

CHGHF

CITOGENÉTICA, GENÉTICA HUMANA Y FARMACOGENÉTICA

HUMAN CYTOGENETICS, HUMAN GENETICS AND PHARMACOGENETICS

CHGHF 1

VARIANTES CITOGÉNÉTICAS COMPLEJAS EN LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA: EXPERIENCIA DE UN LABORATORIO DE REFERENCIA.

Medina Vania¹, Luciana Borgarello L.¹, Infante D.¹, Sanguinetti A.¹, González M.¹, Tafernaberry E.¹, Bacigalupe C.², Meneses D.², Ross F.², Ballesté R.³, López P.¹. ¹ Laboratorio de Citogenética Hematooncológica, Asociación Española, Uruguay, ² Laboratorio de FISH, Asociación Española, Uruguay, ³ Laboratorio de la Asociación Española, Uruguay. vaniamedinacarsin@gmail.com

La Leucemia Mieloide Crónica (LMC) es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por la expansión clonal de precursores mieloides. Su principal alteración genética es el cromosoma Filadelfia, originado por la traslocación t(9;22), que genera el gen quimérico BCR::ABL1, responsable de una tirosin-quinasa constitutivamente activa. Existen variantes complejas de LMC (LMC variantes) en las que participan uno o más cromosomas adicionales además de los cromosomas 9 y 22. Estas pueden originarse en 1 paso, mediante roturas y reordenamientos simultáneos, o en 2 pasos, tras una t(9;22) inicial seguida de nuevos reordenamientos. El estudio citogenético y el análisis por hibridación in situ fluorescente (FISH) permiten identificar estos mecanismos. El objetivo del trabajo fue caracterizar las LMC variantes diagnosticadas en nuestro laboratorio. Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal de los casos de LMC variante del laboratorio de citogenética de la Asociación Española entre 1994 y 2026. Se analizaron los cromosomas involucrados y el patrón de FISH. De 21870 estudios citogenéticos procesados, se identificaron 451 casos de LMC debut, de los cuales 23 (5,1%) correspondieron a LMC variantes. 17 presentaron reordenamientos de 3 cromosomas y 6 de 4 cromosomas. 18 de 23 correspondieron a mecanismos en 1 paso. Los cromosomas más frecuentemente involucrados fueron el 1 y el 19. Estos hallazgos concuerdan con lo reportado en la literatura y destacan la utilidad del análisis combinado de citogenética convencional y FISH para la caracterización de variantes complejas.

CHGHF 2

MOSAICISMO DE TRISOMÍA 21: COMPARACIÓN DE TRES TEJIDOS POR CARIOTIPO Y FISH, Y SU RELACIÓN CON EL FENOTIPO.

Ortiz-Lagunas L.A.¹, Domínguez-Quezada M.G.², Figueroa L.E.², Reyes-Rodríguez C.D.¹, Cazares C.M.², Aguayo-Orozco T.A.², ¹ Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México, ² División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México. leslie.ortiz9884@alumnos.udg.mx

La trisomía 21 en mosaico (T21M) se asocia con una gran variabilidad fenotípica que suele depender del porcentaje de células trisómicas, sin embargo, la mayoría de los estudios de T21M se han realizado en sangre periférica como tejido único, y pocos han incluido el análisis de mucosa oral o fibroblastos. El objetivo de este estudio fue analizar el porcentaje de células trisómicas en tejidos representativos de las tres capas germinativas y su relación con el fenotipo en pacientes con T21M, así como las diferencias tejido-específicas. Se estudiaron 13 pacientes con sospecha de T21M, se realizó cariotipo en sangre periférica a 30 metafases, y FISH en 500 células de sangre periférica, 200 de mucosa oral y 100 células epiteliales obtenidas de sedimento urinario, representando mesodermo, ectodermo y endodermo respectivamente. El porcentaje de células trisómicas por FISH osciló entre 2.8 y 93.6 %, evidenciando la variabilidad citogenética. En la mayoría de los casos, se observó concordancia entre cariotipo y FISH en linfocitos, sin embargo, la FISH permitió detectar T21M en algunos casos no identificados por el cariotipo. Asimismo, se identificaron diferencias entre el porcentaje de células trisómicas en los diferentes tejidos en un solo paciente. Estos hallazgos sugieren que la distribución tejido-específica de la T21M influye en la expresión fenotípica y explican, en parte, su heterogeneidad clínica, destacando la importancia de analizar múltiples tejidos y emplear metodologías complementarias para una caracterización detallada y personalizada.

CHGHF 3

VARÓN 47,XXX: ABORDAJE CLÍNICO Y CITOGÉNÉTICO

Tais Auteri M.^{1,2}, Teiber M.L.², Laudicina A.³, Zurita S.¹, Predieri D.¹, Rojas G.¹, Stella F.^{1,2}. ¹ Hospital Nacional Alejandro Posadas, Argentina, ² Universidad de Morón, Argentina, ³ Lexel Medical SRL, Argentina. micolauteri@yahoo.com.ar

La trisomía del cromosoma X en individuos con fenotipo masculino constituye una alteración citogenética excepcional, generalmente asociada a reordenamientos del gen SRY. Se presenta el caso de un paciente de 30 meses derivado por micropene, sin antecedentes perinatólogicos ni patológicos de relevancia y con padres sanos. Al examen físico presentó pene de 2x0,5 cm ($<-2,5$ DS), testículos de 1/1 ml en bolsa escrotal y resto del examen normal. Los estudios hormonales iniciales mostraron LH, FSH, testosterona y hormona antimülleriana normales para la edad. Evolucionó con retraso madurativo y dificultades en el aprendizaje, manteniendo talla acorde a la edad cronológica. A los 11 años y 9 meses fue derivado a Genética por persistencia de examen genital prepuberal, aumento de gonadotrofinas y disminución de hormona antimülleriana. Se realizaron estudios citogenéticos en dos muestras independientes complementados con FISH utilizando sondas SRY, SHOX, AZFa y Xpter (LEXEL MEDICAL SRL). El cariotipo evidenció 47,XXX[46]/46,XX[3], sin cromosoma Y detectable; el FISH confirmó la presencia de SRY insertado en Xp y mosaicos bajos ($<1\%$) con tetrasomía y pentasomía del X. El cromosoma X portador de SRY presentó ausencia de AZFa, conservación de SHOX y señal para Xpter, compatible con inserción y no translocación. Los cariotipos parentales fueron normales. Los hallazgos sugieren la coexistencia de no disyunción del cromosoma X y recombinación desigual con inserción ectópica de SRY. Nuestros datos destacan la relevancia del abordaje interdisciplinario para alcanzar un diagnóstico preciso.

CHGHF 4

REORDENAMIENTO CROMOSÓMICO COMPLEJO: EVENTO CONSTITUCIONAL Y ONCOHEMATOLÓGICO

Muñoz C.A.¹, Cortés Penagos C.², Rojas García V.A.¹. ¹ Laboratorios Mendel, México, ² MENDELAB, UMSNH. direccion@mendel.mx

El reordenamiento cromosómico complejo (RCC) constituye una anomalía cromosómica estructural poco frecuente, caracterizada por un intercambio de tres vías, con tres o más puntos de ruptura. Con el objetivo de caracterizar la frecuencia y los patrones de presentación de los RCC de origen constitucional y oncohematológico, se realizó un estudio retrospectivo de casos analizados en Laboratorios Mendel durante el periodo 2018-2025. Se revisaron 18,086 cariotipos obtenidos mediante bandeado GTG, a partir de cultivos celulares estimulados ($n = 8,229$) y sin estimulación mitótica ($n = 9,857$). El análisis citogenético se efectuó con el sistema Applied Spectral Imaging y la nomenclatura se estableció conforme al ISCN vigente. En los estudios constitucionales se identificó un único RCT que involucró a los cromosomas 1, 9 y 11, variante asociada con infertilidad y pérdida gestacional recurrente. En contraste, en el grupo oncohematológico se identificaron 32 casos correspondientes a variantes complejas de tres vías del cromosoma Filadelfia, marcador asociado a leucemia. Los resultados del presente trabajo respaldan el uso del cariotipo como estudio de primera línea en la identificación de RCC y resaltan la necesidad de implementar estrategias diagnósticas integrales basadas en citogenómica y secuenciación de nueva generación, con el fin de resolver la arquitectura de los puntos de ruptura, identificar alteraciones crípticas y comprender el mecanismo de origen. Con este enfoque se optimizará la asesoría genética basada en evidencias de enfermedades constitucionales y neoplásicas. Palabras clave cariotipo, cromosoma Filadelfia, variantes complejas

CHGHF 5

SÍNDROME DE ANGELMAN CON MECANISMO PATOGENICO POCO FRECUENTE

Soriano A.¹, Reyno S.¹, Velázquez T.¹, Romero V.¹, Bagnasco P.¹, Meneses D.¹, Tapié A.¹, Sánchez V.¹, López P.¹, Ballesté R.¹. ¹ Asociación Española Primera de Socorros Mutuos, Uruguay. citogenetica@asesp.com.uy.

El síndrome de Angelman (SA) es una enfermedad del neurodesarrollo caracterizada principalmente por retraso del desarrollo severo, disfunción motora, falta de lenguaje expresivo, hiperactividad, risa frecuente, aspecto feliz y convulsiones frecuentes. Es causado por la pérdida de función o ausencia de la proteína UBE3A. Ambos alelos del gen que codifica a UBE3A se expresan en la mayoría de las células del cuerpo con excepción de las neuronas del sistema nervioso central, donde el alelo de herencia paterna está silenciado y solo se expresa el alelo de herencia materna. Diferentes mecanismos moleculares pueden afectar la expresión del alelo materno: delección del gen, mutaciones puntuales, disomía uniparental y errores en el proceso de impronta genómica. En esta instancia se presenta el caso de una paciente de 3 años con síntomas muy leves que no hacían sospechar SA. El cariotipo identificó una inversión pericéntrica del cromosoma 1 sin relevancia clínica. El estudio de Array CGH no mostró alteraciones. Finalmente, por secuenciación del exoma se identificó la variante c.766C>T; p.(Arg256Ter) en heterocigosis en el gen UBE3A, reportada como patogénica para SA en ClinVar. Luego fue confirmada en su madre. En simultáneo se nos comunica del hallazgo de esta variante en primas de la madre y en una de sus hijas. Dado el patrón de herencia del síndrome se infiere que el abuelo materno, tío abuelo y bisabuelo de la paciente son portadores obligados. Se concluye que la misma es afectada con SA de etiología poco frecuente y con un patrón de herencia familiar acorde.

CHGHF 6

TRANSLOCACIONES SALTARINAS EN HEMATO-ONCOLOGÍA. REPORTE DE CUATRO CASOS PEDIÁTRICOS

Fortunato P.C.¹, Alú M.F.¹, Cruz C.M.¹, Romero C.L.¹, Rodríguez A.C.², Mininni M.F.¹, Rossetti E.¹, Felice M.S.¹, Sánchez La Rosa C.¹, Huckstadt V.¹, Baialardo E.M.¹. ¹ Hospital de Pediatría Garrahan, Argentina, ² Centro Nacional de Genética Médica, Argentina. pamelac.fortunato@gmail.com.

Las translocaciones saltarinas (TS) son anomalías citogenéticas raras donde un mismo segmento cromosómico se transfiere a dos o más cromosomas receptores en distintas líneas celulares. Se han reportado casos de TS en diferentes tipos de leucemias o linfomas. Se han asociado con un mal pronóstico, pero su origen y patogenia aún no han sido esclarecidos. Presentamos cuatro pacientes con TS que fueron caracterizados con técnicas citogenómicas en cultivos de médula ósea. Caso 1: niño de 22 meses con LNH 46~47,XY,i(1)(q10)[9],trp(1)(q21q25)[26],der(4)t(1;4)(q21;q34)[12],- 5[2],t(8;14)(q24;q32)[33],der(9)t(1;9)(q21;p?23)[2],der(13)t(1;13)(q21;p13)[2],+ mar1[8],+mar2[2][cp33]. Caso 2: niño de 11 meses con LMMJ 45,XY,- 7[20],add(3)(p26)[2],add(8)(p23)[2],add(9)(q34)[4],add(18)(p11.3)[2][cp20]. Caso 3: niña de 36 meses con LALA 46,X,- X,+8,der(11)t(1;11)(q24;p15)[12]/46,X,-X,+8,der(16)t(1;16)(q11;q11)[8]. Caso 4: niña de 5 años con LLA-B 51~53,XX,+X,+4,+6,+9,+10,+14,+21[cp4]/46,XX[63] se observó 1q saltarín en las células hiperdiploides. Los casos 1 y 2 fallecieron por progresión de la enfermedad y los casos 3 y 4 se encuentran actualmente en remisión completa. Los resultados fueron confirmados mediante FISH y SKYFISH. Las TS son un reflejo de la inestabilidad cromosómica. La literatura sugiere un alto riesgo de progresión de la enfermedad y un pronóstico desfavorable, se necesitan más estudios moleculares para comprender en profundidad el mecanismo genético subyacente a estas alteraciones y su relevancia clínica, con el objetivo de optimizar el tratamiento de los pacientes.

CHGHF 7

CARACTERIZACIÓN CITOGÉNOMICA DE UNA TRANSLOCACIÓN DESBALANCEADA DER(18)T(9;18) EN UN PACIENTE CON RETRASO DEL NEURODESARROLLO Y DISMORFIAS

Sioli G.A.¹, Correa M.J.¹, Garcete L.M.¹, Furnus G.N.A.¹, Caffetti J.D.¹. ¹ Laboratorio de Citogenética y Genética Humana (LACyGH), FCEQyN-UNaM, Argentina, gastonsioli@gmail.com.

Las alteraciones cromosómicas estructurales desbalanceadas constituyen una causa importante de retraso del neurodesarrollo, discapacidad intelectual y malformaciones congénitas, siendo necesario integrar distintas metodologías para su caracterización. Se presenta el caso de un paciente de 12 años con retraso del desarrollo y del lenguaje, hipoplasia de cuerpo calloso, ventriculomegalia, hipotonía y anomalías craneofaciales. A partir de muestras de sangre periférica heparinizada, se realizaron cultivos de linfocitos por 72 h y la técnica de bandedo GTG. El análisis citogenético reveló un cariotipo masculino con una posible alteración estructural desbalanceada compatible con un cromosoma 18 derivado: 46,XY,?der(18)t(9;18)(p23;q22.2)[50]. Los análisis cromosómicos parentales resultaron normales, sugiriendo un evento *de novo*. Para confirmar el desbalance, se realizó la técnica de hibridación in situ fluorescente (FISH) utilizando sondas locus específica para 9p23 (JAK2) y subteloméricas para 18qter, observándose tres señales para 9p23 y una señal para 18qter en el 100% de los núcleos interfásicos analizados. Adicionalmente, el análisis de microarreglos cromosómicos (CMA) evidenció una ganancia de 12,8 Mb en 9p24.3p23 y una pérdida de 10,6 Mb en 18q22.2q23. Estos hallazgos permitieron verificar la presencia de una translocación desbalanceada entre el brazo corto de un cromosoma 9 y el brazo largo de un cromosoma 18, resultando en una trisomía parcial 9pter→p23 y una monosomía parcial 18q22.2→qter. Este estudio destaca la integración entre la citogenética clásica, FISH y CMA para la caracterización de reordenamientos estructurales, aportar información relevante para un abordaje y seguimiento clínico personalizado, y un adecuado asesoramiento genético.

CHGHF 8

MAPEO ÓPTICO DEL GENOMA (OGM) Y CARIOTIPO UN ENFOQUE INTEGRADO PARA IDENTIFICACIÓN DE REGIONES CRÍTICAS EN CÉLULAS DE NSCLC

Clavijo Moreno A.S.¹, ¹ Hospital Universitario San Ignacio, Colombia. asclavijo@husi.org.co.

Los análisis integrados de datos genómicos son una herramienta poderosa para identificar y caracterizar alteraciones citogenéticas que pueden mejorar la comprensión del comportamiento y evolución tumoral. Dada la disponibilidad de tecnologías citogenómicas de alta resolución el objetivo propuesto fue analizar células tumorales de pulmón e identificar alteraciones cromosómicas críticas de importancia en la dinámica tumoral. Se analizaron por cariotipo BG, FISH, y OGM tres líneas tumorales de pulmón (A549, H23, H292), y células tumorales de 3 pacientes con NSCLC. La citogenómica por BG y OGM evidenció inestabilidad y alteraciones cromosómicas características del genotipo tumoral. Poliploidía y translocaciones de baja frecuencia fue posible identificarlas por BG, así como roturas, figuras aberrantes e isocromosomas, mientras que el poder de resolución de OGM permitió inferir procesos de cromanegeesis, detectar alteraciones submicroscópicas y complejas, y definir puntos de ruptura. La implementación de BG y OGM condujo a la identificación de las regiones 1q21, 7q31, 15q21 y Xq21 como puntos comunes de rotura que podrían tener relevancia en el cáncer de pulmón, 1q21 previamente se ha reportado como una región de alto riesgo en Mieloma Múltiple y su papel en NSCLC como el de las otras regiones deberá ser estudiado. Este estudio piloto, implementando metodologías citogenómicas ha resultado de gran valor en la identificación de alteraciones del genoma tumoral de NSCLC y ha permitido la identificación de anomalías en regiones que pueden tener significado biológico.

CHGHF 9

VARIANTES FARMACOGENÉTICAS EN ABCB1, CYP2C19, CYP2D6 Y CYP3A4 Y TOXICIDAD A HORMONOTERAPIA EN MUJERES MEXICANAS CON CÁNCER DE MAMA

Vázquez Gastélum C.¹, Robledo Pulido J.J.², Monserrat Ortega Viruett X.², Mendoza Hernández L.², de Santiago Mosqueda E.I.³, Ronquillo Carreón C.A.³, Mariscal Ramírez I.³, Rosales Reynoso M.², Murillo Torres B.O.⁴, Flores Delgado W.E.⁵, Rivera Rivera S.⁵, Sánchez López J.Y.². ¹ Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, México, ² Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, ³ Departamento Clínico de Oncología Médica. Centro Médico Nacional de Occidente, México, ⁴ Unidad Médica de Alta Especialidad No 1, Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, ⁵ Coordinación de Atención Oncológica, Instituto Mexicano del Seguro Social, México. carovg7@gmail.com.

La hormonoterapia es un pilar en el tratamiento del cáncer de mama (CM); sin embargo, existe variabilidad interindividual en la toxicidad a tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa (IA). Variantes en genes ABCB1, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 pueden modificar el metabolismo y transporte de estos fármacos. No obstante, la evidencia en población latinoamericana es limitada. El objetivo fue evaluar la asociación entre variantes genéticas en ABCB1, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 y la toxicidad a hormonoterapia en pacientes mexicanas con CM. Se incluyeron variables clínicas, tumorales y de tratamiento de 135 pacientes con CM. Se analizaron las variantes rs1045642, rs1128503, rs2032582 en ABCB1; rs4244285 en CYP2C19; rs3892097, rs1065852, rs28371725 en CYP2D6; y rs2740574 en CYP3A4 por PCR en tiempo real con sondas TaqMan. Se evaluó la asociación con toxicidad general utilizando la prueba exacta de Fisher considerando una p significativa <0.05 . El 50% de las pacientes recibieron tamoxifeno y 66% IA (no excluyentes). La toxicidad a tamoxifeno fue de 59% y de 26%, 25% y 21% para anastrozol, letrozol y exemestano, respectivamente. Las variantes rs2032582 y rs1128503 en ABCB1 se asociaron a toxicidad por letrozol, genotipos CC ($p=0.036$) y GG ($p=0.002$). Asimismo, la variante rs3892097 en CYP2D6 a toxicidad por anastrozol, genotipo CC ($p=0.019$). En conclusión, variantes en los genes ABCB1 y CYP2D6 se asociaron con toxicidad por IA en esta población mexicana. Estos hallazgos resaltan el papel de la farmacogenética en la predicción de efectos adversos en hormonoterapia.

CHGHF 10

FRECUENCIA DE VARIANTES FARMACOGENÉTICAS CLÍNICAMENTE RELEVANTES EN DPYD Y UGT1A1 EN UNA COHORTE ONCOLÓGICA DERIVADA PARA GENOTIPADO EN URUGUAY

Alzogaray V.¹, Korbit A.¹. ¹ Laboratorio ADN Uruguay, Uruguay, ¹ Hospital de Clínicas, Uruguay. v.n.alzogaray@gmail.com.

Introducción. Las fluoropirimidinas y el irinotecan son pilares terapéuticos en múltiples tumores sólidos. Variantes en los genes DPYD y UGT1A1 se asocian a mayor riesgo de toxicidad, aunque existen escasos datos en poblaciones latinoamericanas y particularmente en Uruguay. **Objetivo.** Determinar la frecuencia de variantes farmacogenéticas clínicamente relevantes en DPYD y UGT1A1 en una cohorte de pacientes oncológicos en Uruguay. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio observacional descriptivo en 216 pacientes oncológicos sometidos a genotipado farmacogenético en práctica clínica habitual. Se analizaron las variantes DPYD c.1905+1G>A (*2A), c.1679T>G (13), c.2846A>T y c.1129-5923C>G (HapB3), así como UGT1A1 28 y *6. **Resultados.** La cohorte incluyó 114 mujeres y 102 hombres, con edad media de 61,5 años (26-86). En DPYD se identificaron 6 portadores (2,78%): c.2846A>T fue la variante más frecuente ($n=4$; 1,85%), seguida de HapB3 ($n=2$; 0,93%); no se detectaron variantes 2A ni 13. Para UGT1A1, 95/160 pacientes (59,4%) presentaron al menos una variante, predominantemente UGT1A1*28 ($n=93$; 58,1%), mientras que UGT1A1*6 fue infrecuente ($n=2$; 1,25%). Dos pacientes presentaron variantes en ambos genes. En total, 99/216 individuos (45,8%) presentaron al menos una variante relevante. **Conclusión.** Una proporción significativa de pacientes oncológicos uruguayos presenta variantes farmacogenéticas en DPYD y/o UGT1A1, destacando la potencial utilidad clínica de la farmacogenómica para optimizar tratamientos con fluoropirimidinas e irinotecan.

CHGHF 11

VARIANTES GENÉTICAS QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA Y TOXICIDAD A LOS GLUCOCORTICOIDES EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Palermo C.¹, Da Luz J.², Laluz F.³, Soler A.², Corvo I.¹

Laboratorio de Moléculas Bioactivas, Departamento de Ciencias Biológicas, Cenur Litoral Norte, Udelar, Uruguay, ² Laboratorio de Genética Molecular Humana, Departamento de Ciencias Biológicas, Cenur Litoral Norte, Udelar, Uruguay, ³ Servicio de Hemato Oncología, Hospital de Paysandú, Uruguay, carlupal@gmail.com.

Los glucocorticoides (GC) son componentes clave en el tratamiento de diversas enfermedades. Su administración en dosis altas y por períodos prolongados es parte fundamental del tratamiento de la leucemia linfooblástica aguda (LLA), el cáncer pediátrico más común. El metabolismo de los GC involucra múltiples genes y polimorfismos que pueden influir en la eficacia terapéutica y en la aparición de efectos adversos. Este estudio tiene como objetivo analizar variantes alélicas de genes implicados en la vía metabólica de los GC, para evaluar su asociación con la respuesta al tratamiento y la toxicidad en pacientes con LLA. Inicialmente, se enfocó en la familia génica IKZF, factor de transcripción relacionado con la respuesta a GC, y en la familia GST, involucrada en su metabolismo. Se desarrollaron protocolos moleculares optimizados para detectar: en IKZF1, deleciones mediante PCR múltiple y genotipado mediante qPCR con sondas Taqman de dos SNPs (rs4132601 y rs11978267). En GST, se evaluó la presencia o deleción de GSTT1 y GSTM1 por PCR múltiple, y se genotiparon 2 SNPs en GSTP1 (rs1695 y rs1138272) mediante PCR-RFLP y PCR-secuenciación, respectivamente. El análisis de ADN genómico de pacientes con LLA evidenció deleciones en IKZF1, así como deleciones homo y heterocigotas en GSTT1 y GSTM1. Además, se identificaron los tres genotipos posibles para los SNPs estudiados. Los próximos pasos implicarán la realización de estudios de asociación con respuesta terapéutica y efectos adversos.

CHGHF 12

¿ESTAMOS TRATANDO IGUAL A PACIENTES DIFERENTES? FARMACOGENÉTICA DE TRATAMIENTO CON ANTIDEPRESIVOS DEL TIPO ISRS EN SALTO, URUGUAY.

Burgueño Rodríguez G.¹, Álvarez C.², Tambucho V.³, Torres F.², Varela R.³, Mennonni A.², Damborenea S.², Rodríguez L.⁴, da Luz J.¹. ¹ Laboratorio de Genética Molecular Humana, Depto. de Ciencias Biológicas, CENUR Litoral Norte, Udelar, Uruguay, ² Centro de Salud Mental, Sociedad Médico Quirúrgica de Salto-IAMPP (CAM), Uruguay, ³ Red de Atención Primaria de la Administración de los Servicios de Salud del Estado y Sociedad Médico Quirúrgica de Salto-IAMPP, Uruguay, ⁴ Dirección Departamental de Salud de Salto, Ministerio de Salud Pública y Sociedad Médico Quirúrgica de Salto, Uruguay. -gburguenorodriguez@gmail.com.

La variabilidad interindividual en la respuesta a los antidepresivos del tipo inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) constituye un desafío clínico relevante. La farmacogenética, en particular el análisis de genes implicados en el metabolismo de fármacos, permite avanzar hacia estrategias terapéuticas más personalizadas. La presente investigación tiene como objetivo evaluar la frecuencia de fenotipos metabolizadores de CYP2D6, CYP2C19 y CYP2B6, y su relación con la respuesta al tratamiento con ISRS en una cohorte de pacientes medicados con algún ISRS. Se realizó la genotipificación y se clasificaron los individuos según su fenotipo metabolizador (lento, intermedio, normal y ultrarrápido) para los tres genes. Los resultados preliminares indican que en una muestra de 100 pacientes aproximadamente el 50% de la muestra presenta fenotipos metabolizadores distintos al normal considerando solamente los genes CYP2C19 y CYP2B6, valor que aumentará cuando se culmine el análisis del gen CYP2D6. Esta distribución sugiere una alta prevalencia de variabilidad metabólica potencialmente relevante desde el punto de vista clínico. El análisis en curso busca correlacionar estos fenotipos con la respuesta terapéutica, incluyendo eficacia y aparición de efectos adversos. Estos hallazgos preliminares refuerzan la importancia de incorporar herramientas farmacogenéticas en la práctica clínica para optimizar el tratamiento con ISRS.

CHGHF 13

VARIANTES DE MICROARN Y RESPUESTA AL METOTREXATO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

da Luz J.¹, Escanellas M.², Gerez A.², Olguín P.², Pérez M.², Popelka J.², Dávila S.¹, Techera V.¹, Rodríguez N.³, D'Andrea L.⁴, Burgueño G.¹, Soler A.M.¹, Camarri V.², ¹ Laboratorio de Genética Molecular Humana, Departamento de Ciencias Biológicas, CENUR Litoral Norte, Salto, Udelar, Uruguay, ² Facultad de Medicina, Uruguay, ³ Unidad de Genómica y Bioinformática, Departamento de Ciencias Biológicas, CENUR Litoral Norte, Salto, Udelar, Uruguay, ⁴ Fundación Perez Scremini, Uruguay, abayubatac@gmail.com.

La Leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia hematológica pediátrica más frecuente y se caracteriza por la proliferación anormal de linfoblastos en médula ósea. Aunque, más del 80% de los pacientes atendidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR) logran la remisión completa, muchos de ellos sufren toxicidad farmacológica severa. El metotrexato (MTX) es un antimetabolito de la familia de los folatos que se administra en las 5 fases del tratamiento y presenta un estrecho rango terapéutico. En la fase de consolidación se administra a altas dosis (2 o 5g/m²) en 4 pulsos. En este trabajo se analizará la presencia de eventos adversos (gastrointestinales, hematológicos, mucositis) en relación con polimorfismos en 8 genes de microARN (miR-6083, miR-595, miR-2053, miR-1206, miR-323b, miR-4308, miR-6805, miR-5189) durante la fase de consolidación. Polimorfismos en estos microARNs se determinaron por secuenciación (NGS) en 141 pacientes pediátricos con LLA del CHPR. La relación entre las variantes genéticas y los eventos adversos se analizaron por el test Fisher y por regresión logística binaria múltiple. Solo el rs1050518 del miR-2053 mostró asociaciones estadísticamente significativas con mucositis, eventos gastrointestinales y plaquetopenia. Las primeras dos se observaron exclusivamente con dosis altas de MTX (5 g/m²), sugiriendo un efecto dependiente de la dosis. El rol de miR2053 puede estar relacionado con su papel modulador de la vía PI3K/AKT, implicada en la proliferación y reparación epitelial, aportando una base biológica a la mayor toxicidad observada.

CHGHF 14

¿VARIABILIDAD FARMACOGENÉTICA Y RIESGO FUNCIONAL EN LA POBLACIÓN URUGUAYA

Rodriguez de avila soto L. I.¹, Colistro V.², – Mónica Sans M.³, Abayubá da luz J.¹, Soler A. M.¹, ¹ Laboratorio de Genética Molecular Humana, Depto. de Ciencias Biológicas, CENUR Litoral Norte, Universidad de la República, Salto, Uruguay, ² Departamento de Medicina preventiva y Social, Facultad de Medicina, Universidad de la República (Udelar), Montevideo, Uruguay, ³ Departamento de Antropología Biológica, Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación, Universidad de la República, Uruguay. lucasnacho14@gmail.com

La farmacogenética estudia cómo las variaciones genéticas modulan la respuesta a los fármacos, en gran medida por su impacto en el metabolismo. La distribución de estas variantes no es homogénea entre las poblaciones, lo que dificulta la extrapolación de los resultados. Uruguay es una población trihíbrida con predominio de ascendencia europea y contribuciones amerindias y africanas, en la que podrían coexistir variantes farmacogenéticas con frecuencias particulares. El objetivo de este trabajo fue analizar variantes en 21 farmacogenes de nivel A del Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) en 201 uruguayos de distintos departamentos. Los individuos fueron genotipados mediante el Axiom Spain Biobank Array, que incluye aproximadamente 800000 SNPs distribuidos a lo largo del genoma. De los 914 SNPs identificados en estos farmacogenes, 662 estaban reportados en 1000 Genomas y 16 de ellos, ubicados en 8 genes (CYP2C9, CYP2D6, CYP2B6, CYP2C19, CYP3A5, DPYD, TPMT y SLCO1B1), corresponden a variantes accionables según CPIC. El 85% de los individuos presentó al menos una variante accionable y el 51% al menos dos. Asimismo, el 12,4% mostró una reducción del 25–50% respecto al perfil farmacogenético de referencia, mientras que el 87,6% presentó una pérdida funcional menor al 25%. Estos resultados resaltan la importancia de caracterizar las variantes farmacogenéticas presentes en cada población con el fin de adecuar las terapias en función del genotipo y avanzar hacia la medicina personalizada.

CHGHF 15

DIVERSIDAD GENÉTICA DEL SISTEMA RHESUS EN LA POBLACIÓN URUGUAYA

Umpierre P.¹, Rodríguez M.², Falcón A.³, Rivas G.⁴, Da Luz J.¹, Soler A. M.¹. ¹ Laboratorio de Genética Molecular Humana, Depto. de Ciencias Biológicas, CENUR Litoral Norte, Universidad de la República, Salto, Uruguay, ² Hospital Regional Salto, Administración de Servicios de Salud del Estado (ASSE), Salto. Banco de Sangre Eritrom, Salto, Uruguay, ³ Hospital Departamental de Paysandú Escuela del Litoral Galán y Rocha, Administración de Servicios de Salud del Estado, Paysandú, Uruguay, ⁴ Unidad Académica de Medicina Transfusional y Hemoterapia, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Udelar, Montevideo, Uruguay. pierinaumpi@gmail.com

El sistema Rh es muy polimórfico y de gran relevancia en medicina transfusional. Serológicamente, los individuos se clasifican como RhD positivos o negativos en función de la aglutinación. En algunos casos se observan reacciones de baja aglutinación, correspondientes a fenotipos RhD variantes. Estos resultan de mutaciones en el gen RHD y se clasifican como RhD débiles o RhD parciales. La tipificación serológica no permite distinguir entre estos fenotipos, lo que puede impactar en el uso de hemocomponentes. Asimismo, los individuos RhD negativos no expresan el gen RHD, lo que se explica por la presencia de tres alelos: delección del gen (del), "pseudogen" (37pb) y gen híbrido. Para el gen RHD, se analizaron 110 muestras RhD negativo de Montevideo (36), Paysandú (14) y Salto (60). Para RHCE, se analizaron 131 muestras con distintos fenotipos para el antígeno C. La genotipificación se realizó mediante PCR convencional, para la detección de los alelos del, híbrido, 37pb y C/c. Para el gen RHD, el alelo del fue el predominante en las tres poblaciones: Montevideo (97,2%), Paysandú (100%) y Salto (91,7%). Se identificaron dos individuos con el alelo híbrido (Montevideo y Salto), y un individuo con 37 pb. En Salto, el 5% de las muestras presenta resultados sugestivos de la presencia de variantes en heterocigosis. Para el gen RHCE, se identificaron discrepancias entre el fenotipo y el genotipo en 3,8% de las muestras (Salto). Los resultados sugieren posibles diferencias entre los departamentos, destacando la utilidad del abordaje molecular para optimizar la seguridad transfusional.

CHGHF 16

HAPLOTIPADO DE MC1R Y REGIONES FLANQUEANTES MEDIANTE SECUENCIACIÓN DIRIGIDA DE FRAGMENTOS LARGOS

Pereira Previtali M.¹, Cappetta M.¹, Ibáñez A. M.¹, Bertoni J.¹. ¹ Unidad Académica de Genética, Facultad de Medicina, Udelar, Uruguay. marianapereira@fmed.edu.uy

El gen MC1R ha sido ampliamente estudiado por su papel crítico en la melanogénesis y su asociación con la pigmentación cutánea. Presenta un alto grado de polimorfismo, y algunas variantes se asocian al fenotipo red hair color (RHC) y a la predisposición a melanoma cutáneo maligno. Diseñamos una estrategia costo-efectiva para secuenciar una región de 15 kb que incluye MC1R y regiones flanqueantes. La metodología se basó en secuenciación dirigida mediante amplicones solapados obtenidos por PCR de fragmentos largos, utilizando MinION (Oxford Nanopore) con celda Flongle. Las lecturas largas y solapadas permitieron la reconstrucción de haplotipos. Para evaluar la eficacia de la estrategia, se secuenció un individuo con fenotipo RHC y con datos genómicos previos. Se detectaron 28 variantes, 17 más que las previamente identificadas mediante Low-Pass Whole-Genome Sequencing, incluyendo 2 variantes RHC. La reconstrucción de haplotipos determinó que el individuo es heterocigota compuesto para dichas variantes, comportándose a nivel clínico como un homocigota recesivo. Estos resultados evidencian la utilidad de esta estrategia para estudiar regiones genómicas complejas. Con el objetivo de caracterizar la variabilidad haplotípica de MC1R en la población uruguaya y su relación con la predisposición a melanoma cutáneo maligno, estamos realizando un estudio caso-control aplicando la metodología diseñada. Hasta el momento se han secuenciado 13 pacientes con melanoma y 9 controles sanos, encontrándose en proceso el análisis bioinformático para detectar variantes y determinar haplotipos.

CHGHF 17

GENETIC SCREENING REVEALS A LOW PREVALENCE OF ALS-8--ASSOCIATED VAPB VARIANTS IN A BRAZILIAN COHORT

de Paiva P. L.¹, Silva Nolêto Leite de Carvalho S.¹, da Silva Reis A.¹, da Silva Santos R.¹ ¹ Universidade Federal de Goiás, Brasil. pedro.luiizaipa@gmail.com

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is the most common motor neuron disease, marked by progressive degeneration of upper and lower motor neurons. In Brazil, the p.P56S variant in the VAPB (vesicle-associated membrane protein-associated protein B) gene has been identified as the causative mutation of ALS-8, an atypical autosomal dominant form of familial ALS (fALS). Another VAPB variant, p.T46I, has also been associated with fALS, although it has not yet been reported in the Brazilian population. This paired case-control study investigated the contribution of the p.P56S and p.T46I variants to ALS susceptibility in Central Brazil. A total of 115 patients with definite ALS and 115 age- and sex-matched healthy controls were included. All participants were genotyped for the variants p.P56S and p.T46I. No mutant p.P46I alleles were identified in the study population. A single carrier of the p.P56S variant was detected, a patient previously classified as sporadic ALS (sALS). Statistical analysis showed no significant association between p.P56S and ALS risk (OR = 3.02; 95% CI: 0.16–443.49; $p = 0.49$). These findings indicate that the p.P56S and p.T46I variants are rare in Central Brazil and do not significantly contribute to overall ALS susceptibility in this population. However, the identification of a p.P56S carrier among patients initially diagnosed with sALS highlights the clinical relevance of genetic testing in ALS investigation. Larger multicenter studies are warranted to further clarify the role of VAPB variants to ALS pathogenesis and support precision.

CHGHF 18

CHARACTERIZING MEIOTIC PHENOTYPES VIA TESTICULAR BIOPSY TO ELUCIDATE GENETIC ETIOLOGIES IN IDIOPATHIC AZOOSPERMIA

Álvarez Romero C. R.¹, Converti I. J.^{1,2}, Rey Valzacchi G.³, Sciurano R. B.^{1,2} ¹ Instituto de Investigaciones Biomédicas (UBA-CONICET), Fac. de Medicina, UBA, Argentina, ² UA Histología, Fac. de Medicina, UBA, Argentina, ³ PROCREARTE, Servicio de Urología, Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina. rsciurano@fmed.uba.ar

Despite infertility affecting 1 in 6 people (WHO, 2023), the genetic basis for 30–40% of idiopathic male cases remain elusive. However, some authors suggested that mutations regulating meiotic synapsis and recombination drive 10% of non-obstructive azoospermia (NOA). In these patients, testicular biopsy remains, to date, an indispensable procedure for identifying the underlying cause of azoospermia. This work aims to characterize meiotic phenotypes via testicular biopsy and identify candidate genes to improve diagnostics for idiopathic patients. The histopathological profile and specific meiotic protein markers were analysed in four adult patients with NOA, 46,XY karyotype, and apparently normal hormonal and clinical parameters, who consulted for infertility. Testicular tissues were analysed using conventional and transmission electron microscopy, and indirect immunofluorescence with specific protein markers for meiotic recombination (RAD51, MLH1), chromatin remodelling (gamma-H2AX, BRCA1), and homologous chromosome synapsis (SYCP3, SYCP1, SYCE3). The testicular tissue and the meiotic phenotypic profile of the four patients revealed: spermatogenesis arrest at the primary spermatocyte stage with a complete absence of spermatids; significant failure of chromosomal synapsis; and homologous recombination impairment. These profiles closely mirror murine defects, strongly suggesting a genetic etiology. Ultimately, integrating biopsy-based phenotypic characterization with genetic analysis provides a definitive diagnostic pathway for previously unexplained infertility.

CHGHF 19

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE 12 SISTEMAS SANGUÍNEOS EN LA POBLACIÓN URUGUAYA.

Luna Andrada S. L.¹, ¹ UDELAR, CENUR NORESTE sede Tacuarembó, Uruguay. lorena.luna.agro@gmail.com

Los grupos sanguíneos son relevantes en el ámbito médico (transfusiones y trasplantes), pero además se utilizan como marcadores genéticos en estudios poblacionales. Sin embargo, aún existen interrogantes de cómo el proceso de mestizaje y las fuerzas evolutivas han afectado su variabilidad alélica. El objetivo de este estudio fue caracterizar la población uruguaya, en una muestra de 604 individuos de 10 departamentos, mediante el análisis de las variantes moleculares de 12 sistemas sanguíneos. Se utilizó el array Spain Axiom, que incluye 758.740 SNPs, filtrando los SNPs vinculados a grupos sanguíneos y calculando parámetros estadísticos de interés mediante Plink y GenAIEx. A pesar de que los grupos sanguíneos están expuestos a presiones selectivas relacionadas con patógenos, la población general se encuentra en Hardy-Weinberg para la mayoría de los SNPs analizados. El análisis AMOVA indica una alta diversidad genética individual (92%) y una marcada homogeneidad entre los grupos analizados, pero con estructuración leve tal vez debida al origen diverso de la población, lo que es coincidente con los valores de F_{st} (0,004, $p=0,003$) y F_{is} (0,079, $p=0,001$). El análisis de distancias genéticas graficadas en coordenadas principales y dendrogramas muestra que las poblaciones de Uruguay poseen una marcada diferenciación con las poblaciones africanas y asiáticas en comparación con las europeas y otras latinoamericanas donde es menor (concordante con datos bibliográficos de ancestría). Así como también una clusterización diferencial entre la región norte y sur de Uruguay.

CHGHF 20

EVIDENCIA DE EFECTO FUNDADOR EN FAMILIAS URUGUAYAS CON DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS TIPO D3.

Solé H.¹, ¹ CENUR Noreste, Udelar, Uruguay. horaciosole21@gmail.com

Desde 2004 se han identificado en Nueva Palmira, Uruguay, más de 60 casos de LGMD D3, la distrofia de cinturas más frecuente del país, caracterizada por la mutación missense 1132G>C (p.Asp378His) en HNRNPDL (4q21, exón 6), también reportada en España y Argentina. Se busca reconstruir las conexiones familiares entre los individuos afectados, con el fin de determinar si pertenecen a una misma familia extendida y aportar evidencia de un efecto fundador. Se reconstruyeron las genealogías de pacientes uruguayos y argentinos a partir de información brindada por los participantes y fuentes documentales. Además, se secuenciaron y analizaron bioinformáticamente los exomas de 19 pacientes, inicialmente seleccionados por no presentar relaciones familiares conocidas. Posteriormente, se incorporaron exomas de individuos de las mismas familias nucleares con diversa sintomatología y edad de inicio. La identidad por descendencia se estimó con PLINK v1.9, los vínculos se categorizaron con PRIMUS y la visualización se realizó mediante scripts de Python. De los 19 individuos analizados, 14 comparten una porción del genoma que evidenció una red familiar, para la cual se reconstruyeron vínculos de hasta tercer grado (primo, bisabuelo, tío-sobrino medio), algunos no reportados previamente; no se descarta que los otros pacientes tengan relaciones más lejanas. La genealogía situó al ancestro común probable hacia fines del siglo XVIII. Los resultados genealógicos y bioinformáticos fueron coherentes, y respaldan la hipótesis de una familia extendida con vínculos aún más antiguos por explorar.

CHGHF 21

ANCESTRÍAS AMERINDIAS CHILENAS SE ASOCIAN A PATRONES DIFERENCIALES DE EXPRESIÓN GÉNICA EN VÍAS INFLAMATORIAS Y METABOLISMO LIPÍDICO EN CÉLULAS INMUNES

García Méndez N.¹, Curiqueo Roca C.², Marchese D.², Rojas Hidalgo A.², Rodríguez R.¹, Aguilar K.¹, Marcelain K.¹, Erices J. I.¹, Plaza A.¹, Colombo A.³, Donoso G.⁴, Barrenechea C.⁴, Huanaco A.⁵, Fonseca M.⁵, Méndez T.⁶, Arévalo T.⁷, Corona J. A.⁸, Moreno A.⁸, Ortiz Ramírez C.⁸, Espitia M.⁹, Barreto G.⁹, Robles Espinoza D.¹⁰, Guerrero Cázares H.¹¹, Spangenberg L.¹², Gallo C.¹³, Possik P.¹⁴, dos Santos Dias B.¹⁵, Zambada Moreno O.⁸, Espinosa Jaime A.⁸, Severino P.¹⁴, Maracaja Coutinho V.², Verdugo R. A.¹ ¹ Departamento de Oncología Básica Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile, ² Advanced Center for Chronic Diseases (ACCDiS), Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile, Chile, ³ Centro para la Prevención y el Control del Cáncer y Departamento de Anatomía Patológica, Universidad de Chile, Chile, ⁴ Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Chile, ⁵ Centro de Investigación de Estudios Avanzados del Maule, Universidad Católica del Maule, Chile, ⁶ Clínica Estética Marcelo Fonseca, Chile, ⁷ Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Chile, Chile, ⁸ Facultad de Medicina, Universidad Católica del Maule, Chile, ⁹ Unidad de Genómica Avanzada (UGA-LANGEBIO), CINVESTAV, México, ¹⁰ Laboratorio de Genética Molecular Humana, Departamento de Biología, Universidad del Valle, Colombia, ¹¹ Laboratorio Internacional de Investigación sobre el Genoma Humano, Universidad Nacional Autónoma de México, México, ¹² Department of Neurosurgery, Mayo Clinic, Estados Unidos, ¹³ Institut Pasteur de Montevideo y Departamento Básico de Medicina, Universidad de la República, Uruguay, ¹⁴ Laboratorios de Investigación y Desarrollo, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú, ¹⁵ Instituto Nacional de Cáncer, Rio de Janeiro, Brasil, ¹⁶ Instituto Israelita de Ensino e Pesquisa Albert Einstein, Hospital Israelita Albert Einstein, Brasil. nailagarciamendez@gmail.com

La colestiasis es el principal factor de riesgo para el cáncer vesicular, que en Chile presenta alta mortalidad y variabilidad geográfica y étnica. Aymaras y mapuches muestran alta prevalencia de cálculos biliares, con mayor mortalidad en mapuches, mientras que los diaguitas no presentan alta frecuencia. Buscamos identificar diferencias en la composición de células mononucleares (PBMCs) y en la expresión génica, y evaluar si variaciones genéticas explican diferencias latitudinales en la predisposición a colestiasis y cáncer vesicular. Se reclutaron 20 aymaras, 21 diaguitas, 37 mapuches y 17 mestizos. Se utilizó secuenciación unicelular y genotipificación. Evaluamos la composición de PBMCs, la expresión génica diferencial por subtipo celular entre las etnias y el enriquecimiento de vías. Observamos diferencias en la composición de monocitos CD14+ entre aymaras y diaguitas. Entre aymaras y mapuches, estos monocitos mostraron diferencias en enriquecimiento de vías de inmunidad innata e inflamación (NF- κ B, TNF, IL-17), metabolismo lipídico y en módulos de coexpresión génica, sugiriendo variaciones transcripcionales asociadas a respuestas inflamatorias y procesos metabólicos relevantes para colestiasis y cáncer vesicular. La divergencia genética se correlacionó con la distancia geográfica y las diferencias en los perfiles de expresión. Concluimos que las ancestrías amerindias se asocian con patrones diferenciales de expresión génica en vías inflamatorias y del metabolismo lipídico, con efectos específicos según el subtipo de PBMCs.

CHGHF 22

CARACTERIZACIÓN DE GENES IMPLICADOS EN LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR Y VARIABILIDAD DE LA ANCESTRÍA EN LA POBLACIÓN DE JUJUY

Blanc Impini S. A.^{1,2}, Pinto Almán P.², Catanesi C. I.^{1,2}, Bailliet J. E.³, Muzzio M.¹ ¹ Instituto Multidisciplinario de Biología Celular, ² Facultad de Ciencias Naturales y Museo, UNLP, Argentina, ³ Unidad de Genética, Hospital Materno Infantil de Jujuy, Argentina, ⁴ Instituto de Ecorregiones Andinas (INECOA - UNJu - CONICET), Jujuy, Argentina, ⁵ Instituto de Biología de la Altura (INBIAL - UNJu), Jujuy, Argentina. sofiblan97@gmail.com

La población del noroeste argentino es resultante de un proceso que integra flujos genéticos prehispánicos entre grupos del altiplano e incas, con la posterior colonización española y movimientos migratorios. Esto hace necesario profundizar en análisis genómicos para mejorar la representatividad de las poblaciones nativo-americanas en la medicina personalizada. Analizamos exomas completos de 231 jujeños siguiendo las "Best Practices" de GATK. Realizamos análisis de componentes principales y de ancestría (Admixture, K=3). Los resultados mostraron una contribución predominante americana (70%), seguida de una europea (27,11%) y una africana baja pero detectable (2,68%). Se observó una variabilidad estándar en los componentes americano y europeo de 20%, con individuos que presentan ancestría casi exclusivamente nativa y otros con un fuerte componente europeo. Además se caracterizó la variación en genes involucrados en el procesamiento de estímulos dolorosos, de los sistemas opioide (OPRM1, OPRK1, OPRD1, PDYN, PENK y POMC) y endocannabinoide (CNR1, CNR2, FAAH, DAGLA, DAGLB y TRPV1). Utilizando el Variant Effect Predictor (VEP) de Ensembl, identificamos variantes novedosas no descritas previamente en bases de datos internacionales: 5 en CNR2, 4 en TRPV1 y PENK, y 1 en DAGLA. Estos hallazgos resaltan la importancia de realizar estudios genómicos en poblaciones latinoamericanas. La detección de variantes únicas y la caracterización de la estructura poblacional de Jujuy resultan fundamentales para el desarrollo de estrategias terapéuticas más precisas y representativas.

CHGHF 23

DIFERENCIAS EN GENES ASOCIADOS AL PROCESAMIENTO DE ESTÍMULOS DOLOROSOS ENTRE DOS POBLACIONES DE ARGENTINA CON DIFERENTE ANCESTRÍA

Pinto Almán P.^{1,2}, Blanc Impini S.A.^{1,2}, Giglio J. A.³, Miranda S. M.^{4,5}, Rojas Martínez A.⁶, Ortiz López R.⁶, Camero Maldonado A. V.⁶, Nowik M.^{1,2}, Bailliet G.¹, Trigo A. N.⁷, Figueroa M. I.^{8,9}, Emma L. Alfaro-Gómez E. L.^{9,10}, Dipierri J. E.⁸, Catanesi C. I.^{1,2}, Muzzio M.¹ ¹ Instituto Multidisciplinario de Biología Celular, ² Facultad de Ciencias Naturales y Museo, UNLP, Argentina, ³ Fundación Profesor Dr. César Burry, La Plata, Argentina, ⁴ CUCAIBA, La Plata, Argentina; ⁵ Facultad de Psicología, UNLP, La Plata, Argentina, ⁶ Tecnológico de Monterrey, The Institute for Obesity Research y Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Monterrey, México, ⁷ Unidad de Genética, Hospital Materno Infantil de Jujuy, Argentina, ⁸ Unidad de Genética, Hospital Materno Infantil, Jujuy, Argentina, ⁹ Instituto de Ecorregiones Andinas (INECOA – UNJu – CONICET), Jujuy, Argentina, ¹⁰ Instituto de Biología de la Altura (INBIAL – UNJu), Jujuy, Argentina. palomapintoalman@gmail.com

La población argentina resulta de la miscegenación entre aportes continentales americano, europeo y africano, con distintas proporciones en cada región. Datos previos sobre la variación genética asociada a las vías de señalización del dolor muestran diferencias entre poblaciones de distintas provincias. Analizamos 231 exomas completos de jujeños (Noroeste) y 90 microarreglos (Axiom PMDA) de bonaerenses (Centro). Los exomas se procesaron bajo protocolos “Best Practices” de GATK; para el microarreglo seguimos las recomendaciones del fabricante. Analizamos las regiones de los genes OPRM1, OPRK1, OPRD1, PDYN, PENK, PNOC y POMC del sistema opioide y CNR1, CNR2, FAAH, DAGLA, DAGLB y TRPV1 del endocannabinoide. Realizamos un PCA mediante smartseq, evitando sobrerepresentar nuestros datos sobre el panel de referencia (Proyecto 1000 genomas). Calculamos frecuencias y equilibrio HW; por Regresión Logística obtuvimos 7 SNPs significativos (FDR-BH $P < 0,05$) y 3 bajo Bonferroni $P < 0,05$: Chr7:64350995 (0,01152), Chr8:28338008 (0,0151) y Chr20:1989288 (0,0208). Mediante Manhattan plot confirmamos variantes superiores al umbral de significancia genómica ($P < 5 \times 10^{-4}$). Diferenciamos la ancestría regional identificando un SNP significativo en bonaerenses Odds Ratio (OR) < 1 (DAGLB 64350995) y 6 en jujeños OR > 1 (OPRD1 28855013, OPRM1 154150090, PNOC 28336329, 28338008, 28328957 y PDYN 1989288). Evidenciamos diferencias significativas en vías relacionadas con el dolor entre poblaciones de Argentina, destacando la importancia de considerar las diferencias regionales en estudios de genética del dolor.

CHGHF 24

ANÁLISIS GENÉTICO DE UN PACIENTE CON TRASTORNO DEL LENGUAJE Y TORPEZA MOTORA: IMPLICANCIAS DE BCL11A Y TMX2

Marsa S. M.¹, Ratti S.², Orozimbo Alvarez E.³, Juárez Genaro E.³, Marcelo Allende E.¹, Della Vedova M. C.⁴ ¹ GENES, Argentina, ² Ministerio de Salud, Provincia de San Luis, Argentina, ³ Laboratorio de Epigénesis y Neuropsicofarmacología Experimental, Cátedra de Genética Humana, facultad de Ciencias Médicas, UNSL, San Luis, Argentina, ⁴ Instituto de Química de San Luis, CONICET – UNSL, San Luis, Argentina. smarsa@gmail.com

Introducción: Se reporta el caso de un paciente pediátrico evaluado por un trastorno del lenguaje, disfasia, torpeza motora y signos sugerentes de conectivopatías, como hiperlaxitud articular y manchas café con leche. El objetivo fue identificar la base molecular de este fenotipo complejo. **Materiales y Métodos:** Se realizó secuenciación de exoma completo (WES) utilizando tecnología Illumina y análisis bioinformático en la plataforma Emedgene. Se priorizaron variantes en regiones codificantes y de splicing vinculadas a términos HPO específicos del paciente. **Resultados:** El estudio detectó dos variantes de significado clínico incierto (VUS). Primero, una delección en heterocigosis en BCL11A (c.2388del; p.Lys797ArgfsTer23), que genera un corrimiento en el marco de lectura. Segundo, una transición en homocigosis en TMX2 (c.613C>T; p.Arg205Ter), que introduce un codón de terminación prematuro. **Discusión:** Los hallazgos muestran una estrecha correlación con la literatura científica. El gen BCL11A es un factor de transcripción crítico para el desarrollo cerebral; su haploinsuficiencia se vincula al síndrome Dias-Logan, caracterizado por barreras persistentes en el lenguaje, lo que explica la disfasia del paciente. Por otro lado, TMX2 regula la homeostasis redox celular en las membranas asociadas a mitocondrias (MAM). Variantes bi-alélicas en TMX2 causan anomalías graves en la migración neuronal y el neurodesarrollo, guardando relación con la torpeza motora observada. La convergencia de ambas variantes sugiere una etiología genética compleja que requiere seguimiento clínico especializado

CHGHF 25

MICRODELECIÓN PARCIAL DEL GEN DYRK1A DETECTADA POR ARRAY-CGH EN UNA PACIENTE CON TRASTORNO DEL NEURODESARROLLO

Pérez M. M.¹, Foncuberta M. E.¹, Zelaya G.¹. ¹ Hospital de Pediatría Garrahan, Argentina. mamercedespe@gmail.com

La haploinsuficiencia del gen DYRK1A, localizado en 21q22.13, es responsable del trastorno del desarrollo intelectual autosómico dominante tipo 7 (OMIM#614104), caracterizado por discapacidad intelectual, retraso del desarrollo, microcefalia, alteraciones del lenguaje, trastornos de conducta y dismorfias faciales. El objetivo de este trabajo es presentar una paciente con delección parcial del gen DYRK1A detectada por array-CGH. Se describe una paciente de 17 años, en seguimiento desde los 18 meses, con antecedentes de convulsiones, retraso madurativo, microcefalia y dismorfias. El análisis por array-CGH se realizó utilizando la plataforma SurePrint G3 Unrestricted CGH ISCA v2 8x60K (Agilent), identificándose la variante arr[GRCh37] 21q22.13(38874446x2,38877712_38885821x1,38975853x2), correspondiente a una microdelección heterocigota de 8 kb que compromete los tres últimos exones del gen DYRK1A. El hallazgo se correlacionó con el fenotipo clínico observado, siendo compatible con el síndrome por haploinsuficiencia de DYRK1A. Las delecciones intragénicas del gen DYRK1A constituyen un mecanismo molecular infrecuente. Este caso amplía el espectro mutacional asociado a DYRK1A y resalta la utilidad del array-CGH para la detección de microdelecciones intragénicas en pacientes con retraso del neurodesarrollo, microcefalia y dismorfias.

CHGHF 26

SÍNDROME DE MELAS: IMPACTO DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA Y DEL ANÁLISIS TISULAR DE HETEROPLASMA EN UNA SERIE DE PACIENTES PEDIÁTRICOS

Ferrari C. N.¹, Loos M. A.¹, Aschettino G.¹, Kobayashi V.¹, Bonetto , Hospital Garrahan(Argentina) – Bárbara Campos M. C.¹, Alonso C. N.¹, Pérez M. M., Aráoz H. V.¹. ¹ Hospital de Pediatría Garrahan, Argentina. cynthiaferrari10@gmail.com

El síndrome de MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios stroke-like) es un trastorno multisistémico causado por variantes en el ADN mitocondrial cuyo diagnóstico molecular representa un desafío. Los objetivos son: Realizar la caracterización molecular de una serie de pacientes pediátricos con sospecha clínica de MELAS, evaluar la dinámica de la heteroplasmia en diferentes tejidos y analizar el impacto de la secuenciación masiva (NGS) en el rendimiento diagnóstico. Se incluyeron 28 pacientes con criterios clínicos de MELAS atendidos en el Hospital Garrahan (2015-2025) y 18 madres. Se analizó ADN de sangre periférica y/o células epiteliales urinarias mediante secuenciación Sanger, MLPA y/o NGS. Análisis estadísticos: prueba exacta de Fisher y de rangos con signo de Wilcoxon. Se confirmó el diagnóstico molecular en 21 casos no relacionados; se identificaron 7 variantes patogénicas en 6 genes. La variante más frecuente fue MT-TL1: m.3243A>G (67%). Los métodos tradicionales diagnosticaron a 14 pacientes, mientras que NGS permitió identificar 7 casos adicionales ($p = 0,04$), dos de ellos con variantes nóveles. Se confirmó la herencia materna en 14 casos. Los niveles de heteroplasmia fueron más altos en orina que en sangre ($p = 0,03$) y la heteroplasmia de los casos en sangre siempre fue mayor a la de las madres. Esta experiencia de diez años subraya la importancia de integrar NGS y el análisis de diferentes tejidos en el algoritmo diagnóstico de MELAS, optimizando la interpretación molecular, el asesoramiento genético y el manejo clínico.

CHGHF 27

CARACTERIZACIÓN CITOGENÓMICA DE UN CROMOSOMA MARCADOR NEOCÉNTRICO ASOCIADO A TETRASOMÍA DISTAL 13Q EN MOSAICO

Zelaya G.¹, Pérez M.M.¹, Taniguchi L.¹, Daroqui M.¹, Zulema Argañaraz A.¹, Foncuberta M. E.¹, Abbate S.¹. ¹ Hospital de Pediatría Garrahan, Argentina. gabyzelaya@gmail.com

Los neocentrómeros son centrómeros funcionales ectópicos. La mayoría se describen en cromosomas marcadores supernumerarios pequeños derivados de duplicaciones invertidas y frecuentemente se presentan en mosaico. El objetivo fue caracterizar un cromosoma marcador supernumerario en mosaico y correlacionarlo con el fenotipo clínico. Se presenta una paciente de 1 año y 8 meses con retraso global del desarrollo, retraso de crecimiento, hipoacusia, disgenesia parcial del cuerpo calloso, cardiopatía congénita, malformación ocular, doble sistema pielocalicial y dismorfias. Se realizaron cariotipo, FISH y array-CGH (GenetiSure Cyto-8x60K, Agilent). El array-CGH evidenció una ganancia terminal 13q31.3q34. El FISH en metafase mostró un reordenamiento por duplicación invertida que involucra la región 13q31.3q34 en el cromosoma marcador. El rearrreglo cromosómico caracterizado se describe como: 47, XX, +neo(13)(qter→q31.3::q31.3→qter)[14]/46, XX[6]. ish neo(13)(wcp13+, D13Z1/D21Z1-, D13S327++) .arr[GRCh38] 13q31.3q34(93741844x2, 93796909_114327094)x3. Los hallazgos confirmaron la presencia de un cromosoma marcador neocéntrico asociado a tetrasomía 13q distal en mosaico. Si bien existen reportes previos de neocentrómeros en 13q, los casos continúan siendo excepcionales y presentan elevada heterogeneidad clínica. El fenotipo de la paciente se correlaciona con lo descrito en la literatura. Este caso resalta la utilidad de complementar las técnicas citogenética clásica, FISH y array-CGH para la caracterización integral de cromosomas marcadores complejos.

CHGHF 28

AGES Y ADN: MODIFICACIONES ESTRUCTURALES Y EPIGENÉTICAS ASOCIADAS CON EL ENVEJECIMIENTO Y CÁNCER Y POSIBLE ROL INHIBITORIO DE UVA TANNAT

Frade Monzón M. P.¹, Faulord A.¹, Pastro L.¹, Cappetta M.¹, Rodríguez-Teja M.¹. ¹ Unidad Académica de Genética, Facultad de Medicina, Udelar, Uruguay. polifrade@gmail.com

Los AGEs (advanced glycation end products) son moléculas heterogéneas derivadas de la glicoxidación no enzimática de proteínas y ácidos nucleicos mediante la reacción de Maillard. Su acumulación durante el envejecimiento contribuye al desarrollo de enfermedades crónicas, incluido el cáncer de próstata, al afectar proteínas y ADN y activar receptores específicos. En el ADN, los AGEs ejercen efectos genotóxicos, mutagénicos y epigenéticos. Para estudiar esto, realizamos la reacción de Maillard *in vitro* con ADN genómico y concentraciones crecientes de glucosa o metilglioxal, observando cambios en la absorbancia UV-Vis y en la movilidad electroforética, indicativos de alteraciones estructurales y bioquímicas. En tejido prostático, los AGEs se acumulan en la membrana basal (MB) de los acinos e inducen una transición epitelio-mesenquimal. Para analizar los cambios de expresión génica detrás de esto, cultivamos células epiteliales prostáticas sobre MB rigidizada con AGEs, simulando un microambiente envejecido. Los resultados preliminares muestran aumento de la metilación global del ADN, cuantificada por cromatografía líquida de alta eficacia, y cambios significativos en la expresión de las histonas H3C4 y H2AC15, así como de genes vinculados a la metilación del ADN mediante ARNseq. La incorporación de extracto de uva tannat a los ensayos, con efecto antiglicante, atenuó los efectos inducidos por AGEs previamente descritos. Estos hallazgos aportan al conocimiento de las bases patogénicas de los AGEs en el cáncer de próstata y sugieren una posible estrategia terapéutica.

CHGHF 29

ENFERMEDAD DE PARKINSON Y EXPOSICIÓN A PESTICIDAS: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ANÁLISIS POR POBLACIÓN DE VARIANTES DE INTERACCIÓN GEN-AMBIENTE

Jorquera S.¹, Palma V.¹, Oropesa D.¹, Sandoval S.¹, Salinas F.¹, de la Fuente C.¹, Muñoz-Quezada M. T.^{2,3}, Olguín P.¹. ¹ Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad de Chile, Chile, ² Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile, Chile, ³ Global Parkinson Genetics Program GP2, GP2 is funded by the Aligning Science Across Parkinson's (ASAP) initiative and implemented by The Michael J. Fox Foundation, Estados Unidos. samuel.jorquera@ug.uchile.cl

En la Enfermedad de Parkinson (EP), factores genéticos y ambientales juegan un papel fundamental. Consistentemente, la exposición a pesticidas ha sido asociada a EP, debido a la inhibición de complejos mitocondriales e inducción de estrés oxidativo. Estudios han explorado interacciones gen-exposición a pesticidas (GxEP). Sin embargo, los análisis actuales presentan una limitada diversidad ancestral en la investigación primaria, impidiendo su transferencia entre poblaciones. El objetivo de este trabajo es analizar comprensivamente variantes genéticas de interacción GxEP, y determinar su frecuencia y asociación marginal con EP en distintas poblaciones. Mediante una revisión sistemática, identificamos 12 estudios observacionales con análisis GxEP, con 10 realizados en población de etnia europea no hispánica. Las variantes incluidas compartían funciones de respuesta a estrés oxidativo por xenobióticos: NFE2L2, GSTT1, PPARGC1A, OGG1 y APEX1, o xenobióticos en general: PON1, ABCB1, BCHE y SLC6A3. Luego, estudiamos estos genes y sus variantes GxEP en los datos caso-control del GP2. Hallamos asociaciones marginales de HLA-DRA rs3129882 en población europea, y de SLC6A3 rs2652510 en población africana. Además, los análisis a nivel de gen completo demostraron una baja asociación marginal, y un limitado efecto acumulativo por variantes poco frecuentes y variantes patogénicas. En general, la débil asociación marginal subraya la importancia de considerar factores ambientales, y la heterogeneidad poblacional destaca la necesidad de replicar los resultados de literatura en Latinoamérica.

CHGHF 30

VARIANTES PATOGENICAS EN POLIPOSIS ASOCIADA A MUTYH EN LA REGIÓN DEL TOLIMA, COLOMBIA: ANÁLISIS FAMILIAR, CLÍNICO Y HAPLOTÍPICO

Rubio Vargas A. C.¹, Bohórquez-Lozano M.¹, Suarez-Olaya J.², Castro-Valencia F.¹, Díaz-Carmona D.¹, Moncada-Jimenez J.¹, Criollo-Rayó A.¹, Castro J.³, Buitrago D.², Mateus G.^{1,3,4}, Echeverry de Polanco M.M.¹, Carvajal-Carmona L.^{1,5}, ¹ Universidad del Tolima, Colombia, ² Centro de Investigación Multidisciplinario Avanzado en Salud y Nuevas Tecnologías del Eje cafetero, Colombia, ³ Hospital Federico Lleras Acosta, Ibagué, Colombia, ⁴ CHIBCHA Consortium, ⁵ Genome Center, UC-Davis, One Shields Avenue 95616 Davis, California, Estados Unidos. acrubiov@ut.edu.co

La poliposis asociada al gen MUTYH (MAP) es una enfermedad de riesgo familiar autosómico recesivo, causada por variantes germinales que favorecen fallos en los mecanismos de reparación por escisión de bases. Este síndrome ha sido asociado con un riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (CRC) del 43% al 63% a la edad de 60 años, debido a la aparición de adenomas colorrectales. El objetivo de este estudio fue caracterizar variantes patogénicas en MUTYH identificadas en una cohorte colombiana con poliposis mediante análisis clínico, familiar y haplotípico. De una muestra de 1383 casos de CRC (1278 individuos genotipificados por array y 105 secuenciados para panel multigénico de cáncer hereditario), se identificaron cuatro portadores de variantes patogénicas en MUTYH para las variantes c.452A>G y c.1353_1355del. El análisis de pedigrí señaló que tres de éstos casos presentaron agregación familiar. Se evaluaron los haplotipos del gen en muestras de la región del Tolima: en 2 de los casos portadores, 900 casos de CRC y 900 controles (Proyecto CHIBCHA), y 55 individuos de poblaciones indígenas de la región. Los haplotipos observados muestran una segregación particular que aporta evidencia preliminar de los haplotipos identificados en portadores de la región del Tolima y resalta la importancia de fortalecer el tamizaje genético y la interpretación poblacional de variantes asociadas al riesgo de CRC en Latinoamérica.

CHGHF 31

ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN GENÓMICA DE COBRE PLASMÁTICO EN UNA COHORTE PLATENSE DE INDIVIDUOS ADULTOS

Arnal N.¹, Cantet M.^{1,2}, Dalmaso C.³, Fernández Campuzano J.³, Catanesi C. I.², Ramírez A.⁴, Molinari S.^{1,2}. ¹ Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata (INIBIOLP), Argentina, ² Instituto Multidisciplinario de Biología Celular, Argentina, ³ Estudios en Neurociencias y Sistemas Complejos, Argentina, ⁴ Division of Neurogenetics and Molecular Psychiatry, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Alemania. narnal@med.unlp.edu.ar

La enfermedad de Alzheimer se ha asociado con alteraciones en la homeostasis del Cu, con niveles elevados en sangre que aumentan con la progresión de la enfermedad. Esto sugiere posibles relaciones del metabolismo de metales con procesos biológicos relevantes. El objetivo del trabajo fue identificar variantes genéticas asociadas a las concentraciones de Cu plasmático y caracterizar su posible relevancia biológica. Se realizó un estudio de asociación genómico (GWAS) en una cohorte platense de individuos mayores de 55 años de ambos sexos luego de controles de calidad, filtrado por desequilibrio de ligamiento y exclusión de individuos relacionados. Los análisis de regresión lineal se ajustaron por edad, sexo y componentes de ancestría, siendo los resultados combinados por cromosoma. Se identificó un locus significativo en el cromosoma 5 cercano a GRXCR2 (rs970456, $P = 2.35 \times 10^{-8}$), lo que sugiere una posible implicancia en procesos redox. Asimismo, se detectó una asociación sugestiva en el cromosoma 3 próxima al ARN largo no codificante AC087857.1 ($P = 4.8 \times 10^{-7}$), un tipo de elemento regulador no codificante cuya función aún no ha sido caracterizada en detalle. Estos resultados apoyan la participación de vías de estrés oxidativo y elementos regulatorios no codificantes en la variabilidad de los niveles de Cu. En conjunto, los hallazgos aportan evidencia preliminar sobre la base genética de la regulación del Cu plasmático, en concordancia con su relevancia biológica en procesos de equilibrio redox.

CHGHF 32

CÉLULAS PRESENTADORAS DE ANTÍGENO EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL DE CÁNCER DE CÉRVIX Y TERAPIAS CON RECEPTORES DE CÉLULAS T

Guasaquillo B.¹, Escobar M.², Palacios T.^{3,4}, Gil R.², Carvajal-Veloza J.⁵, Gutierrez-Castañeda L. D.⁵. ¹ Universidad FUCS, Colombia, ² Unidad de Terapias Avanzadas, IDCBS. Grupo de Investigación Translacional, Colombia, ³ Universidad FUCS, Grupo Mujer y Neoplasia, Colombia, ⁴ Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José, Colombia, ⁵ Instituto de Ciencias Básicas, Universidad FUCS, Colombia. bguasaquillo@fucsulad.edu.co

La eficacia de las terapias basadas en receptores de células T (TCR) frente a antígenos virales depende de la presencia funcional de células presentadoras de antígeno (APC) en el microambiente tumoral (TME). Su caracterización en cáncer de cérvix (CC) localmente avanzado es escasa. Por lo cual el objetivo de este estudio fue describir las poblaciones APC del TME de pacientes con CC localmente avanzado y evaluó su relevancia para el desarrollo de terapias TCR. Se incluyeron 10 pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de CC, atendidas en un centro de Bogotá; el tejido tumoral fue disgregado mecánica y enzimáticamente y analizado con un panel de 29 anticuerpos mediante citometría espectral (Cytek Northern Lights, FlowJo®) en 8 muestras viables. Las células dendríticas mieloides (CD3–HLA–DR+CD11c+) fueron detectables en múltiples muestras, con proporciones de hasta 20.8%. Las dendríticas plasmocitoides (CD3–HLA–DR+CD11c–) mostraron alta variabilidad inter-individual, alcanzando 38.6% en una paciente. Los linfocitos B (CD3–CD19+) estuvieron presentes en todas las muestras (media 24.1%; rango: 8,31–38,9%). La identificación de APCs funcionales en el TME de CC localmente avanzado constituye una condición biológicamente favorable para el reconocimiento de antígenos del VPH por TCR específicos. Estos hallazgos preliminares sustentan la viabilidad de estrategias de terapia celular adoptiva en este contexto y orientan la selección de pacientes con mayor probabilidad de respuesta a dichas intervenciones.

CHGHF 33

ANÁLISIS BIOINFORMÁTICO MULTI-HERRAMIENTA DE VARIANTES DE SIGNIFICADO INCIERTO EN CÁNCER DE OVARIO BAJO CRITERIOS ACMG/AMP

Gutierrez Castañeda L. D.¹, Pinilla M.¹, De Avila S.¹, Palacios T.^{1,2,3}, Carvajal-Veloza J.¹. ¹ Universidad FUCS, Colombia, ² Sociedad de Cirugía de Bogotá, Colombia, ³ Hospital de San José, Colombia. ldgutierrez@fucsalud.edu.co

Las variantes de significado incierto (VUS) representan un desafío clínico en pacientes con cáncer de ovario, ya que su clasificación inadecuada impacta las decisiones terapéuticas y el seguimiento familiar. El objetivo fue caracterizar mediante bioinformática cuatro VUS identificadas en tres pacientes del Hospital San José de Bogotá y generar clasificaciones tentativas bajo criterios ACMG/AMP. Se analizaron MSH6 c.4002-21_4002-4del (P001), MET c.3269G>C p.Gly1090Ala (P002) y SDHA c.1945_1946delTT + c.623C>G en heterocigosis compuesta (P003), mediante anotación funcional con VEP REST (GRCh38), predicción de splicing con SpliceAI v1.3.1, predictores de efecto missense (SIFT, PolyPhen-2, REVEL, AlphaMissense), estabilidad estructural (DynaMut2), y consulta de frecuencias en gnomAD v4 y ClinVar. MSH6 c.4002-21_4002-4del obtuvo DS_AL=0.91 en SpliceAI, prediciendo pérdida del sitio aceptor de splicing del exón 10; fue clasificada Likely Pathogenic (PS3+PP3+PM2_Supporting). MET c.3269G>C, ubicada en el P-loop del dominio quinasa, mostró concordancia patogénica en cuatro predictores (REVEL=0.885) y se clasificó Likely Pathogenic (PM1+PP3). SDHA c.1945_1946delTT, frameshift con probable NMD-escape en último exón, fue Likely Pathogenic (PVS1_Strong+PM2_Supporting+PP5); SDHA c.623C>G permaneció como VUS, aunque en el contexto de heterocigosis compuesta orienta hacia patología SDH-deficiente. Tres de cuatro VUS fueron reclasificadas como Likely Pathogenic mediante análisis multi-herramienta, con implicaciones para síndrome de Lynch (P001) y vigilancia oncológica hereditaria (P003).

CHGHF 34

EVALUATION OF A EUROPEAN-DERIVED GENETIC SYSTEM FOR PREDICTING EYE, HAIR, AND SKIN COLOR IN AN ADMIXED BRAZILIAN POPULATION

Bonilla C.¹, Fridman C.¹. ¹ Universidade de São Paulo, Brasil. cxbonilla@usp.br

Forensic DNA phenotyping infers externally visible traits from biological samples and can assist investigations when conventional DNA profiling fails to identify a suspect. The HIrisPlex-S system predicts eye, hair, and skin color using pigmentation-associated SNPs, but its performance has been evaluated mainly in populations of European ancestry. Here, we assessed the accuracy of HIrisPlex-S in a Brazilian population from São Paulo (n = 611), considering self-reported pigmentation traits and individual genetic ancestry. Participants were genotyped for the 41 HIrisPlex-S variants and 46 ancestry-informative markers. Predictions for eye, hair, and skin color were compared with self-reported phenotypes using ROC analysis. Genetic ancestry estimates were incorporated into regression models to assess their impact on predictive performance. Eye colour prediction performed best for blue eyes (AUC = 0.88), whereas discrimination was poor for intermediate eye colour (AUC = 0.51). Brown eyes were predicted with moderate accuracy (AUC = 0.66). For hair colour, AUCs ranged from 0.62 for brown hair to 0.78 for black hair. Skin colour prediction achieved AUCs of 0.78 for white, 0.69 for intermediate, and 0.79 for dark skin. Mean ancestry proportions were 77.0% European, 11.7% African, and 11.3% Native American. Including ancestry estimates improved prediction across all traits, particularly for intermediate and brown eyes, red hair, and white and dark skin. These findings highlight the importance of ancestry-informed phenotype prediction models for highly admixed populations.

CHGHF 35

DESCIFRANDO VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A COAGULOPATÍAS HEREDITARIAS EN MUJERES DE URUGUAY

Rodriguez Benavides V.¹, Panzera Y.², Chalela E.³, Berro M.⁴, Rodriguez I.⁴, Vega Y.¹. ¹ Centro Universitario de Tacuarembó, Centro Universitario de Rivera. PDU Diversidad de Genética Humana, Udelar, Uruguay, ² Sección Genética Evolutiva, IB, Facultad de Ciencias, Udelar, Uruguay, ³ Cenur Noreste, Centro Universitario de Rivera, Udelar, Uruguay, ⁴ Facultad de Medicina, Hospital de Clínicas, Unidad Académica de Hemoterapia y Medicina Transfusional, Udelar, Montevideo, Uruguay. rodriguez.valu@gmail.com

Las coagulopatías hereditarias (CH) más frecuentes son la hemofilia A (HA, déficit de factor VIII), la hemofilia B (HB, déficit de factor IX) y la enfermedad de von Willebrand (EVW). La HA y HB están ligadas al cromosoma X y son causadas por variantes patogénicas (VP) en los genes F8 y F9. Según la actividad del factor pueden clasificarse en severa (<1%), moderada (2–5%) o leve (6–40%). Generan sangrados articulares y/o musculares que pueden causar discapacidad. Aunque predominan en varones, las mujeres pueden presentar síntomas de leves a severos y sangrado uterino anormal (SUA). La EVW es la CH más frecuente y resulta de alteraciones cualitativas o cuantitativas del factor de von Willebrand por VP en VWF, con herencia autosómica dominante o recesiva, sin predilección por sexo. Produce sangrado mucocutáneo, hemartrosis y SUA. El objetivo fue identificar VP asociadas con las principales CH en mujeres uruguayas. Se estudiaron 20 mujeres con HA (N=12), HB (N=3) y EVW (N=5) mediante IS-PCR y NGS (genes F8, F9 y VWF). Se identificaron 12 VP en F8, dos en F9 y tres en VWF, incluyendo un caso heterocigoto compuesto con dos VP en trans en F8. La identificación de VP mejora el seguimiento clínico, la detección de portadoras y el asesoramiento genético.

CHGHF 36

GENÓMICA DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN UNA COHORTE ARGENTINA: VARIANTES, GENES Y ASOCIACIONES GENOTIPO-FENOTIPO

Fundia A.¹, Abelleyro M.¹, Anadón M. R.¹, Tuhay G.², Cáneva J.², Favaloro L.², Mazzei M.³, Caruso N.⁴, Bortman G.⁴, Mazzei J.A.¹, Fontecha M.B.¹. ¹ IMEX, CONICET-Academia Nacional de Medicina, Argentina, ² Fundación Favaloro, Argentina, ³ Hospital de Clínicas "José de San Martín", Argentina, ⁴ Sanatorio Mitre, Argentina. arielafundia@gmail.com.

Antecedentes: La hipertensión arterial pulmonar (HAP) es una enfermedad cardiopulmonar progresiva y potencialmente mortal con marcada heterogeneidad genética. Sin embargo, la información genética de HAP en Latinoamérica es limitada. **Objetivo:** Identificar variantes genéticas en genes asociados a HAP y evaluar asociaciones genotipo-fenotipo para determinar su relevancia clínica. **Materiales y métodos:** Se estudiaron 38 pacientes mediante secuenciación de exoma/genoma completo, análisis de 57 genes HAP y clasificación de variantes según ACMG y ClinGen. El análisis estadístico se realizó con el test t de Student, considerando significativo $p < 0,05$. **Resultados:** Se detectaron 75 variantes en 29 genes, predominando las missense (76,3 %) y las variantes en sitios de splicing (18,4 %). En total, 48 (64%) se clasificaron como B/PB, 22 (29%) como VUS y 5 (7%) como P/PP. Se detectaron variantes P/PP en BMPR2 (c.663delC, c.961C>T y c.2695C>T), ACVRL1 (c.611T>C) y KCNK3 (c.607G>A). Se observaron asociaciones significativas entre variantes en ACVRL1 y menor edad al diagnóstico ($p=0,034$), sugiriendo un fenotipo de inicio más temprano, y entre variantes P/PP y mayor presión arterial pulmonar diastólica ($p=0,037$), indicando mayor severidad al diagnóstico. **Conclusión:** Este trabajo constituye la primera caracterización genómica sistemática de pacientes argentinos con HAP. La identificación de variantes clínicamente relevantes y las asociaciones genotipo-fenotipo observadas sustentan la necesidad de incorporar el estudio genético en el manejo de la HAP.