar

La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad de la motoneurona causada por mutaciones del gen *SMN1*. El parálogo humano *SMN2*, cuyo exón 7 (E7) es omitido predominantemente del mRNA maduro, no puede compensar la falta de *SMN1*. Nusinersen (también conocido como Spinraza) es un oligonucleótido antisentido (ASO) que regula positivamente la inclusión de E7 al desplazar los factores de *splicing* negativos hnRNPA1/A2 de su sitio de unión en el intrón 7. Recientemente demostramos que, al promover la elongación transcripcional, el inhibidor de histona desacetilasa VPA coopera con Spinraza para promover la inclusión de E7. VPA elimina un obstáculo para la elongación transcripcional creado por el propio ASO, lo que da como resultado una mayor inclusión de E7. La administración combinada del Spinraza y VPA en ratones con AME tuvo una fuerte sinergia en la expresión, el crecimiento, la supervivencia y la función neuromuscular. Una pregunta importante surge de estos resultados: ¿podemos reemplazar el efecto del VPA, que puede afectar la expresión de otros genes, por una estrategia que promueva la acetilación de histonas específicamente en el gen *SMN2*? Para este fin, utilizamos un método mediado por CRISPR/Cas9 en el que la nucleasa Cas9 es catalíticamente inactiva (dead Cas9 o dCas9) y se fusiona al activador transcripcional VP64 que actúa reclutando enzimas acetiladoras de histonas endógenas. Mostraremos evidencia de que el direccionamiento de dCas9-VP64 a distintas regiones del gen *SMN2* potencia el efecto de Spinraza.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL EN GENÉTICA Y GENÓMICA: HERRAMIENTAS PARA LA MEDICINA DE PRECISIÓN

García Ortiz J.E.¹ Centro de Investigación Biomédica de Occidente – IMSS, Guadalajara, México.

jose.garciaor@imss.gob.mx

La inteligencia artificial (IA) está transformando rápidamente el campo de la genética y la genómica, abriendo nuevas posibilidades para el diagnóstico, el pronóstico y la toma de decisiones clínicas en el marco de la medicina de precisión. Esta conferencia explora cómo distintas herramientas basadas en IA están siendo aplicadas para analizar grandes volúmenes de datos genómicos, fenotípicos y clínicos. Se abordarán casos de uso concretos como la interpretación automatizada de variantes genéticas, la priorización de genes candidatos en enfermedades raras, la integración de registros médicos electrónicos con datos ómicos, y el análisis de imágenes biomédicas con fines diagnósticos. También se examinarán herramientas emergentes que asisten en la correlación genotipo-fenotipo y la generación de hipótesis en el contexto de enfermedades complejas. Además de los avances técnicos, se discutirán los desafíos éticos, regulatorios y de implementación que plantea el uso de IA en genética médica, especialmente en países de América Latina, donde el acceso a datos representativos y el desarrollo de capacidades locales son aspectos clave. Esta disertación está orientada a profesionales de la genética humana en sus distintas áreas de práctica, pero también resulta pertinente para biólogos, bioquímicos y otros especialistas interesados en comprender el impacto de la inteligencia artificial en las ciencias biomédicas. Más que una introducción técnica, la conferencia ofrecerá una mirada crítica y aplicada sobre cómo estas tecnologías están remodelando los procesos diagnósticos, optimizando el análisis de datos genómicos y ampliando las fronteras de la medicina de precisión en entornos clínicos reales.

LA INTERFERONOPATÍA DEL SÍNDROME DE DOWN: MECANISMOS Y APLICACIONES TERAPÉUTICAS

Espinosa J.¹ University of Colorado, USA. joaquin.espinosa@cuanschutz.edu

El síndrome de Down, la condición genética causada por la trisomía 21, incluye diferencias en el neurodesarrollo y un riesgo elevado de condiciones co-ocurrentes como las cardiopatías congénitas, enfermedades autoinmunes, autismo, epilepsia, y la enfermedad de Alzheimer. Investigaciones recientes han demostrado que la trisomía 21 causa anomalías profundas en el sistema inmune asociadas con elevación de la respuesta al interferón. Esta presentación describirá varias líneas de evidencia demostrando que el síndrome de Down involucra una interferonopatía causada por la triplicación de cuatro receptores del interferón codificados en el cromosoma 21. En modelos murinos, la triplicación de estos receptores contribuye a la cardiopatía congénita, retrasos en el desarrollo, déficits cognitivos, hipersensibilidad inmune, y diferencias craneofaciales. Estos resultados condujeron a ensayos clínicos para testear inhibidores de las kinasas JAK en personas con síndrome de Down con distintas afecciones inmunológicas y neurológicas, con resultados positivos. En suma, estos resultados demuestran un rol clave del sistema inmune en la fisiopatología del síndrome de Down.

DESCIFRANDO EL EFECTO DE MUTACIONES PRESENTES EN POBLACIONES NATURALES DE *Arabidopsis thaliana* SOBRE LA ACTIVIDAD ANTIVIRAL DE ARGONAUTA 2

Gago Zachert S.¹ | Universidad Martin Luther (Halle-Wittenberg), Germany. selma.gago-zachert@bct.uni-halle.de

Los virus de las plantas constituyen una grave amenaza para la agricultura y producen enormes pérdidas económicas. Las plantas utilizan el mecanismo de interferencia mediada por ARN (ARNi) para su defensa contra las infecciones virales. En este mecanismo, moléculas de ARN bicatenario derivadas de la replicación viral son procesadas generando pequeños ARN de interferencia (siARNs), que inducen el silenciamiento del genoma viral. Las proteínas argonautas (AGO) son los principales efectores del complejo de silenciamiento inducido por ARN (RISC), ya que unen la cadena guía de los siARNs y cortan, basándose en complementariedad de secuencia, las dianas correspondientes. Existen 10 genes que codifican proteínas AGO en la planta modelo *Arabidopsis thaliana*, siendo AGO1 y AGO2 las proteínas con actividad antiviral. Utilizando aproximaciones informáticas y una colección de 1135 genomas de *A. thaliana* identificamos múltiples cambios en secuencia nucleotídica que resultan en la generación de diferentes proteoformas de AGO2. Para analizar el impacto de estas proteoformas en la defensa antiviral: 1) determinamos, utilizando un sistema de traducción *in vitro*, la actividad catalítica de las proteoformas identificadas y 2) generamos líneas transgénicas de complementación del mutante *ago2-1* y analizamos su respuesta a la infección con el virus del mosaico del pepino (*Cucumber mosaic virus*, CMV). Nuestros resultados indican que existen diferencias en la actividad catalítica de las distintas proteoformas y que AGO2 es crucial para la supervivencia y recuperación en plantas infectadas por CMV.