

GM

**GENÉTICA
MÉDICA**

**MEDICAL
GENETICS**

GM 1

VARIANTE PROBABLEMENTE PATOGENICA EN *FGFR1* EN UN PACIENTE CON HIPOGONADISMO SINDRÓMICO: EVIDENCIA MOLECULAR DE PLEIOTROPISMO CLÍNICO

Armentano V.¹, M. Savina¹, A. Royo¹, S.P. Denita Juárez².
¹Hospital Central, Mendoza, Argentina; ²HEMA - Centro de diagnóstico molecular, Mendoza, Argentina. viviana.armentano@gmail.com

El hipogonadismo hipogonadotrófico (HH) es un trastorno del desarrollo puberal que puede formar parte de síndromes genéticos complejos. Presentamos el caso de una paciente de 27 años con amenorrea primaria, fisura labiopalatina bilateral, sordera neurosensorial y otras dismorfias, en quien se confirmó HH sin anosmia. La evaluación hormonal y por imágenes mostró hipogonadismo central, útero hipoplásico y ovarios hipotróficos. Se descartaron causas adquiridas y, por el fenotipo sindrómico, se realizó un panel molecular mediante secuenciación de nueva generación. Se identificó una variante probablemente patogénica en heterocigosis en el gen *FGFR1* (c.198G>A p.Trp66*), que genera un codón de stop prematuro, asociado a HH con o sin anosmia y fisura labiopalatina. Esta mutación, no reportada previamente en gnomAD, cumple criterios de patogenicidad (PVS1, PM2_supporting) y se asocia a herencia autosómica dominante. *FGFR1* codifica un receptor tirosina quinasa esencial en el desarrollo craneofacial, olfatorio y gonadal. Este caso refuerza la importancia del enfoque multidisciplinario y del estudio genético temprano en pacientes con HH y malformaciones congénitas, permitiendo un diagnóstico etiológico, asesoramiento genético familiar, y planificación reproductiva y terapéutica. La correlación clínico-genética fue clave para establecer una causa molecular y orientar el manejo integral.

GM 2

FACTORES GENÉTICOS PARA MIGRAÑA CON AURA EN LA POBLACIÓN BONAERENSE: UN ANÁLISIS EXPLORATORIO

González R.^{1,2}, M. Nowik^{1,2}, S.M. Miranda^{3,4}, J.A. Giglio⁵, D.M. Hohli⁶, J.A. Gili⁷, C.I. Catanesi^{1,2}. ¹Instituto Multidisciplinario de Biología Celular, CONICET, Universidad Nacional de La Plata (UNLP), CIC, Buenos Aires, Argentina; ²Facultad de Ciencias Naturales y Museo, UNLP, Buenos Aires, Argentina; ³Centro Único Coordinador de Ablación e Implante de la provincia de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ⁴Facultad de Psicología, UNLP, Buenos Aires, Argentina; ⁵Instituto de Neurología y Neurocirugía de La Plata, Fundación Dr. Cesar R. Burry, Buenos Aires, Argentina; ⁶Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires CIC-PBA, Buenos Aires, Argentina; ⁷Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno", Buenos Aires, Argentina. gonzalezrebe85@gmail.com

La migraña es una cefalea primaria cuyo subtipo con aura representa aproximadamente el 15–20% de los casos. Aunque su prevalencia varía entre poblaciones, la mayoría de los estudios de asociación a nivel genómico (GWAS) sólo incluyen cohortes europeas, introduciendo un sesgo que complica su extrapolación a poblaciones distintas, como la de la provincia de Buenos Aires. En este contexto, el objetivo del presente trabajo fue la caracterización genética de la migraña con aura en la población bonaerense. Se obtuvo ADN de 312 bonaerenses (154 casos, 158 controles) y se tipificaron ocho SNVs mediante PCR-alelo específica/PCR-RFLP: rs2075968 (*PRDM16*), rs12134493 (*TSPAN2*), rs10166942 (*TRPM8*), rs10456100 (*KCNK5*), rs4910165 (*IRAG1*), rs11031122 (*MPPED2*), rs11172113 (*LRP1*) y rs6081613 (*SLC24A3*). Se realizaron distintos modelos de regresión logística en búsqueda de asociación. Los casos presentaron ajuste al equilibrio de Hardy-Weinberg utilizando la corrección de Bonferroni ($p > 0,00625$). En los controles, rs4910165 se desvió del equilibrio y fue excluido del análisis de asociación. En el análisis individual, rs2075968 mostró asociación significativa ($p < 0,05$) en los modelos codominante ($p = 0,030$; OR=0,43; IC95%=0,20–0,92) y recesivo ($p = 0,047$; OR=0,47; IC95%=0,23–0,99). Ningún modelo realizado con los marcadores en conjunto resultó significativo. Estos hallazgos sugieren que rs2075968 podría influir en el desarrollo de migraña con aura en la población bonaerense. Estudios adicionales que incluyan otras variantes de *PRDM16* y más individuos, posibilitarán corroborar y ampliar estos resultados.

GM 3

LA N-ACETIL-CISTEÍNA INDUCE LA SÍNTESIS DE GSH MEDIANTE CAMBIOS EN LA EXPRESIÓN GÉNICA Y PREVIENE LA PREDIABETES VÍA PI3K-AKT

Castro M.C.¹, L. González Arbelaez², M.L. Massa³, F. Francini³.
¹Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Nacional del Centro de la Provincia de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; ²Centro de Investigaciones Cardiovasculares, Universidad Nacional de La Plata (UNLP) – CONICET, Buenos Aires, Argentina; ³Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada, UNLP – CONICET, Buenos Aires, Argentina.
 mccaastro05@yahoo.com.ar

La administración de una dieta rica en fructosa a ratas normales induce alteraciones metabólicas y endócrinas similares a las descritas en la prediabetes humana. La NAC (N-acetil-cisteína) es un conocido antioxidante. El objetivo de este trabajo fue evaluar los efectos de la administración de NAC sobre parámetros séricos, sistema de defensa antioxidante, marcadores inflamatorios y vía de señalización implicada en ratas prediabéticas. Ratas Sprague Dawley macho de 60 días de vida se dividieron en tres grupos experimentales: control, fructosa (F, 10% en agua de bebida) y F-NAC (0,5 mg/kg ip durante los últimos cinco días de tratamiento). Luego de 21 días de tratamiento, se sacrificaron los animales y se determinaron parámetros séricos, marcadores hepáticos por qPCR y vía de señalización por Wb. Los animales F presentaron hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, menores niveles de HDL, mayores índices de insulinoresistencia y menor contenido hepático de GSH. El tratamiento con NAC mejoró los parámetros séricos alterados por la dieta y a nivel hepático restituyó los niveles de GSH y estimuló su síntesis a partir de metionina, sin cambios significativos en la expresión génica de marcadores inflamatorios y enzimas antioxidantes. La NAC normalizó la relación p*e*NOS/*e*NOS y p*i*NOS/GADPH y compensó la disminución de pAkt y pGSK3B inducidas por la dieta. Se concluye que NAC sería un buen agente terapéutico en la prevención y tratamiento de DT2 en etapas tempranas de su desarrollo (prediabetes), efecto mediado por activación de la vía PI3K-Akt.

GM 4

ESTUDIO DE DOS VARIANTES EN EL GEN RETINOL DESHIDROGENASA 12 (RDH12). REPORTE DE UN CASO FAMILIAR

Marsa S.¹, G. Mendoza^{1,2,3}, M.C. Della Vedova^{1,2,3}. ¹GENES, Instituto de Biología Molecular, San Luis, Argentina; ²Universidad Nacional de San Luis (UNSL), San Luis, Argentina; ³Instituto de Química de San Luis, CONICET – UNSL, San Luis, Argentina. smarsa@gmail.com

La retinol deshidrogenasa 12 (RDH12) es una reductasa retiniana dependiente de NADPH, que funciona como parte del ciclo visual; implica una serie de reacciones enzimáticas que regeneran el pigmento visual, 11-cis retinal. El gen *RDH12* tiene nueve exones codificantes y se encuentra en el cromosoma 14q24.1. Se expresa en los segmentos internos de los fotorreceptores. Las mutaciones en *RDH12* se han vinculado a la amaurosis congénita de Leber (LCA) y a la retinosis pigmentaria autosómica dominante. El objetivo del siguiente trabajo fue evaluar la presencia de las variantes 133A>G p(Thr45Ala) y 701 G>A p(Arg234His) en los miembros de una familia. Se purificó ADN a partir de un hisopado bucal utilizando un kit comercial, luego se procedió a la amplificación de segmentos específicos de ácidos nucleicos por técnica de PCR. Los productos de PCR fueron secuenciados por el método de Sanger. Del análisis de las secuencias obtenidas de los integrantes del grupo familiar se observó que la madre presentaba la variante 133A>G p(Thr45Ala) y el padre la variante 701 G>A p(Arg234His), ambos en heterocigosidad. El primogénito presentó ambas variantes en heterocigosidad compuesta y el hijo menor presentó la variante 701 G>A p(Arg234His) en heterocigosidad. La variante 133A>G es patogénica ya que está asociada a la degeneración de retina, mientras que la variante 701 G>A es probablemente patogénica, debido a que se describe en heterocigosis compuesta con variantes de mayor repercusión, en individuos con retinopatía, en general más leve.

GM 5

INSUFICIENCIA INTESTINAL HEREDITARIA EN LA INFANCIA: REPORTE DE DOS CASOS CLÍNICOS

Perotti R., E. Quinteros¹, A. Chaves¹, C. Riga¹, M. Balacco¹, M. Asinari¹, C.D.C. Montes¹. ¹Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Córdoba, Argentina. montesceciliadelcarmen@gmail.com

La insuficiencia intestinal es una condición de etiología multifactorial, en la que las causas hereditarias adquieren especial relevancia en la población pediátrica. El objetivo de este trabajo es presentar dos casos clínicos de insuficiencia intestinal de probable origen genético en niños. Caso 1: varón de 1 año y 10 meses, con síntomas desde el período neonatal (vómitos, diarrea y retraso en el crecimiento). Se encuentra en tratamiento con nutrición parenteral. Hijo único de padres no consanguíneos de edad avanzada; medios hermanos asintomáticos. Al examen físico presentó desnutrición con compromiso ponderoestatural, sin dismorfias, y desarrollo acorde. La biopsia intestinal mostró atrofia vellositaria parcial compatible con enteropatía congénita en penacho. El estudio de exoma clínico identificó dos variantes en heterocigosis en el gen *EPCAM*: una patogénica (c.491+1G>A) y otra probablemente patogénica (c.758A>G). Caso 2: varón de 11 meses, con antecedentes de polihidramnios, sospecha de íleo meconial, y alcalosis metabólica hipoclorémica e hipopotasémica. El análisis de CFTR fue negativo. Al examen físico presentó desnutrición sin dismorfias y desarrollo acorde. El exoma clínico reveló dos variantes patogénicas en *SLC26A3*: c.1148_1149del y una delección genómica g.(107434181_107435000)del. En presencia de insuficiencia intestinal, debe considerarse una etiología genética. En el primer caso se confirmó enteropatía en penacho; en el segundo, la clínica sugiere diarrea clorada congénita, pendiente de confirmación por MLPA.

GM 6

VARIABILIDAD FENOTÍPICA EN ARTROGRIPOSIS DISTAL POR VARIANTES PATOGENICAS EN EL GEN *PIEZO2*

Chirinos M.D.L.M.¹, M.S. Ferretti¹, J. Cavalieri¹, J. Galeano D'ippolito¹, J.B. Martinez¹, A. Solari¹, C. Martinez¹, V. Lotersztein¹, J. Laiseca¹, M. Taboas¹, A. Claps¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G Malbrán", Buenos Aires, Argentina. mcgenetica@gmail.com

El gen *PIEZO2* codifica para un canal iónico necesario en la mecanotransducción y en el desarrollo de articulaciones, sistema neuromuscular y respiratorio. Se conoce que las variantes heterocigotas de ganancia de función en *PIEZO2* causan un espectro de afecciones de artrogriposis distal (AD), que incluyen AD tipo 3, AD tipo 5 (DA5) y Marden Walker. La DA5 es una entidad en la que se observa camptodactilia, desviación cubital, anomalías esqueléticas distales en cúbito, radio y falanges de manos y pies, baja estatura, ptosis palpebral, epicanto, queratocono y disminución de la expresión facial. El objetivo de este trabajo es contribuir con el conocimiento de la AD a través de la descripción de dos familias con DA5 por variantes en *PIEZO2*. La familia 1, conformada por madre e hija, presentan AD con compromiso predominantemente óseo y ocular. La familia 2, compuesta por dos niños con AD, uno de ellos acompañado con fisura palatina y dismorfias faciales. Se estudiaron mediante la realización de exoma por técnica de secuenciación masiva y se utilizó el genoma GRCh38 como referencia. Se identificó en la familia 1, la variante c.2134A>G y en la familia 2, la variante c.8396G>A, ambas en heterocigosis y clasificadas como probablemente patogénica y patogénica, respectivamente. Los hallazgos clínicos de ambas familias son coincidentes con los genotipos descritos asociados a *PIEZO2*. La variabilidad fenotípica resulta un desafío para la categorización clínica y la correlación genotipo-fenotipo de este espectro continuo.

GM 7

PRIMER REPORTE DE VARIANTES PATOGENICAS MITOCONDRIALES EN *MT-RNR1* Y *MT-TS1* DETECTADAS EN HIPOACUSICOS NO SINDROMICOS ARGENTINOS

Reynoso R.A.¹, G.E. Reynoso¹, H.E. Schäfer², C. Valeriani², C.A. Curet², A. Sembajl. ¹Centro Piloto de Detección de Errores Moleculares, Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina; ²Centro Otológico de Alta Tecnología, Córdoba, Argentina. raul.reynoso@unc.edu.ar

Las variantes patogénicas mitocondriales representan aproximadamente el 1% de los casos de hipoacusia no sindrómica (HNS). Entre ellas, la variante m.1555A>G en el gen *MT-RNR1* se asocia a ototoxicidad por aminoglucósidos, mientras que m.7445A>G en *MT-TS1* se ha vinculado a susceptibilidad al ruido. Ambas pueden provocar hipoacusia de inicio pre o poslocutivo con fenotipos variables. El objetivo de este estudio fue evaluar la contribución de estas variantes a la etiología genética y a la clínica de la HNS en una cohorte de pacientes argentinos. Se analizaron 488 individuos con HNS (469 probandos no emparentados) mediante PCR-RFLP y posterior secuenciación Sanger. Se identificaron cuatro probandos (0,8%) homoplásmicos para m.1555A>G y 10 probandos (2%) con m.7445A>G en homoplasmia o heteroplasmia. Los casos con m.7445A>G en homoplasmia presentaron hipoacusia de mayor severidad y de inicio prelocutivo. Ninguno de los portadores de m.1555A>G reportó exposición a aminoglucósidos; todos manifestaron hipoacusia después de los 20 años, respaldado por pruebas audiológicas y uno de ellos practicaba tiro deportivo. Este es el primer estudio que reporta estas variantes mitocondriales en pacientes argentinos con HNS, aportando información relevante para el conocimiento, clínico y diagnóstico de esta condición. Los hallazgos respaldan la incorporación de pruebas genéticas orientadas a variantes mitocondriales en programas de cribado neonatal, incluso en recién nacidos que superan el cribado auditivo convencional, con el fin de anticipar intervenciones preventivas.

GM 8

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE VARIANTES GENÉTICAS EN CÁNCER HEREDITARIO: EXPERIENCIA EN EL NORESTE DE ARGENTINA

Parera P.I.¹, M.M. Monzón¹, L.M. Zalazar², K.V. Zaracho¹, M.C. Baroni Pletto¹, M.C. Zimmermann¹. ¹Laboratorio de Medicina Genómica, Facultad de Medicina (FDM), Universidad Nacional del Nordeste (UNNE), Corrientes, Argentina; ²Consultorio de Asesoramiento Genético. FDM, UNNE, Corrientes, Argentina. pauli.ipg01@gmail.com

El cáncer hereditario constituye entre el 5 y 10% de los cánceres. En Latinoamérica, y particularmente en Argentina, existe una escasez de datos sobre la distribución de variantes que se presentan en los genes implicados, lo que dificulta su diagnóstico. Este estudio, descriptivo y retrospectivo, analizó a 32 pacientes con sospecha de cáncer hereditario atendidos en el Laboratorio de Medicina Genómica de la Facultad de Medicina de la UNNE. Se revisaron historias clínicas y se realizaron estudios genéticos mediante secuenciación de nueva generación (NGS) en un panel de 29 genes reconocidos por su prevalencia para cáncer hereditario. El 93,75% de los pacientes presentaban antecedentes familiares, y se identificaron 28 variantes genéticas en 22 de ellos, incluyendo variantes patogénicas (VP), probablemente patogénicas (PP) y de significado clínico incierto (VUS). Se observaron alteraciones en genes como *BRCA1*, *BRCA2*, *CHEK2*, *PALB2*, *ATM*, entre otros, en diagnósticos de cáncer de mama, ovario, colon y endometrio. Los resultados muestran una alta prevalencia de VUS y variantes distintas a *BRCA1/2*, destacando la necesidad de paneles adaptados a la diversidad genética regional. La información generada aporta al desarrollo de estrategias de medicina personalizada en oncología, optimizando el asesoramiento genético. La caracterización genética local permite mejorar el diagnóstico y manejo del cáncer hereditario en la región noreste argentina, afirmando la utilidad de paneles ampliados y bases de datos locales como herramientas notables para una práctica clínica más precisa.

GM 9

CARACTERIZACIÓN CITOGENÉTICA Y MOLECULAR DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA DE LA PROVINCIA DE MISIONES

Natalucci M.N.¹, L.A. Sanchez¹, D. Galeano¹, A. Melnichuk¹, E. Ríos¹, S. Bageston¹, L. Garcete¹, R. Ares¹, G. Nechesny Kiszko¹, H. Bernard², C.A. Ferri¹. ¹Banco de Sangre, Tejidos y Biológicos de Misiones, Misiones, Argentina; ²Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga, Misiones, Argentina. antonella.sanchez.2690@gmail.com

Las leucemias mieloides agudas (LMA) son neoplasias hematológicas heterogéneas, con alteraciones genéticas que afectan el pronóstico y la respuesta terapéutica. Representan entre el 15-20% de las leucemias agudas en niños y adolescentes, y hasta el 80% en adultos. En Misiones, no hay estudios sistemáticos que realicen caracterización citogenética y molecular a pacientes con LMA, lo que motivó este análisis retrospectivo. Se analizaron 59 muestras de médula ósea de pacientes diagnosticados con LMA, ingresadas al Banco de Sangre, Tejidos y Biológicos entre 2018 y 2023. Se realizó un análisis convencional del cariotipo y estudios por PCR para detectar alteraciones en *NPM1*, *FLT3*, *BCR::ABL1*, *RUNX1::RUNX1T1*, *CBFB::MYH11*, entre otras. El 54,2% de los pacientes fueron mujeres y la edad media de diagnóstico fue de 40,5 años. Se detectaron alteraciones en el 81,3% de los casos, el 45,7% tuvieron alteraciones citogenéticas y el 56% moleculares. En pacientes sin alteraciones citogenéticas, el 61% presentó mutaciones detectables a nivel molecular, mientras que, el 56% de pacientes con resultados negativos para biología molecular, presentó cariotipo alterado. De los 59 casos, el 42,4% presentó riesgo favorable, el 35,6% intermedio y el 7% adverso; el grupo restante no pudo ser clasificado según los criterios del European LeukemiaNet 2022. Este estudio refuerza la importancia de complementar análisis moleculares y citogenéticos para diagnóstico y seguimiento de pacientes, aportando datos locales para futuras investigaciones.

GM 10

GENES Y VARIANTES ASOCIADAS A RASOPATÍAS EN INDIVIDUOS DEL NOROESTE ARGENTINO

Isa P.F.¹, S. Fachini¹, N. Trigo¹, V. Arroyo¹, E. Salim¹, M.P. Zago¹, J. Dipierri¹, R. Poma¹. ¹Unidad de Conocimiento Traslacional Hospitalaria (UCT-HPMI), Hospital Materno Infantil de Salta (HPMI), Salta, Argentina. pabloisa.2023@gmail.com

Las RASopatías son un grupo de síndromes genéticos causados por alteraciones en la vía RAS/MAPK, esencial para procesos celulares como el crecimiento, diferenciación, senescencia y apoptosis. En este estudio, realizado en el Hospital Materno Infantil de Salta, se presenta el primer análisis molecular de estas patologías en el noroeste argentino (NOA), donde se ha comenzado a incorporar la genómica como herramienta diagnóstica. Se evaluaron 39 pacientes con diagnóstico clínico de RASopatías durante cinco años. Se identificaron variantes principalmente en *PTPN11*, *NF1*, *SOS1* y *RAF1*, predominando las variantes *missense*. En *NF1* se hallaron, además, variantes *frameshift* y de *splicing*. Todas fueron analizadas según los criterios ACMG/AMP, herramientas *in silico*, bases de datos clínicas y poblacionales, y correlación fenotípica. Al comparar los resultados con un estudio realizado en la población de Buenos Aires, se identificaron variantes exclusivas del NOA en *RIT1*, *LZTR1* y *SHOC2*, mientras que *BRAF* y *HRAS* solo se observaron en la población de Buenos Aires, lo que sugiere diferencias regionales en el componente genético. Se desarrolló además una base de datos regional con información molecular de pacientes con RASopatías, lo que permitirá futuras investigaciones funcionales, epidemiológicas y en medicina personalizada. Esta línea de trabajo representa el inicio de la genómica clínica en la institución, junto con proyectos en trastornos del neurodesarrollo y cáncer de mama.

GM 11

RELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN EL SÍNDROME DE ANGELMAN: IMPACTO DE LA DISOMÍA UNIPARENTAL

Ferretti M.S.¹, J. Cavalieri¹, M.D.L.M. Chirinos¹, J. Galeano D'ippolito¹, A. Solari¹, V. Lotersztein¹, M. Klurfman², H. Amartino^{2,3}. ¹Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G Malbrán", Buenos Aires, Argentina; ²Foundation for Angelman Syndrome Therapeutics (FAST) Latam, Argentina; ³Instituto Neurogenia, Buenos Aires, Argentina. mcgenetica@gmail.com

El síndrome de Angelman (SA) se caracteriza por retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, dificultades del habla, ataxia y conducta peculiar, como sonrisas frecuentes y excitabilidad. También son comunes las convulsiones (90%) y la microcefalia (25-80%). El diagnóstico molecular indica una expresión deficiente del *UBE3A* materno. El objetivo del trabajo es determinar, en pacientes con MLPA positivos para SA y sin delección, la relación genotipo-fenotipo entre disomía uniparental (UPD) y variantes patogénicas en el centro de *imprinting* (ICE). Este trabajo se encuentra en el contexto del proyecto de investigación conjunto entre CeNaGem y Fast LATAM, para facilitar el acceso al diagnóstico a la población general. Se incluyeron seis pacientes, en los que se realizó amplificación por PCR en ocho loci del cromosoma 15 analizados por electroforesis capilar, en estos y sus padres, para determinar la presencia de UPD. Del análisis surge que tres familias presentan UPD. Respecto a la clínica tres pacientes presentan hipopigmentación, cuatro EEG patológico, uno de ellos con convulsiones. Si bien este estudio se encuentra en curso, se observa que los pacientes no presentan dos de las características comunes como convulsiones y microcefalia. Otro hallazgo a destacar es la correlación entre hipopigmentación y UPD. Resta el estudio de variante patogénica en ICE, por lo que esperamos próximos resultados para completar nuestro objetivo. Estos contribuirán a un análisis más exhaustivo de la diversidad genética, ampliando la comprensión de los mecanismos moleculares involucrados.

GM 12

REPORTE DE CASO: SINDROME SOFT / MUTACIÓN POC1A

Vilte M.P.T.¹, M. Delea², C.D. Bruque². ¹Hospital Zonal Bariloche Río Negro. ²Hospital de Alta Complejidad El Calafate S.A.M.I.C., Santa Cruz, Argentina. mvilte73@gmail.com

El síndrome SOFT (MIM614813) denota baja talla, oncodistrofia, dismorfismo facial e hipotricosis. Es una ciliopatía monogénica causada por una variante bialélica del gen *POC1A* produciendo un síndrome de enanismo primordial. El objetivo de este trabajo fue comparar las manifestaciones clínicas observadas con lo reportado en la bibliografía sobre la mutación *POC1A*. Material y método: El caso de estudio fue una joven atendida en el hospital zonal de Bariloche de 13 años con baja talla e hiperinsulinismo. Hija única de una pareja no consanguínea. EM:24 y EP.:29 años. Padre hipoacusia congénita. Madre con déficit intelectual. Antecedentes perinatales de desnutrición materna con ecografías de RCIU. Serologías (-) Parto vaginal. EG:37sem. PN 1640 Apgar 9/10. Internada en neo. Ex físico Peso: 48,9kg P50-75 Talla:128,5cm z-3,8 Normocefalia. Facies alargada. Hipertriosis. Nariz de punta bulbosa. Orejas de implantación baja. Cuello corto con acantosis nigricans. Genitales externos Tanner 3. Manos y pies pequeños. Estudios complementarios ecografía abdominal normal. Se realizó el exoma en el Hospital SAMIC, El Calafate. Se encontró una variante probablemente patogénica en homocigosis del gen *POC1A*, localizado en el cromosoma 3p21. La variante c.649C>T (p.Arg217Trp; rs372247136) en el gen *POC1A*, que implica la sustitución de una citosina por una timina en la posición 649 del transcripto lo que conlleva un cambio de una arginina por un triptófano en la posición 217 de la proteína, denotada como p.(Arg217Trp). Al analizar el caso y compararlo con la clínica reportada, se encontraron características poco delineadas como el hirsutismo y las uñas normales que no se encontraban reportadas previamente.

GM 13

REPORTE DEL PRIMER CASO DE SÍNDROME DE SYNGAP1 EN LA PROVINCIA DE MISIONES

Brizuela Sanchez M.B.^{1,2}, M. Gamarra^{1,2}, R. Espindola^{1,2}, S. Martens^{1,2}, S. Hanke^{1,2}, P. Ojeda^{1,2}, F. Medina³, J. Sanchez Loria³. ¹Instituto de Genética Humana de Misiones (IGeHM), Misiones, Argentina; ²Nodo Regional Misiones, Red Federal de Genómica y Bioinformática, Misiones, Argentina; ³Unidad Operativa Centro Nacional de Genómica y Bioinformática (UOCNGB), Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G Malbrán", Buenos Aires, Argentina. genetista.belenbrizuela@gmail.com

El síndrome Syngap1 (asociado a trastorno del desarrollo intelectual autosómico dominante tipo 5, OMIM#612621) es un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por un fenotipo con discapacidad intelectual, trastorno del lenguaje, epilepsia y autismo. Es una enfermedad poco frecuente (EPF) causada por variantes patogénicas que afectan al gen *SYNGAP1*(6p21.32) y provocan una disminución de la expresión de la proteína SynGAP que desempeña un papel crucial en el desarrollo, estructura y función sinápticas. En Argentina son 20 los pacientes diagnosticados con este síndrome actualmente y 1.581 a nivel mundial. Presentamos el primer caso reportado en Misiones. Se trata de un paciente con discapacidad intelectual, encefalopatía epiléptica y trastorno del lenguaje a quien se le realizó un estudio de exoma (WES) en el marco de la Red Federal de Genómica y Bioinformática de la cual el IGeHM funciona como nodo regional. Uno de los objetivos de esta red de salud pública es potenciar la capacidad diagnóstica e investigación de EPF por medio de la realización de estudios WES. El ADN para secuenciación fue extraído a partir de sangre periférica con EDTA en el IGeHM, se derivó a la UOCNGB, se secuenció y se realizó el análisis bioinformático primario y secundario de la secuencia obtenida. El análisis e interpretación de variantes, informe de resultado y asesoramiento genético lo realizaron profesionales del IGeHM. Se detectó la variante c.509G>A(p.Arg170Gln) en heterocigosis en el gen *SYNGAP1*, clasificada como probablemente patogénica según criterios ACMG/Clingen, confirmando el diagnóstico de Síndrome Syngap1.

GM 14

SÍNDROME DE BARAITSER - WINTER 1 CAUSADO POR VARIANTE PATOGENICA EN ACTB: PRIMER CASO REPORTADO EN ARGENTINA

Palma A.J.¹, A. Claps¹, M.D.L.M. Chirinos¹, T. Castro¹, J. Laiseca¹, C. Martinez¹, L. Daini^{1,2}, M. Taboas¹, A. Solari¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G Malbrán", Buenos Aires, Argentina; ²Instituto de Biociencias, Biotecnología y Biología Traslacional, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. anajuliapalmail@gmail.com

El síndrome de Baraitser-Winter 1 es una entidad autosómica dominante que presenta manifestaciones clínicas como dismorfias craneofaciales, retraso del desarrollo y discapacidad intelectual, microcefalia, malformaciones cerebrales, compromiso neuromuscular, anomalías visuales, pérdida auditiva, baja talla, características esqueléticas, entre otras. El 55% de los casos están causados por variantes en el gen *ACTB*, el 35% en el gen *ACTG1* y el 10% es desconocido. En este trabajo reportamos un paciente de tres años de edad con trastorno global del desarrollo, hipotonía central, malformaciones cerebrales (hipoplasia pontina y disgenesia del cuerpo calloso), microcefalia, talla y peso en percentilo 3, estrechamiento bifrontal, sinofris, distopia cantorum, pestañas largas, filtrum largo y marcado, nariz de dorso ancho y punta pequeña con narinas antevertidas, labios finos y *pectus excavatum*. Se estudió mediante secuenciación exómica y se halló la variante NM_001101.5:c.773C>T en heterocigosis en el gen *ACTB*, codificante para la proteína β -actina, monómero (G-actina) del polímero F-actina. La variante predice el cambio aminocídico NP_001092.1:p.Pro258Leu en el dominio actina en la región de unión entre monómeros. Se propone como mecanismo una ganancia de función lo que resulta en la clasificación de la variante como patogénica. El paciente presenta características fenotípicas leves con predominio de malformación en SNC y retraso global del desarrollo. De nuestro conocimiento, este es el primer reporte donde se postula una variante en *ACTB* asociada a síndrome de Baraitser-Winter 1 en Argentina.

GM 15

DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE FEINGOLD TIPO 1 MEDIANTE ARRAY-CGH: MÁS ALLÁ DEL GEN MYCN

Galeano D'ippolito J., F. Rebagliati¹, E. Bestetti¹, L. Lluibaroff, A. Solari¹, M. Taboas¹, A. Claps¹, J. Laisecca¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, Buenos Aires, Argentina. jmgdippolito@gmail.com

El síndrome de Feingold tipo 1 (FS1) es una condición genética autosómica dominante caracterizada principalmente por microcefalia, anomalías digitales como braquimesofalangia y sindactilia, fisuras palpebrales cortas, baja talla y discapacidad intelectual. Si bien la mayoría de los casos son producidos por variantes puntuales en el gen MYCN localizado en 2p24.3, hasta un 30% resulta de una microdelección que compromete dicha región. Se presenta el caso de un paciente masculino de seis años con fenotipo clínico compatible con FS1 en quien se identificó, mediante array-CGH, una delección de 3,8 Mb en 2p24.3p24.1 que abarca a MYCN y otros genes contiguos. Se realiza una revisión bibliográfica donde se observa que los pacientes con delección presentan, además de los rasgos cardinales de FS1, una mayor frecuencia de discapacidad intelectual severa, hipoacusia, anomalías estructurales cerebrales y defectos cardíacos o renales, hallazgos menos consistentes en individuos con variantes puntuales. La correlación genotipo-fenotipo refuerza la idea de que delecciones en 2p24 pueden configurar un síndrome de genes contiguos, con un espectro clínico más complejo que el asociado a mutaciones aisladas en MYCN. Dichos hallazgos contribuyen a caracterizar la variabilidad fenotípica del síndrome y remarcan la importancia del array-CGH como herramienta diagnóstica.

GM 16

DISECCIÓN GENEALÓGICA DE FENOTIPO COMPLEJO PERMITE HALLAR VARIANTE PROBABLEMENTE PATOGENICA EN SOS1, GEN DEL SÍNDROME DE NOONAN TIPO 4

Carrero Valenzuela R.D.¹, B. Serrano², P. Petrelli², M.G. Vizoso Pinto^{1,3}, A. Germain¹. ¹Departamento Biomédico, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina; ²Construir Salud, Tucumán, Argentina; ³Laboratorio Central, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina. roque.carrero@gmail.com

Analizar genealógicamente un fenotipo complejo puede ayudar a desentrañar sus bases moleculares. Para diagnosticar un paciente dismórfico con discapacidad intelectual y frondosa historia familiar, definir las causas y ofrecer asesoramiento, previo consentimiento informado se reunió información, examinó familiares y recomendó secuenciar genes de neurodesarrollo. El propósito (nueve años, turricéfalo) había nacido con criptorquidia, y la hermana afectada (seis años, paladar alto) con *pterygium colli* y estenosis pulmonar; ambos tenían mal alineamiento dentario, mordida opuesta o invertida y piezas cariadas o perdidas; orejas bajas, desplegadas o en asa (rasgos comunes a la media hermana -excepto las orejas-, madre, tíos y abuelo maternos), mancha café con leche grande (como las del padre y un tío paterno), surcos palmares anormales y pulpejos digitales prominentes, y rasgos trazables a la abuela materna. El análisis de genes asociados a discapacidad intelectual, baja talla o rasopatías, encontró en el propósito heterocigosis para c.2104T>C (p.Tyr702His) en *SOS1*, gen del síndrome de Noonan tipo 4 (MIM 610733). Las peculiaridades del propósito y su hermana, la herencia autosómica dominante con expresividad variable de los rasgos trazables al abuelo materno, y una búsqueda mediante Face2Gene que redujo los posibles diagnósticos a los síndromes de Noonan y LEOPARD, permitieron presumir un síndrome de Noonan tipo 3. La variante probablemente patogénica hallada explicó parcialmente el fenotipo y precisó un diagnóstico: completar la investigación requerirá estudios adicionales.

GM 17

VARIANTE NOVEL EN EL GEN *GZF1* ASOCIADA AL SÍNDROME DE LARSEN

Buccella A.¹, S. Denita², M. Sottile¹, A. Mampel^{1,3}. ¹Instituto de Genética, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo (UNCuyo), Mendoza, Argentina; ²Hema, Centro de diagnóstico Genético y Molecular, Mendoza, Argentina; ³Hospital Universitario, (UNCuyo), Mendoza, Argentina. andrea Buccella@gmail.com

El síndrome de Larsen es un cuadro poco frecuente de gran heterogeneidad clínica y genética. La mayoría de los casos son de herencia autosómica dominante causados por variantes en el gen *FLNB*, que codifica la proteína filamina B. Sin embargo, se han reportado pocos afectados con variantes en el gen *GZF1*, de herencia autosómica recesiva. Se presenta el caso de un paciente de 18 años sin antecedentes familiares asociados, con desarrollo cognitivo conservado, baja talla y tratamiento con hormona de crecimiento. Además, presenta alteraciones óseas, oftalmológicas, trastornos de la dentinogénesis y dismorfias faciales. Se extrajo ADN genómico a partir de sangre periférica del probando para secuenciación de exoma completo (WES). El resultado informó una variante novel probablemente patogénica en el gen *GZF1*, en homocigosis: c.733C>T/p.(Arg245*). Además, en el estudio molecular se identificaron otras cuatro variantes, no relacionadas al cuadro clínico del paciente, en los genes *GBE1*, *SYNE4*, *COL5A1* y *NALCN*. El análisis de los hallazgos moleculares y sus respectivos mecanismos de herencia permitieron identificar una variante novel en el gen *GZF1* asociada al cuadro clínico del paciente, confirmando el diagnóstico clínico-molecular de síndrome de Larsen. Este caso muestra la importancia de realizar estudios de exoma para investigar cambios moleculares no reportados que permitan realizar el diagnóstico, explicar la heterogeneidad fenotípica y favorecer el seguimiento multidisciplinario de este grupo de pacientes.

GM 18

SÍNDROME DE SOTOS: REPORTE DE CASO DE UNA VARIANTE HETEROCIGOTA PROBABLEMENTE PATOGENICA EN EL GEN *NSD1*

Baroni Pietto M.C.¹, K.V. Zaracho¹, M.M. Monzon¹, Y.A. Gimenez², C.S. Sappa², M.C. Zimmermann¹. ¹Laboratorio de Medicina Genómica, Área Citogenómica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina; ²División de Genética Médica, Servicio de Hospital de Día, Hospital Pediátrico Juan Pablo II, Corrientes, Argentina. mcbaronipietto@med.unne.edu.ar

Sotos es una enfermedad genética poco frecuente de herencia autosómica dominante, que se presenta en un 90% de los casos por mutaciones en *NSD1* con fenotipo distintivo: crecimiento excesivo desde etapa prenatal hasta niñez, edad ósea avanzada, rostro inusual con cráneo grande, rasgos acromegálicos, anomalías cerebrales con convulsiones y desarrollo intelectual deteriorado. Reportamos el caso de una niña de 15 meses con insuficiencia adrenal congénita, hipotonía, nistagmos, hipoglucemias y dismorfias sin diagnóstico presuntivo, en la que se detecta una mutación en el gen *NSD1*. *NSD1* ubicado en 5q35.3, codifica para una proteína nuclear que actúa como regulador transcripcional con actividad histona metiltransferasa. Esta función epigenética es crucial para el desarrollo embrionario y crecimiento postnatal, lo que explicaría las manifestaciones clínicas características cuando se producen alteraciones en el mismo. La paciente tiene una variante en heterocigosis c.5177C>T p.Pro1726Leu con efecto *missense* clasificada como probablemente patogénica, la cual fue identificada utilizando secuenciación de nueva generación y cuyo potencial patogénico evaluado mediante herramientas *in silico* como REVEL y 3Cnet predijeron un efecto deletéreo. La hipoglucemia es poco común en Sotos, sin embargo, autores han postulado que la haploinsuficiencia de *NSD1* es suficiente para causarla, por lo que demuestra una amplia gama de características fenotípicas y subraya la importancia de una evaluación clínica exhaustiva con identificación de una variante en *NSD1* como base molecular sólida para el diagnóstico.

GM 19

POSIBLE ASOCIACIÓN ENTRE *KRAS* Y HETEROTAXIA: REPORTE DE UN CASO

Claps A.¹, M. Taboas¹, T. Castro¹, J. Laisecca¹, J. Chinton², C. Dellamedia³, L. Dain^{1,4}. ¹Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Carlos G Malbrán", Buenos Aires, Argentina; ²Laboratorio de Biología Molecular Genética, Hospital Garrahan, Buenos Aires, Argentina; ³Hospital Castelan, Chaco, Argentina; ⁴Instituto de Biociencias, Biotecnología y Biología Traslacional, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. informescenagem@gmail.com

El síndrome de Noonan (SN) es una entidad autosómica dominante que posee manifestaciones clínicas como baja estatura, cardiopatía congénita (CC), facies características y retraso del desarrollo. El 5% de los casos están causados por variantes en el gen *KRAS* (*SN3*), asociado a estenosis pulmonar y ventrículo único izquierdo. Reportamos un caso de una bebé con una CC compleja prenatal (ventrículo único izquierdo tipo canal AV desbalanceado con atresia pulmonar), cuello corto, tórax ancho, quistes en el SNC, asplenia e hígado en barra, sugiriendo *situs inversus* o heterotaxia. Se estudió mediante secuenciación exómica y un panel *in silico* de genes basado en los términos HPO. Las variantes se interpretaron según ACMG y Clingen, y se utilizó el genoma GRCh38 como referencia. Se halló la variante NM_004985.5:c.454G>A en heterocigosis en el exón 5/5 del gen *KRAS* que codifica para la proteína KRas-GTPasa que participa de la regulación de vías de señalización de proliferación celular. La misma predice el cambio NP_004976.2:p.Val152Ile sobre el dominio Ras en una región donde se forma un núcleo hidrofóbico estabilizado y comprimido. Se propone que el cambio hallado por un residuo de cadena lateral de mayor tamaño afecta al mismo clasificándose la variante como probablemente patogénica. Si bien el ventrículo único es un signo de heterotaxia, no hemos encontrado en la literatura relación entre rasopatías y otros signos como asplenia o hígado en barra. Hasta nuestro conocimiento, este es el primer reporte donde se postula una asociación entre *SN3* y heterotaxia.

GM 20

DIAGNÓSTICO DE CHARCOT-MARIE-TOOTH MEDIANTE SECUENCIACIÓN DEL EXOMA: REPORTE DE UN CASO CLÍNICO

Zaracho K.V.¹, M.C. Baroni Pietto¹, M.M. Monzón¹, Y.A. Giménez¹, L.M. Zalazar², M.C. Zimmermann¹. ¹Laboratorio de Medicina Genómica, Área Citogenómica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina; ²División de Genética Médica, Servicio de Hospital de Día, Hospital Pediátrico Juan Pablo II, Corrientes, Argentina. karinavanesazaracho@gmail.com

Las neuropatías hereditarias comprenden un grupo heterogéneo de trastornos del sistema nervioso periférico que pueden requerir estudios moleculares para su diagnóstico. Se presenta el caso de una neuropatía hereditaria diagnosticada mediante secuenciación del exoma completo guiada por el fenotipo clínico. Se trata de un paciente de 15 años con episodios de debilidad muscular incapacitante y antecedentes familiares por vía materna: un tío y un abuelo fallecido con diagnóstico clínico de Charcot-Marie-Tooth. Presentó RMN de cerebro y columna normales y estudio de conducción nerviosa con compromiso desmielinizante sensitivo motor polineuropático simétrico crónico. Para establecer un diagnóstico diferencial entre miopatía y neuropatía periférica, se realizó un estudio de exoma clínico que reveló una variante patogénica previamente reportada: *GJB1* NM_000166.6:c.491G>A (NP_000157.1:p.Arg164Gln) en estado hemicigoto compatible con un patrón de herencia ligada al X. La neuropatía de Charcot-Marie-Tooth tipo 1 ligada al cromosoma X (CMTX1, OMIM: 302800) representa la segunda forma más frecuente de CMT y está causada por variantes patogénicas en el gen *GJB1* (Xq13.1) que codifica la "conexina 32". Este caso subraya la relevancia del exoma completo como herramienta diagnóstica en neuropatías hereditarias de etiología no definida, especialmente cuando los estudios clínicos y electrofisiológicos no son concluyentes. Se recomienda la confirmación familiar mediante secuenciación Sanger en familiares de primer grado para un correcto asesoramiento genético familiar y el seguimiento clínico

GM 21

EXPRESIÓN Y MODULACIÓN DE IP3R COMO POSIBLE BLANCO TERAPÉUTICO EN TUMORES NEUROENDOCRINOS HIPOFISARIOS

Mezger G.F.^{1,2}, L. Cecenarro³, J. De Battista³, L. Sosa^{1,2}, V. Andreoli³, J.P. Petiti^{1,2}. ¹Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud (INICSA) – CONICET, Córdoba, Argentina; ²Centro de Microscopía Electrónica, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina; ³Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina. gilda.mezger@unc.edu.ar

En los tumores neuroendocrinos hipofisarios (PitNETs) la alteración genómica genera una divergencia que podría ser explotada terapéuticamente. Se observó que los PitNETs funcionantes presentan mayor inestabilidad genómica en comparación con los no funcionantes (NF). En los tumores GH se han descrito mutaciones en genes que regulan la señalización del Ca²⁺, ion clave en la secreción hormonal y proliferación celular. Sus niveles intracelulares son modulados por los receptores IP3R1-3. Sin embargo, su papel no ha sido explorado en este tipo de tumores. Nuestro objetivo es comparar la expresión de *ITPR1-3* en tumores GH, ACTH y NF, y evaluar el efecto de la inhibición de IP3R sobre la proliferación celular. Se analizaron 17 PitNETs (8 NF, 5 GH, 4 ACTH) de pacientes del Hospital Privado Universitario de Córdoba (Comité de ética: RepisN°4-342). El ARNm fue cuantificado por qPCR utilizando el método 2^{-ΔCT}. Se realizó el análisis bioinformático utilizando las bases de datos GSE213527 y GSE209903. Células humanas de tumores GH y NF fueron tratadas con el inhibidor de IP3R, 2-APB, en diferentes concentraciones (10, 15 y 20 uM) y tiempos (24, 48 y 72 h) para los ensayos de MTT. Los análisis estadísticos se realizaron empleando RStudio v4.4.2 (*p*<0,05). *ITPR1* no mostró cambios significativos entre tipo tumoral, mientras que *ITPR2* presentó mayor expresión en NF. *ITPR3* mostró una mayor expresión en GH y ACTH, indicando su posible participación en la secreción hormonal. La inhibición de IP3R redujo la viabilidad celular en líneas GH y NF sugiriendo que la liberación del Ca²⁺ estaría involucrada en la modulación de la proliferación de los PitNETs.

GM 22

APLICACIÓN DE UN MODELO BINOMIAL PARA ESTIMAR LA PROBABILIDAD DE VARIANTES RARAS NO DETECTADAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

Cutó F.S.¹, F.A. Leveroni¹, M.A. Guastavino^{1,2,3}, A.L. Albrekt^{1,4}, G.A. Silva^{1,4}. ¹Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Misiones, Misiones, Argentina; ²Instituto de Biotecnología de Misiones Dra. Ebe Reca, Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Misiones, Misiones, Argentina; ³Laboratorio de Análisis Clínicos, Clínica Belgrano, Misiones, Argentina; ⁴Laboratorio de Alta Complejidad de Misiones, Misiones, Argentina. sebastian.cuto@gmail.com

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno autosómico recesivo causado por variantes del gen *CFTR*. El estudio molecular completo es clave para orientar el tratamiento. El objetivo fue determinar la probabilidad de variantes raras de *CFTR* en casos sin diagnóstico molecular completo. Se incluyeron 80 pacientes con FQ atendidos en Misiones, Argentina. Se identificaron nueve variantes con diferente frecuencia (*fr*): *DF508del* (*fr*=0,6), *4005+1G>A* (*fr*=0,025), *R117H* (*fr*=0,019), *G542X* (*fr*=0,025), *2143delT* (*fr*=0,006), *3849+10kbC>T* (*fr*=0,006), *A455E* (*fr*=0,012), *R334W* (*fr*=0,006) y *2686insT* (*fr*=0,006). El diagnóstico genético se confirmó en 61 pacientes mediante paneles comerciales y secuenciación dirigida. Cinco presentaron variantes raras no cubiertas por los paneles: *4005+1G>A* (*n*=4) y *2686insT* (*n*=1). En los 19 restantes, se descartaron las variantes frecuentes incluidas en los paneles básicos, y no se realizó secuenciación para detectar variantes raras previamente identificadas. A partir de su frecuencia (5/61), se usó un modelo binomial para estimar su presencia en los casos no resueltos. Se obtuvo una probabilidad acumulada del 78,2%, un valor esperado de 1,56 pacientes y desvío estándar de 1,21. La recurrencia de variantes infrecuentes en más de un caso sugiere la presencia de alelos no cubiertos por paneles. Estos hallazgos respaldan el uso de estrategias diagnósticas adaptadas a nuestra diversidad genética, como paneles regionales o secuenciación que consideren características poblacionales particulares, para optimizar el diagnóstico y caracterización molecular de casos no resueltos, permitiendo un óptimo abordaje terapéutico.

GM 23

SÍNDROME DE DUPLICACIÓN *MECP2* COMO RESULTADO DE UN REARREGLO ENTRE CROMOSOMAS SEXUALES: CAMINO HASTA EL DIAGNÓSTICO

Claps A.¹, T. Castro¹, J. Laiseca¹, A. Goussies¹, C. Ruiz¹, R. Cerretini¹, C. Dellamea², L. Dain^{1,3}, M. Taboas¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G Malbrán", Buenos Aires, Argentina; ²Hospital Castellan, Chaco, Argentina; ³Instituto de Biociencias, Biotecnología y Biología Traslacional (iB3), Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. informescenagem@gmail.com

El síndrome de duplicación Xq28 (ORPHA:1762) se caracteriza en varones por hipotonía, retraso global del desarrollo (RGD), discapacidad intelectual, espasticidad progresiva, trastornos digestivos e infecciones respiratorias recurrentes. Es causado por duplicaciones cromosómicas intersticiales que abarcan el gen *MECP2*. El objetivo de este trabajo fue analizar mediante MLPA P245 un paciente masculino de dos años con hipotonía, RGD, déficit ponderal, hipoplasia del vermis cerebeloso, dismorfias faciales, microcefalia y cifosis. Se halló una ganancia del gen *MECP2* (rsa Xq28(P245)x2). Para delimitar puntos de ruptura, se realizó *array*-CGH (SurePrint G3 ISCA V2 platform 8x60K, Agilent). Se halló una ganancia patogénica arr[GRCh37]Xq28(152761197_154776777)x2 de 2,05 Mb en el brazo largo del cromosoma X que incluye a *MECP2* y una deleción arr[GRCh37]Xp22.33 o Yp11.32(342758_520020 o 292758_470020)x1 de 0,18 Mb en el brazo corto del cromosoma X/Y (región PAR1) de significado incierto. Dada la sospecha de un cromosoma recombinante de X, se realizó FISH con sondas LiVe-subteloméricas XYq (región PAR2). El resultado reveló señal de PAR2 en Yp, Yq y Xq, excluyendo la existencia de un recombinante y confirmando la presencia de un derivado de Y producto de una translocación X;Y. Este reporte resalta la importancia de utilizar diferentes técnicas para abordar el diagnóstico de rearreglos cromosómicos. Enfatiza, también, la posibilidad de ofrecer un correcto asesoramiento a la familia dada la alta probabilidad de que el padre del paciente sea portador de una translocación balanceada entre los cromosomas sexuales.

GM 24

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y CITOGENÓMICA DE UN REORDENAMIENTO COMPLEJO EN Xq EN UN PACIENTE CON RETRASO DEL CRECIMIENTO

Mugnaini J.¹, M.M. Cuello Rubio¹, A. Claps², M. Taboas², F. Guerrisi², W. Montes², E. Torchinsky², S. Rozental^{1,2,3}, R.N. Schumiachkin¹. ¹Área de Genética Médica, Subsecretaría de Discapacidad, Rehabilitación e Inclusión, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Córdoba, Argentina; ²Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G Malbrán", Buenos Aires, Argentina; ³Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá", Buenos Aires, Argentina. juliamugnaini@gmail.com

Los reordenamientos cromosómicos complejos son anomalías estructurales poco frecuentes que involucran al menos tres puntos de ruptura. Se presenta el caso de una niña de 14 meses, derivada por retraso del crecimiento. Es la primera y única hija de progenitores sanos, sin antecedentes familiares de relevancia. Nació a término con RCIU, por cesárea. Presentó Apgar 8-9 y dificultades en la sucsodeglución. La valoración cardiovascular y el *screening* metabólico fueron normales. Tuvo una evolución psicomotora adecuada para la edad, retraso del crecimiento global (P3 para 9 meses), frente estrecha con hirsutismo, puente nasal deprimido con narinas antevertidas, miembros inferiores: pie talo y sindactilia en 2do y 3er orjejo bilateral. El estudio citogenético con técnica GTG en 130 metafases de tres cultivos independientes de sangre periférica, reveló dos líneas celulares con material adicional en Xq28 de diferente tamaño y patrón de bandas. Se realizó *array*-CGH (SurePrint G3 ISCA V2 platform 8x60K Agilent) y se hallaron dos ganancias de 12 y 29,8 Mb respectivamente: arr[GRCh37] Xq25q26.3(125045343_137084159)x3, Xq26.3q28(137093593_154794704)x4. Esta última, incluye a los genes *MECP2* y *SOX3*. Este resultado sugiere la presencia de un rearreglo dup-trp: 46,X,der(X)dup(X)(q25q26.3)trp(X)(q26.3q28)[124]/46,X,add(X)(q28)[6]. El protocolo aplicado permitió establecer puntos de corte, definir la posición y orientación de los segmentos involucrados e interpretar el mecanismo de formación del rearreglo. El diagnóstico oportuno es fundamental para establecer un seguimiento clínico acorde al desbalance identificado.

GM 25

SÍNDROME GENÉTICO POR REARREGLO CROMOSÓMICO COMPLEJO: ESTUDIO DE CASO Y CARACTERIZACIÓN FAMILIAR

Carmona Dagostino L.A.¹, M.V. Freire¹, M. Costa^{1,2}. ¹Servicio de Genética, Hospital Provincial Neuquén, Neuquén, Argentina; ²Facultad de Ciencias de la Educación y Psicología, Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina. aimeloana@gmail.com

Las anomalías cromosómicas estructurales son causa importante del retraso global del desarrollo (RGD), dismorfias y trastorno del lenguaje, lo que hace indispensable la realización de un cariotipo como abordaje inicial de estos pacientes. Presentamos el caso de una niña de seis años, RNT/PAEG, con dismorfias faciales, RGD, trastorno del lenguaje y tortícolis congénita. Es la primera hija de una pareja no consanguínea, padres y hermana de tres años sanos. Antecedentes familiares: abuela materna con feto muerto en tercer trimestre por causa desconocida y tío paterno con T21. Al examen físico presentó mejillas llenas, blefarofimosis con epicanto, hendiduras palpebrales ascendentes, nariz corta con puente nasal deprimido, pabellones auriculares desplegados con hélix simple. En cuanto al neurodesarrollo presentó sostén cefálico a los cinco meses, sedestación a los ocho meses y deambulación a los 15 meses. Requirió estimulación temprana y las primeras palabras fueron a los 12 meses, dice frases de 2-3 palabras y presenta dificultades en la pronunciación. La ecografía cerebral, abdominal y el ecocardiograma fueron normales. Se realizó el cariotipo que dio como resultado 46,XX,add(10)(?:q26.3). Se realizó array-CGH que confirmó la delección 10q26.3 y la duplicación 20p13p11.21, ambas patogénicas. Se realizó el cariotipo a la familia con los siguientes resultados: madre 46,XX; padre y hermana portadores de t(10;20)(q26;p11.2). Se refuerza la importancia del enfoque interdisciplinario en el diagnóstico y seguimiento de infantes con RGD y dismorfias, remarcando la relevancia de los estudios citogenéticos y moleculares en pacientes con fenotipos complejos, para una mejor orientación pronóstica, terapéutica y brindar información valiosa para el asesoramiento genético familiar.

GM 26

EXPERIENCIA MULTICÉNTRICA DE VIDA REAL EN PACIENTES CON ACONDROPLASIA, TRATADOS CON VOSORITIDA EN ARGENTINA

Dellamea C., M.S. Andersen², J. De Victor³, M.D.L.P. Del Valle⁴, E.D. Gil⁵, F. Pabletich⁶. ¹Hospital Pediátrico Avelino Castelán, Chaco, Argentina; ²Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina; ³Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón (ex Castex), Buenos Aires, Argentina; ⁴Polimed Consultorio General Villegas, Buenos Aires, Argentina; ⁵Hospital Interzonal Especializado Materno Infantil, Buenos Aires, Argentina; ⁶Hospital Privado Universitario de Córdoba, Córdoba, Argentina. wawacaro@hotmail.com

La acondroplasia es la causa más frecuente de talla baja desproporcionada, con una frecuencia de 1:25.000 nacimientos. Se produce por una variante patogénica en el gen que codifica para el factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3). Se asocia a diferentes complicaciones médicas y a reducción en la calidad de vida. Vosoritida es un análogo del péptido natriurético tipo C, que estimula el crecimiento óseo endocondral. Se realizó un estudio descriptivo, observacional y retrospectivo, de un grupo de 20 pacientes con diagnóstico clínico y molecular de acondroplasia, en seguimiento en diferentes centros de Argentina, que recibieron tratamiento con Vosoritida durante al menos 12 meses. Cada niño recibió 15 ug/kg/día subcutáneo. Se evaluó la eficacia del tratamiento a través de la velocidad de crecimiento en cm/año, el score z de talla, la envergadura en centímetros, la presencia de efectos adversos y la calidad de vida. La muestra se dividió en cuatro rangos etarios. El período de tratamiento recibido fue de 12 a 36 meses. Los pacientes han presentado mejoras significativas en su velocidad de crecimiento, envergadura y calidad de vida en todos los rangos etarios. Los efectos adversos reportados fueron leves, esperables y transitorios. Adicionalmente informamos cuatro niños con hipertricosis transitoria. El tratamiento con Vosoritida ha demostrado ser efectivo y seguro en la población estudiada de niños con acondroplasia en Argentina, mejorando velocidad de crecimiento anualizada, envergadura y calidad de vida, en ausencia de efectos adversos significativos.

GM 27

**UNA NUEVA PLATAFORMA HÍBRIDA
COMO ESTRATEGIA PARA PROMOVER
LA REGENERACIÓN DE NERVIOS
PERIFÉRICOS**

Donalísio D.O.¹, J. Orosco², V. Usach¹, R. Glisoni³, P. Mendoza Zelis², P. Setton-avruj¹. ¹Instituto de Química y Fisicoquímica Biológicas "Prof. Alejandro C. Paladini", Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET) - Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina; ²Instituto de Física La Plata (IFLP), Universidad Nacional de La Plata - CONICET, Buenos Aires, Argentina; ³Instituto NANOBIOTEC, UBA-CONICET, Buenos Aires, Argentina. daviddonalísio@gmail.com

Las neuropatías periféricas son eventos de alta frecuencia que difícilmente logran recuperaciones completas. Nuestro grupo, se enfoca en desarrollar nuevas estrategias utilizando células multipotentes y nanotecnología para promover la neuroregeneración. En este trabajo describimos la generación de una "plataforma híbrida" compuesta por células mononucleares de médula ósea (CMMO) transfectadas con nanocápsulas (NC) de PLGA funcionalizadas con bPEI y cargadas con nanopartículas magnéticas (NPM) para ser direccionadas remotamente, y un fluorocromo, para detectarlas en el nervio lesionado. La plataforma híbrida trasplantada por vía sistémica en un modelo de degeneración Walleriana en ratas promovido por la compresión del nervio ciático durante 30 segundos, es direccionada magnéticamente (DM) al nervio lesionado. Tanto las NPM como las NC de PLGA cargadas con NPM se caracterizaron mediante TEM, VSM y TG. A su vez, se adsorbió ADNp a las NC-PLGA con bPEI y se corroboró su interacción y reversibilidad mediante ensayos de retención electroforética. Por último, mediante ensayos de comportamiento e inmunohistoquímica se demostró la efectividad del DM en la llegada de la plataforma híbrida, la recuperación morfológica y funcional y la ausencia de efectos deletéreos. Nuestros resultados sugieren que la plataforma híbrida sometida a DM es reclutada en la zona de la lesión y podría ser combinada con la sobreexpresión de factores tróficos como NGF y BDNF mediante ARNm, con el fin de evaluar el mecanismo neuroregenerativo mediado por las CMMO y postular aproximaciones terapéuticas.