

GMED

GENÉTICA MÉDICA

MEDICAL GENETICS

GMED 1

NUEVA VARIANTE EN KHDC3L RESPONSABLE DE GESTACIONES MOLARES HIDATIDIFORMES RECURRENTES

Batalla A.¹, Faraut M.¹, Caleri M.¹, Raggio V.². ¹ Servicio Médico Integral, Uruguay ² Facultad de Medicina, Udelar, Uruguay. a.batalla.alvarez@gmail.com

Las gestaciones hidatidiformes molares recurrentes (GHMR) son eventos extremadamente raros, se caracterizan por hiperplasia trofoblástica, inflamación hidrópica de las vellosidades placentarias y desarrollo embrionario ausente o anormal. La incidencia de esta condición varía geográficamente, siendo de 1 en 160 gestaciones en la India y Oriente Medio, a 1 en 1500 gestaciones para países occidentales. Presenta heterogeneidad de locus con herencia autosómica recesiva (HAR). El diagnóstico se sospecha frente a la recurrencia de este tipo de gestaciones en una mujer, especialmente si ha cursado gestaciones con diferentes parejas. Uno de los genes involucrados es el gen *KHDC3L* (6q13). Si bien esta condición no se manifiesta con una alteración fenotípica visible en los individuos homocigotos, ni con alteraciones funcionales en otros órganos o tejidos, el impacto en el área reproductiva presenta gran afectación bio-psico-social en la mujer afectada. Al momento no existe un tratamiento para esta condición, y se sugiere recurrir a la fecundación asistida con donación de óvulos. Presentamos el caso de una paciente de treinta y cuatro años, hija de padres consanguíneos, que ha cursado 5 gestaciones (con dos parejas diferentes y alguna con donante de esperma) que culminaron en GHM configurando GHMR. Se realizó Secuenciación de Exoma Completo (WES) y se detectó una nueva variante probablemente patogénica en el gen *KHDC3L*, en homocigosis. Para concretar la patogenicidad de esta variante se plantea analizar la segregación en la familia, estudio que se encuentra pendiente al momento.

GMED 2

ESPECTRO CLÍNICO Y MOLECULAR DE LA EPIDERMÓLISIS BULLOSA DISTRÓFICA: DOS CASOS CON VARIANTES EN COL7A1

Cabrera Lasso A.M.¹, Gómez Gómez O.D.¹, Navarro Pinilla A.M.².¹Universidad FUCS, Colombia, ² Higuera Escalante S.A.S, Colombia. amcabrera@fucsalud.edu.co

La epidermólisis bullosa distrófica (EBD) es una genodermatosis causada por variantes en *COL7A1*, gen que codifica el colágeno VII, componente esencial de las fibrillas de anclaje dermoepidérmicas. Su expresión clínica es variable según el tipo y localización de la variante. Objetivos Ilustrar la correlación genotipo-fenotipo en EBD mediante dos casos con presentaciones clínicas contrastantes. Materiales Secuenciación de nueva generación dirigida a 34 genes asociados a epidermólisis bullosa en dos pacientes con presentaciones clínicas opuestas. Resultados Caso 1: Mujer de 65 años con fragilidad cutánea crónica desde la infancia, ampollas en zonas de fricción, cicatrices atróficas y distrofia ungueal. Se identificó la variante heterocigota c.425A>G p.(Lys142Arg), patogénica, que altera el splicing del intrón 3 generando proteína truncada. Compatible con EBD autosómica dominante de fenotipo moderado y Caso 2: Lactante masculino de 1 año con ampollas neonatales generalizadas y compromiso de mucosa oral. Variante homocigota nonsense c.8679C>G p.(Tyr2893Ter) en exón 118, con pérdida completa del colágeno VII. EBD autosómica recesiva severa; estado homocigoto sugiere consanguinidad. Discusión Los casos presentados ilustran la correlación genotipo-fenotipo en EBD, variantes que permiten cierto grado de proteína residual o mecanismos como alteraciones de splicing pueden asociarse a fenotipos más leves y curso crónico compatible con la vida adulta, mientras que variantes truncantes bialélicas condicionan ausencia funcional de colágeno VII con fenotipos graves de inicio neonatal.

GMED 3

GENODERMATOSIS: CORRELACIÓN ENTRE ALTERACIONES GENÉTICAS Y MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Holanda do Nascimento A.L.¹, Peçanha Sharapin Sagrilo A.¹ ¹ Universidade Federal do Pampa, Brasil. louseholandah@gmail.com

Las genodermatosis constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias caracterizadas por manifestaciones cutáneas asociadas a alteraciones genéticas específicas, frecuentemente de difícil diagnóstico. Este estudio tiene como objetivo analizar la relación entre mutaciones genéticas y sus expresiones clínicas en la piel. Se trata de una revisión narrativa basada en artículos científicos indexados en la base de datos PubMed, incluyendo revisiones y estudios observacionales publicados en los últimos 10 años. La evidencia muestra que el secuenciamiento de exoma permite establecer diagnóstico en aproximadamente el 50% de los casos, con un incremento adicional del 10–15% mediante RNA-seq. Estudios clínicos evidencian alta heterogeneidad genética, como en una cohorte de 181 pacientes con epidermólisis bullosa, donde se identificaron 95 variantes en el gen COL7A1, incluyendo 36 nuevas. Además, patologías como el xeroderma pigmentoso demuestran la relación entre defectos en la reparación del ADN y manifestaciones cutáneas severas. Estos hallazgos evidencian una relación directa entre alteraciones genéticas y compromiso estructural y funcional de la piel. Se concluye que la integración entre evaluación clínica y herramientas genómicas es fundamental para el diagnóstico y manejo de estas enfermedades.

GMED 4

IDENTIFICACIÓN DE UNA VARIANTE NUEVA DEL GEN SOX2 EN UNA NIÑA MEXICANA CON ANOFTALMIA BILATERAL.

Olivares-Huerta O.¹, Muñoz-Vergara L.Y.¹, Espinoza-Soto A.K.¹ Morales-López B.F.¹, Ochoa R.¹, Juárez-Melchor D.¹ ¹ Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 36, Servicio de Genética Médica, Puebla, México. oscar.olih@gmail.com

La anoftalmia tiene una prevalencia estimada de 3 por cada 100,000 nacidos vivos. Forma parte de un espectro fenotípico que incluye microftalmia y coloboma. Su etiología abarca variantes genéticas (cromosómicas y monogénicas) y factores ambientales como infecciones maternas, deficiencia de vitamina D o exposición a radiación. El gen SOX2, un factor transcripcional clave en la embriogénesis ocular, regula la proliferación y diferenciación celular; su haploinsuficiencia se asocia hasta con el 10% de los casos de anoftalmia/microftalmia. El objetivo de este trabajo es presentar un caso de una variante nueva del gen SOX2 en una niña mexicana con anoftalmia bilateral. Femenina de 2 años de edad, producto único de la gesta 3, de madre de 28 años al embarazo. Inició abordaje genético al nacimiento por sospecha de microftalmia. La tomografía mostró ausencia bilateral de globos oculares y nervios ópticos, así como hipoplasia ventricular y alteraciones mesencefálicas. La secuenciación de exoma identificó una variante probablemente patogénica en heterocigosis en SOX2:c.320del(p.Asp107ValfsTer14), que provoca un cambio en el marco de lectura y un codón de paro prematuro. En conjunto con los hallazgos clínicos, se establece el diagnóstico de microftalmia tipo 3. La anoftalmia bilateral es una anomalía congénita de gran repercusión clínica. El diagnóstico genético es fundamental, ya que permite un abordaje integral y multidisciplinario, anticipar comorbilidades, orientar el pronóstico y brindar adecuado asesoramiento genético.

GMED 5

ESTUDIO GENÉTICO PREIMPLANTACIONAL PARA ENFERMEDADES MONOGENICAS EN URUGUAY: ANÁLISIS DE LA CASUÍSTICA Y SUS MOTIVACIONES CLÍNICAS

Bárbara Lawlor B.¹, Dobler D.¹, Goyeneche L.¹, Alciaturi J.¹. ¹ Centro Esterilidad Montevideo, Uruguay. drabarbaralawlor@gmail.com

El testeo genético preimplantacional para enfermedades monogénicas (PGT-M) permite a parejas con riesgo genético evitar la transmisión de afecciones graves. El objetivo es describir la casuística de una clínica de fertilidad uruguaya entre enero 2021 y abril 2026, analizando motivaciones de indicación y patrones de herencia. Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo sobre 29 solicitudes. Los resultados revelan una distribución diversa de patologías. Un 31% correspondió a genes de predisposición a cáncer hereditario con herencia autosómica dominante (*BRCA1*, *TP53*, *MEN1*, *VHL*, *ATM*, *POT1*, *PMS2*), motivados por la condición de afectado o portador con antecedentes familiares. Las afecciones autosómicas recesivas representaron el 45% de los casos, con variantes en *CFTR*, *GALT*, *AMPD2*, *CTSA*, *PKHD1*, *BTB*, *VPS33B* y *BRIP1*. Su estudio se motivó por hijos afectados (*VPS33B*, *PKHD1*, *CTSA* y *AMPD2*) y por tamizaje de portadores (*CFTR*, *GALT*, *BTB* y *BRIP1*). El 24% restante correspondió a afecciones autosómicas dominantes no oncológicas o ligadas al X (*PMP22*, *FMR1*, *FSHD1*, *COL1A2*, *PITX1* y *FGFR1*), estudiadas por antecedentes de afectación en uno de los padres (*PMP22*, *FMR1*, *FSHD1*, *COL1A2*, *FGFR1*) o hijos afectados (*PITX1*). Se concluye que el PGT-M es una herramienta fundamental cuya demanda crece impulsada por la medicina de precisión y el acceso a tecnologías genómicas. El asesoramiento genético integral es clave para decisiones reproductivas informadas, permitiendo reducir la carga de enfermedad hereditaria en la descendencia.

GMED 6

TESTEO GENÉTICO GERMINAL EN CÁNCER DE MAMA: EXPERIENCIA DE UN CENTRO ONCOLÓGICO ESPECIALIZADO

Alberto G.¹, Itzcovich T.², Castañón A.², Tardivo A.¹, Rodríguez Romero A.¹, Schwartz M.N.³, Costanzo M.V.¹, Nervo A.¹, Ostinelli A.¹, Nadal J.¹, Rivero S.G.¹, Waisberg F.¹, Lapuchsky L.S.¹, Loza C.M.¹, Fabiano V.¹, Coló F.A.¹, Chacón M.R.¹, Bruno L.I.¹. ¹ Instituto Alexander Fleming, Argentina, ² Héritas - Medicina de Precisión, Rosario, Argentina, ³ Servicio de Hematología y Oncología, Hospital de Pediatría Garrahan, Argentina. doctorgalberto@gmail.com

Antecedentes: La evidencia acerca de la implementación del testeo genético germinal (TG) en cáncer de mama (CM) en Argentina es limitada. Objetivos: Evaluar los resultados y tiempos de acceso de TG en pacientes con CM. Materiales y Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo, monoinstitucional. Se analizaron datos anonimizados de pacientes con CM que realizaron TG tras consulta de asesoramiento genético oncológico (AGO) en Instituto Alexander Fleming entre enero 2024 y diciembre 2025. Resultados: Se estudiaron 817 pacientes (98% mujeres; 98% realizaron panel multigenético). Edad mediana del primer diagnóstico (EPD): 46 años (Rango 20–87 años). El 46,7% realizó la primera consulta de AGO dentro de los seis meses del diagnóstico. Se identificaron variantes patogénicas/probablemente patogénicas (VPs) en el 10,7% (92 pacientes). Porcentaje de positividad según grupo etario a la EPD: ≤50 años 12,4%, 51 a 65 años 8,5%, ≥66 años 4%. Por criterios NCCN: CM masculino 44,4%; CM triple negativo: 16,2%; CM bilateral 13,6%; ascendencia JA 9,2%. Genes identificados: *BRCA1* (n=27), *BRCA2* (n=25), *CHEK2* (n=17), *ATM* (n=11), *PALB2* (n=7), *TP53* (n=3), *CDH1* (n=2) y *NF1*, *PTEN*, *RAD51C* y *RAD51D* (n=1 cada uno). Discusión: Los hallazgos reafirman la utilidad del TG en pacientes de alto riesgo para CM. El hallazgo de 8,5% de positividad en el grupo de 51 a 65 años implica un desafío para la implementación del TG. Un modelo de asesoramiento iniciado por el oncólogo tratante y la adaptación de guías internacionales al medio local podría optimizar tiempos de acceso y la utilización de recursos.

GMED 7

VARIANTES EN GENES DEL METABOLISMO LÍPIDICO IDENTIFICADAS POR SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO EN PACIENTES CON SOSPECHA DE DISLIPIDEMIAS PRIMARIAS

Morales Gómez A.V.¹, Negrete Torres N.D.¹, Camarillo Benitez S.¹, Rivera Yañez C.R.¹, González Garfía Y.A.¹, Martínez Toledo J.E.¹, Leyva Hernández C.², Chima Galán M.C.³, Novales Castro X.J.¹, Reyes Realí J.¹, Mendoza Ramos M.I.¹, Méndez Cruz A.R.¹, Glustein Pozo Molina J.¹, Ortiz Butrón M.R.E.⁴, Méndez Catalá C.F.¹. ¹ Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, México, ² Instituto Mexicano del Seguro Social, UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González García, CMN, México, ³ Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado. Servicio de Genética del Centro Médico Nacional 20, México, ⁴ Instituto Politécnico Nacional, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, México. angiegomez0409@gmail.com

Antecedentes La secuenciación de exoma completo (WES, por sus siglas en inglés) ha permitido identificar variantes patogénicas y nuevos genes implicados en dislipidemias hereditarias, lo que ha mejorado la comprensión de su base molecular y el diagnóstico genético). **Objetivos** Identificar y clasificar variantes genéticas en pacientes mexicanos con sospecha de dislipidemia primaria mediante secuenciación de exoma completo. **Métodos** Se analizaron nueve pacientes mediante WES en la plataforma Illumina (2x150). Los datos fueron sometidos a control de calidad, alineamiento a GRCh38, llamado y anotación de variantes. El filtrado se realizó con un panel de 184 genes asociados al metabolismo lipídico. La interpretación incluyó las bases de datos gnomAD, ClinVar, Franklin y Varsome, clasificados según los criterios ACMG/AMP. **Resultados** Se detectó una variante en APOE (c.388T>C), asociada a hiperlipoproteinemia tipo III, y una delección frameshift en CD36 (c.1415_1419del), relacionada con alteraciones en el metabolismo de ácidos grasos. Asimismo, se identificaron variantes en LRP1 (c.944T>C; c.5861C>T; c.11080G>A) y LRP8 (c.2093G>A), implicadas en aclaramiento de lipoproteínas y procesos inflamatorios. Además, se observaron variantes en EIF2AK3 (c.2824A>G) y SORL1 (c.6435C>A), genes vinculados con regulación metabólica y tráfico de lipoproteínas. **Conclusión** El WES permitió identificar variantes relevantes en genes clave del metabolismo lipídico, apoyando su implementación en el diagnóstico de dislipidemias primarias en población mexicana.

GMED 8

SECUENCIACIÓN MASIVA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SOSPECHA DE RASOPATÍAS EN URUGUAY

Almeida J.¹, Rodríguez S.¹, Simões C.², Frade M.P.¹, Tapié A.¹, Moraes M.¹, Spangenberg L.², Raggio V.¹. ¹ UDELAR, Uruguay, ² Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay. hozemuy@gmail.com

Las RASopatías constituyen un grupo de enfermedades genéticas de herencia autosómica dominante, causadas por variantes en genes de la vía de señalización RAS/MAPK, clave en la proliferación y diferenciación celular. Su prevalencia oscila entre 1:1000 y 1:2500 recién nacidos. El diagnóstico clínico es complejo por el solapamiento fenotípico con otros síndromes. Deben sospecharse en pacientes con talla baja, cardiopatía congénita, dismorfias y retraso del desarrollo. Presentan gran heterogeneidad genética, así como clínica. El objetivo es evaluar el rendimiento diagnóstico de la secuenciación masiva del exoma (WES) en pacientes pediátricos con planteo clínico de RASopatía y describir la presentación clínica de los casos confirmados. Se analizó mediante WES a 24 pacientes con sospecha de RASopatía. En 9 (37.5%) pacientes se identificaron 8 variantes patogénicas y 1 probablemente patogénica, confirmando el diagnóstico. En 6 casos (24%) se hallaron variantes de significado incierto, que requieren estudios de segregación para esclarecer su rol patogénico. Las variantes confirmadas afectaron los genes *PTPN11*, *RIT1*, *SOS1* y *NF1*. El estudio permitió descartar otros síndromes y orientar el seguimiento por un equipo multidisciplinario. La aplicación oportuna de estudios moleculares reduce la odisea diagnóstica, optimiza recursos, posibilita asesoramiento reproductivo y garantiza el acceso a manejo integral. Concluimos que WES presenta un buen rendimiento diagnóstico en nuestra población pediátrica con sospecha de RASopatías.

GMED 9

IDENTIFICACIÓN MOLECULAR DE VARIANTES GENÉTICAS EN PACIENTES MEXICANOS CON DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE EXOMA

Negrete Torres N.D.¹, Leyva Hernández C.², Reyes Realí J.¹, Mendoza Ramos M.I.¹, Garrido Guerrero E.³, Chima Galan M.C.⁴, Amato Martínez J.D.¹, Méndez Cruz A.R.¹, Morales Gómez A.V.¹, Camarillo Benítez S.¹, Ehecatl Martínez Toledo J.¹, González Garfía Y.A.¹, Martínez Moreno G.¹, Rivera Yáñez C.R.¹, Méndez Catalá C.F.¹, Glustein Pozo Molina J.¹ Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México, México, ² Centro Médico Nacional "La Raza" IMSS, Departamento de Genética Médica, México, ³ Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México, ⁴ Centro Médico Nacional, "20 de Noviembre" del ISSSTE, México. nadeneto19@live.com

La displasia ectodérmica hipohidrótica (DEH) es un síndrome genético raro caracterizado por alteraciones en los derivados ectodérmicos, causado principalmente por variantes patogénicas en EDA, de herencia ligada al cromosoma X (recesiva), con manifestaciones clínicas de hipotricosis, hipohidrosis e hipodoncia. El objetivo fue caracterizar variantes en genes del desarrollo ectodérmico en pacientes mexicanos con DEH mediante secuenciación de exoma completo (WES). Se reclutaron 6 pacientes; se extrajo su ADN genómico y se realizó WES con la plataforma Illumina; la calidad de lecturas se analizó con FastQC, el alineamiento al genoma GRCh38 se realizó con BWA y SAMtools, y el llamado y anotado de variantes con GATK-FUNCOTATOR. La correlación genotipo-fenotipo y clasificación se hizo según los criterios de ACMG/AMP, la validación y segregación familiar se efectuó por secuenciación Sanger, y el modelado de proteínas mutantes con AlphaFold3 complementando el análisis. Se identificaron 6 variantes probablemente patogénicas (P1, P2, P4 y P5) y patogénicas (P3 y P6) en EDA: P1 c.914G>A, P2 c.3G>A, P3 c.51_73del, P4 c.1A>G, P5 c.763G>A y P6 c.588_606del; tres de las cuales no estaban reportadas previamente. El modelado proteico mostró alteraciones en los dominios similar a colágeno y TNF- α y en el péptido señal, que afectan la función de la ectodisplasia. El WES permitió el diagnóstico molecular de DEH en 6 pacientes y la caracterización de 3 nuevas variantes en EDA, contribuyendo al conocimiento del espectro mutacional de esta condición en población mexicana.

GMED 10

MUTAÇÃO PATOGENICA NO GENE TUBB2A (PGLY98ARG) EM CRIANÇA COM DISPLASIA CORTICAL E ATRASO DO DESENVOLVIMENTO

Penalva Panighel N.¹, Pesarico A.P.¹, ¹ Universidade Federal do Pampa, Brasil. nataliappanighel@gmail.com

As tubulinopatias são encefalopatias do desenvolvimento causadas por mutações em genes da tubulina, frequentemente associadas a malformações corticais e atraso neuropsicomotor. O objetivo deste estudo foi relatar um caso clínico associado à mutação patogênica p.Gly98Arg no gene TUBB2A, enfatizando aspectos clínicos, radiológicos e funcionais. Paciente do sexo feminino, nascida a termo em 2022, apresentou atraso global do desenvolvimento, hipotonia, instabilidade postural e alterações sensoriais desde os primeiros meses de vida. O sequenciamento completo do exoma, realizado aos 15 meses, identificou a variante c.292G>A (p.Gly98Arg) em heterozigose no gene TUBB2A, classificada como patogênica conforme critérios ACMG. A primeira ressonância magnética evidenciou alterações inespecíficas da substância branca, enquanto exame subsequente revelou simplificação da sulcação cortical, giros espessados, lisencefalia e disgenesia do corpo caloso, compatíveis com tubulinopatia. A paciente iniciou fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional aos 20 meses, apresentando evolução funcional progressiva, com aquisição de marcha independente, melhora do equilíbrio, coordenação motora e comunicação funcional. Não houve registro de epilepsia até o momento. O caso amplia o espectro fenotípico associado à mutação p.Gly98Arg e reforça a importância do diagnóstico genético precoce e da intervenção multidisciplinar intensiva em tubulinopatias.

GMED 11

PERFIL DE VARIANTES PATOGENICAS ASOCIADAS A CÁNCER HEREDITARIO EN LA POBLACIÓN URUGUAYA. 10 AÑOS DE IMPLEMENTACIÓN DE PANELES MULTIGEN

Esperon P.^{1,2}, Campos M.¹, Neffa F.¹, Carusso F.¹, Vico S.¹, Machado V.¹, Della Valle A.¹. ¹ Centro de Oncogenética Uruguay Hospital Militar, Montevideo, Uruguay, ² Facultad de Química UDELAR Montevideo, Uruguay. pesperon@fq.edu.uy

El estudio de variantes germinales patogénicas mediante paneles multigen transformó el diagnóstico de cáncer hereditario. En Uruguay, este abordaje se aplica desde 2015 en el Centro de Oncogenética Uruguayo. Objetivo: Identificar las variantes patogénicas más frecuentes asociadas a cáncer hereditario. Se analizaron los datos de 7.938 pacientes registrados entre abril 2015 y abril 2025. Se solicitaron 2269 paneles según criterios internacionales para sospecha de cáncer hereditario. Las variantes fueron clasificadas según ACMG. Destacamos que el 63% de las consultas corresponden a cáncer de mama, seguido de un 19% de consultas por cáncer colorrectal. Se identificaron 409 variantes patogénicas distribuidas en 42 genes representando un total 20% de los estudios. Los genes con mayor representación fueron: *BRCA2* (20%), *MUTYH* (17%), *BRCA1* (11%) y *MMR* genes (11%). El porcentaje de VUS es de 26% siendo similar a otros estudios en la región. Se observa un porcentaje de VUS mayor en comparación a países de Europa y EEUU donde las VUS representan el 7 a 12%. Los genes *BRCA2*, *BRCA1*, *MUTYH* y *MMR* genes, representan la mayor carga de variantes patogénicas en Uruguay, destacando su relevancia clínica en el contexto del cáncer hereditario. Este estudio constituye una caracterización realizada a largo plazo y sienta las bases para futuras estrategias de prevención y manejo personalizado.

GMED 12

UTILIDAD DE LA HISTORIA FAMILIAR EN DIAGNOSTICO DE CANCER HEREDITARIO: FAMILIA COLOMBIANA CON VARIANTE EN *BRCA1*

Chacon Cifuentes M.F.¹, Pedraza M.C.¹, Beltrán Casas O.I.¹, Suárez Camacho A.². ¹ UMNG, Colombia, ² Hospital San José, Colombia. est.maria.chacon@unimilitar.edu.co

El síndrome de cáncer de mama/ovario hereditario, se asocia a variantes patogénicas en *BRCA1* (OMIM #604370), con una prevalencia de portadores de mutaciones en *BRCA1* y *BRCA2* en la población general se situaba entre 1 de cada 300 y 1 de cada 500 personas, y se habían identificado alrededor de 50 genes asociados a síndromes de predisposición hereditaria al cáncer. Se describe una mujer sana de 22 años con antecedentes familiares de: madre con cáncer de mama triple negativo a los 52 años (*BRCA1* c.3331_3334del heterocigoto), con cuatro familiares de segundo y tercer grado de parentesco afectados, tío con cáncer de próstata a los 59 años, prima con cáncer de mama a los 28 años, dos primas con cáncer de ovario a los 53 años, confirmados con la misma variante. La edad temprana, tipo histológico y múltiples familiares afectados sugieren cáncer hereditario. El análisis molecular de la proposita evidenció variante patogénica heterocigota en *BRCA1* c.3331_3334del, que genera una proteína truncada. La reconstrucción del árbol genealógico permitió identificar un patrón autosómico dominante, como herramienta clave para la estratificación del riesgo, elección de tamización e implementación de medidas de prevención primaria enfatizando en el asesoramiento genético predictivo personal y en una hermana con estudio negativo, evidenciando su impacto en la toma de decisiones clínicas, el seguimiento individualizado y la prevención dirigida a la familia extensa.

GMED 13

PARAPLEJIA ESPÁSTICA HEREDITARIA OCASIONADA POR VARIANTE PATOGENICA HOMOCIGOTA EN EL GEN SPG7

Arbelaez, I.¹, Gelvez J.E.¹, Cabrera J.P.¹, Beltran O.¹, Forero N.².

¹ Universidad Militar Nueva Granada, Colombia, ² Hospital Militar Central, Colombia. est.isabella.arbel@unimilitar.edu.co

La paraplejía espástica hereditaria es un grupo de enfermedades con heterogeneidad de loci, con prevalencia aproximada de 1,8/100.000 habitantes. Se caracteriza por espasticidad y debilidad progresiva de miembros inferiores, asociadas a hiperreflexia y, en algunos casos, ataxia. En Colombia presenta subregistro, con desinformación derivada de su expresividad clínica variable y su heterogeneidad genética. Se presenta un paciente de género masculino de 41 años, con inicio de síntoma a los 19 años dado por habla escandida y posterior alteración progresiva de la marcha. Al examen presenta espasticidad en miembros inferiores, hiperreflexia, ataxia y disartria, sin compromiso cognitivo, con dependencia para la deambulación. Tiene antecedentes familiares de padres sanos, no consanguíneos; y 5 de 7 hermanos afectados (1 mujer y 4 hombres), sugiriendo un patrón de segregación familiar horizontal. A los 10 años de evolución, el análisis de secuenciación identificó una variante patogénica homocigota en el gen SPG7 (c.1715C>T; p.Ala572Val). La paraplejía espástica hereditaria tipo 7 (MIM 607259) es una entidad autosómica recesiva frecuentemente asociada a ataxia cerebelosa. En Colombia cuenta con reportes escasos en la literatura médica y no aparece como subtipo específico en los listados oficiales de enfermedades huérfanas. Este caso resalta el subdiagnóstico en contextos con acceso limitado a genética y la importancia de integrar sospecha clínica, análisis de la historia familiar y pruebas moleculares multigénicas para mejorar su reconocimiento.

GMED 14

DIET-ASSOCIATED GUT MICROBIOME ALTERATIONS IN SPORADIC COLORECTAL CANCER FROM AN ARGENTINE COHORT

Herrera L.M.¹, Lohmann F.A.¹, Ferro F.A.², Santino J.P.², Sanchez F.², Soto L.R.¹, Cajal A.R.¹, García Rivello H.², Martinez von Scheidt M.A.², Pavicic W.H.¹, Vaccaro C.A.³, Piñero T.A.¹.

¹ Instituto de Medicina Traslacional e Ingeniería Biomédica (IMTIB), Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA) – Universidad del H, Argentina, ² Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina, ³ IMTIB-HIBA-CONICET; PROCANHE. luciam.herrera@hospitalitaliano.org.ar

Colorectal cancer (CRC) arises from interactions between environmental exposures, diet, and the gut microbiome; however, integrated microbiome studies from Latin American populations remain scarce despite geographic and socioeconomic influences on microbial composition. This study aimed to characterize taxonomic and diet-associated microbiome alterations in sporadic CRC and identify microbial signatures with diagnostic potential in an Argentine cohort. We analyzed the gut microbiome of 229 individuals, including 109 sporadic CRC patients and 120 healthy volunteers (HV), using 16S rRNA sequencing integrated with clinical, lifestyle, and dietary reconstruction. Microbial diversity analyses revealed significant restructuring of microbial communities in CRC despite preserved alpha diversity, suggesting compositional shifts rather than global diversity loss. CRC samples showed enrichment of *Escherichia-Shigella*, *Ruminococcus*, *Collinsella*, *Peptostreptococcus*, and *Parvimonas*, whereas *Bifidobacterium*, *Roseburia*, and *Succinivibrio* were depleted. Dietary variables were integrated with clinical metadata, and ANCOM-BC identified 137 diet-associated genera, with meat-related dietary patterns showing the strongest microbiome associations. Machine learning identified a six-taxa microbial signature discriminating CRC from HV with moderate predictive performance (cross-validated AUC = 0.73). These findings support population-specific microbiome signatures linked to CRC in Argentina and highlight the potential of microbiome-based non-invasive biomarkers for early detection and prevention.

GMED 15

FACTORES CLÍNICOS, SOCIOAMBIENTALES Y FARMACOGÉNÉTICA ASOCIADOS A LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL EN EL SUROESTE DE COLOMBIA.

Rosero-Galindo C.Y.¹, Ortiz Nievas V.², Vela Sañudo G.¹, Melo Córdoba Y.E.¹, Morán Trujillo M.³, Cabrera Bravo N.⁴, Montenegro Coral F.⁴. ¹ Universidad Cooperativa de Colombia, Programa de Medicina, Pasto, Colombia, ² Universidad Cooperativa de Colombia, Programa de Enfermería, Pasto, Colombia, ³ Pasto Salud ESE, Colombia, ⁴ Fundación Universitaria Católica del Sur, Colombia. carol.rosereg@campusucc.edu.co

Para mitigar la enfermedad cerebrovascular, es indispensable transformar la atención primaria mediante modelos de intervención personalizada. Para caracterizar los determinantes socioambientales, clínicos y el perfil de susceptibilidad genética asociados a la hipertensión arterial (HTA) en Nariño, Colombia. Se evaluó una cohorte analítica transversal de 12.722 adultos mediante Odds Ratios (OR) y subcohorte molecular de 2.437 pacientes de Pasto (67,2% hombres) para el polimorfismo (I/D) del gen ECA, variantes de CYP2C9 y proyecciones de CYP19A1. La HTA se asoció significativamente a ERC (OR=1,47; IC95%:1,27–1,69), dislipidemia (OR=1,34), sedentarismo (OR=1,84), bajo nivel educativo (OR=1,38) y antecedentes familiares cardiovasculares (OR=1,37). En la subcohorte genotípica (91,3% con HTA), el arreglo I/I de ECA fue el más frecuente y el homocigoto D/D se vinculó a riesgo de hipertrofia ventricular e insuficiencia renal. Para CYP19A1, se proyecta un 18,5% de alelos de susceptibilidad a rigidez arterial. En CYP2C9, se estiman frecuencias mestizas del 7,5% para la variante *2 (g.8633C>T) y del 3,2% para *3 (g.47639A>C), sugiriendo tasas reducidas de bioactivación de losartán por metabolismo intermedio o lento. El fenotipo hipertenso regional posee una arquitectura compleja modulada por estilos de vida y genética. Estos biomarcadores advierten vulnerabilidad cardiovascular, renal y riesgo de falla terapéutica al losartán. Integrar el cribado molecular y el historial familiar en atención primaria es prioritario para la medicina de precisión regional. Financiamiento: INV3463.

GMED 16

SÍNDROME PROGEROIDE: REPORTE DE CASO

Ureta Díaz D.¹, Albornoz Arriagada G.², Arroyo Henríquez J.¹. ¹ Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile, ² Servicio de Salud Metropolitano Central, Chile. dani.ureta@gmail.com

Las variantes patogénicas en LMNA (OMIM#150330) se asocian a laminopatías, un grupo heterogéneo de trastornos que incluye síndromes progeroides como el síndrome de Werner atípico, caracterizado por envejecimiento prematuro y predisposición a enfermedad cardiovascular, osteoporosis y neoplasias. Describir el fenotipo de un paciente con envejecimiento prematuro portador de una variante de significado incierto (VUS) en LMNA. Se realizó secuenciación de exoma completo en un paciente con sospecha clínica de síndrome de Werner atípico. Paciente masculino de 50 años con envejecimiento prematuro, miopía, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, aneurisma cerebral, estenosis pilórica congénita, cáncer renal y cáncer de tiroides diagnosticados a los 39 y 41 años. Al examen físico presentaba canicie precoz, esclerodermia, atrofia dérmica, boca pequeña y pabellones auriculares prominentes. Destacaba antecedente de siete familiares maternos con fenotipo progeroide. El estudio molecular identificó la variante heterocigota c.1016C>T en LMNA, clasificada como VUS. El fenotipo es compatible con laminopatía progeroide y comparte características con el síndrome de Werner atípico asociado a LMNA. La variante identificada se localiza en el dominio a-helicoidal del filamento intermedio de lamin A/C, región relevante para el ensamblaje de lámina nuclear. Aunque actualmente se clasifica como VUS, la concordancia clínica y los antecedentes familiares sugieren un posible rol etiológico. Estudios de segregación familiar y caracterización funcional serán necesarios para esclarecer su relevancia clínica.

GMED 17

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE UN PACIENTE CON DUPLICACIÓN DE 14.9MB EN 1P34.3: UN REPORTE DE CASO

Zaragoza Fernández A.¹, Jiménez Trejo M.V.¹, Rivera Flores L.G.¹, Medina Rojo A.C.A.². ¹ Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón Hidalgo, México, ² Escuela de Medicina Intermédica, México. aldo.zaragoza@teleton.org.mx

Antecedentes: La duplicación del brazo corto del cromosoma 1 es un trastorno sumamente infrecuente, con una amplia variabilidad fenotípica que va desde retraso del desarrollo acompañado de dismorfias faciales sutiles, hasta cardiopatías congénitas complejas, genitales atípicos, incluso simulando los rasgos de otras enfermedades como el síndrome de Kabuki. Hasta 2024 se habían descrito 16 casos. **Objetivo:** Reporte de caso de una CNV ultra rara. **Material y métodos:** Se hizo la revisión documental del caso clínico, se solicitó exoma y posteriormente microarreglo. Con el resultado del microarreglo se solicitó cariotipo a los papás. **Resultados:** Paciente masculino de 3 años, sin antecedentes pre o perinatales de riesgo, nacido pretérmino con peso y talla baja, hipoacusia, retraso del desarrollo, dismorfias inespecíficas, microcefalia relativa e hipotonía. Se solicitó exoma completo el cual reporta una duplicación heterocigota de 14.9MB en la región 1p34.3-p32.3. Se confirmó por microarreglo y el cariotipo de los padres se reportó normal. **Discusión:** Se reporta un paciente con una duplicación ultra rara el cual presenta datos fenotípicos no reportados previamente. También se enfatiza el abordaje y el manejo integral con foco en su proceso de rehabilitación. **Conclusión:** Se reporta un caso de duplicación 1p34.3p32.3 *de novo* con expansión del fenotipo reportado.

GMED 18

DETECCIÓN DE VARIANTES NOVELES POR NGS ASOCIADAS A INMUNODEFICIENCIAS EN GENES *NBEAL2* Y *NFKB1* EN PACIENTES DE ENTRE RÍOS, ARGENTINA

Riera L.A.¹, Sposito L.², Gosso M.F.¹, Deu A.³, Negri Aranguren P.³. ¹ NANNI laboratorios, Paraná, Entre Ríos. Argentina, ² Centro Especializado en Vías Respiratorias y Alergias, Paraná, Entre Ríos, Argentina, ³ Instituto Privado de Hematología y Hemoterapia, Paraná, Entre Ríos, Argentina. lriera@labnanni.com.ar

El diagnóstico de inmunodeficiencias es complejo por el solapamiento fenotípico que presentan las diversas entidades clínicas. La Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) causada por mutaciones en el gen *NFKB1* y el Síndrome de Plaquetas Grises (SPG) asociado a variantes en el gen *NBEAL2*, comparten rasgos como esplenomegalia y trombocitopenia. La IDCV, de herencia autosómica dominante, se caracteriza por hipogamaglobulinemia e infecciones recurrentes; mientras que el SPG, de herencia autosómica recesiva, genera tendencia hemorrágica y mielofibrosis por alteraciones en los gránulos α de los megacariocitos. El objetivo de este estudio fue identificar variantes genéticas en dos pacientes, uno con sospecha de IDCV y otro con sospecha de SPG, para optimizar la precisión terapéutica y el asesoramiento familiar. Se realizó secuenciación de exoma clínico dirigido, se evaluó la patogenicidad bajo criterios ACMG y se empleó secuenciación Sanger para el estudio de segregación familiar. Como resultados, se identificaron dos variantes novedales. En el caso de IDCV, la transversión c.160-2A>T en heterocigosis en el intrón 4 de *NFKB1* (clasificada Patogénica); y en el caso de SPG, la variante *nonsense* c.3532C>T en homocigosis en el exón 24 de *NBEAL2*, (clasificada Probablemente Patogénica). La secuenciación Sanger de los progenitores de este caso confirmó que son portadores asintomáticos de la misma variante. En conclusión, estos hallazgos ratifican la importancia del diagnóstico molecular para resolver el solapamiento fenotípico y ofrecer medicina de precisión a cada paciente y su familia.

GMED 19

SÍNDROME PURA: DESCRIPCIÓN FENOTÍPICA Y GENOTÍPICA DE TRES PACIENTES CHILENOS

Quezada S.¹, Alarcón P.², Vergara D.¹, Troncoso M.¹. ¹ Facultad de Medicina Universidad de Chile, Chile, ² Hospital Clínico Universidad de Chile, Chile. sophie.quezada@ug.uchile.cl

Variantes patogénicas en el gen PURA se asocian al Trastorno del neurodesarrollo con insuficiencia respiratoria neonatal, hipotonía y dificultades de alimentación [OMIM#616158] o síndrome PURA, con una prevalencia menor a 1 por millón de nacidos vivos. Es de herencia autosómica dominante y se caracteriza por hipotonía, apnea, hipoventilación, trastornos de la alimentación, retraso global del desarrollo, epilepsia mioclónicas, talla baja y dismorfias. El objetivo es describir y comparar el fenotipo y genotipo de tres pacientes chilenos con síndrome PURA. Se realizó secuenciación de exoma completo con plataforma Illumina, con fines diagnósticos en pacientes cuyo motivo de consulta fue discapacidad intelectual y epilepsia. Se recopilieron datos clínicos y genéticos de los pacientes. Finalmente, se realizó una tabla comparativa con casos previamente reportados. Informamos tres variantes en el gen PURA: c.469del p.(Met157TrpfsTer68), c.515_533del p.(Gln172LeufsTer47) y c.3G>A p.(Met1?). Todos los casos presentaron hipotonía, apneas, antecedente de retraso del desarrollo psicomotor con ausencia de la marcha y lenguaje expresivo, discapacidad intelectual moderada a grave, epilepsia con crisis mioclónicas y dismorfias faciales, concordante con los pacientes previamente descritos en la literatura. La evaluación de los datos clínicos reveló una gran similitud fenotípica tanto entre los tres casos, como con los reportados previamente, reforzando el fenotipo descrito para esta condición poco frecuente.

GMED 20

SECUENCIACIÓN CON NANOPOROS DE PANELES GÉNICOS COMO ESTRATEGIA DIAGNÓSTICA RÁPIDA DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR

Tejera E.¹, Domínguez F.¹, Cuesta A.², Garré L.², Pereyra S.¹, Fontenla S.¹, Raggio V.¹, Reyes X.², Tort J.¹, Dell'Oca N.¹. ¹ Facultad de Medicina, Uruguay, ² Sociedad Uruguaya de Cardiología, Uruguay. eliana.stejera@gmail.com

En Uruguay la Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) es una de las principales causas de muerte debida a enfermedades cardiovasculares, con repercusiones sociales y económicas. La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es la principal causa genética de EAC. La HF es un trastorno genético de alta prevalencia caracterizado por niveles elevados de colesterol desde el nacimiento causado principalmente por mutaciones en los genes *LDLR*, *ApoB* y *PCSK9* y en menor medida por variantes en genes llamados secundarios (*LDLRAP1*, *APOE*, *LIPA*, *ABCG5*, y *ABCG8*). A pesar de su impacto clínico, la enfermedad sigue siendo subdiagnosticada en parte por altos costos del diagnóstico genético. En este trabajo, proponemos optimizar una estrategia diagnóstica rápida y de bajo costo, basada en la secuenciación de lecturas largas usando tecnología Oxford Nanopore (ONT). Diseñamos primers para generar amplicones de 8000 y de 4000 pares de bases (pb) para evaluar el rendimiento de distintos protocolos de secuenciación disponibles para ONT para todos los genes causantes. Logramos amplificar del 80% de los fragmentos de 4000 pb y el 86% de los de 8000 pb. Como primera aproximación, la secuenciación permitió identificar variantes en genes *LDLR*, *PCSK9* y *LDLRAP1*. Como perspectiva, estamos diseñando nuevas estrategias para secuenciar en forma completa todos los genes. Una vez finalizada la optimización extenderemos el análisis a pacientes seleccionados.

GMED 21

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE UN PANEL MULTIGÉNICO PARA DIAGNÓSTICO DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA AL CÁNCER MEDIANTE NGS EN URUGUAY

Planinich M.P.¹, Chávez S.¹, Gelabert M.¹, Mathó C.¹, Oliveira-Rizzo C.^{1,2}, Sotelo-Silveira J.R.^{2,3}, Duhagon M.A.^{1,2}. Facultad de Medicina, Udelar, Uruguay, ² Facultad de Ciencias, Udelar, Uruguay, ³ Instituto Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Uruguay. planinichpilar@gmail.com

La predisposición hereditaria al cáncer (PHC) debe sospecharse ante tumores de aparición temprana, múltiples primarios o antecedentes familiares sugestivos. Debido al importante solapamiento entre síndromes de PHC, los paneles multigénicos pan-cáncer no solo ofrecen mayor rendimiento diagnóstico que los focalizados, sino que facilitan la implementación del diagnóstico molecular en poblaciones de baja casuística como la de Uruguay al reducir el número de ensayos. En este estudio se diseñó de un panel dirigido de 45 genes de alta y moderada penetrancia en PHC utilizando AmpliSeq™. La secuenciación se realizó en un Ion GeneStudio™ S5 con ADNs de referencia. Las variantes se detectaron y anotaron con Torrent Suite, GATK, SAMtools y wANNOVAR. El panel se validó comparando las variantes detectadas con las variantes de referencia de la muestra germinal CEPH 1347-02 y la línea celular tumoral DU145, obteniendo una sensibilidad de 97,3% a 100%, y especificidad y exactitud del 100%. El análisis de repetibilidad y reproducibilidad evidenció una alta concordancia en el llamado de variantes entre corridas independientes y réplicas técnicas (>97%). Se obtuvieron una profundidad y uniformidad de 1000x y 96% respectivamente. Seis regiones de alto contenido de GC y baja cobertura requirieron un rediseño de amplicones, mejorando su representación. Así, más del 99% de las regiones alcanzaron una profundidad mínima de 30x. Estos resultados demuestran que el panel satisface los criterios analíticos para pasar la fase de validación clínica. Financiamiento: Fondo Sectorial de Salud (ANII).

GMED 22

RESULTADOS PRELIMINARES DEL ANÁLISIS DE EXOMA EN PACIENTES URUGUAYOS CON SOSPECHA DE NEFROPATÍAS HEREDITARIAS

Gonzales Magallanes S.I.¹, Frade M.P.², Raggio V.², Ferreira A.³, Cárdenas-Rodríguez M.¹, Spangenberg L.¹. Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay, ² Facultad de Medicina, Udelar, Uruguay, ³ Hospital de Clínicas, Udelar, Uruguay. sgonzales@pasteur.edu.uy

Las nefropatías hereditarias constituyen un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de enfermedades renales, cuyo diagnóstico molecular puede verse dificultado por la variabilidad fenotípica y la limitada implementación de herramientas genómicas en la práctica clínica. El objetivo de este estudio fue describir los hallazgos preliminares del análisis de exoma completo en una cohorte inicial de pacientes uruguayos con sospecha de nefropatías hereditarias, en el marco de un proyecto que prevé el análisis de 200 pacientes. Hasta el momento, se analizaron a 16 pacientes con sospecha clínica de nefropatía hereditaria mediante secuenciación de exoma completo. Las variantes fueron priorizadas según tipo, asociación previa con enfermedad renal, frecuencia poblacional, patrón de herencia y correlación fenotipo-genotipo. Se identificaron hallazgos genéticos de alta relevancia clínica en 6 de 16 pacientes (37,5%), incluyendo variantes en genes relevantes como *COL4A3*, *COL4A4*, *UMOD*, *PKHD1* y *SLC3A1*. En un grupo adicional de pacientes, se detectaron variantes de significado incierto o hallazgos parciales en genes de interés, entre ellos *MKS1*, *FN1* y *TP63*, que requieren revisión adicional. Seis casos no presentaron hallazgos moleculares concluyentes. Estos resultados muestran tanto el potencial diagnóstico del exoma como los desafíos de interpretación en el contexto de las nefropatías hereditarias. El análisis de exoma completo mostró utilidad diagnóstica preliminar en esta cohorte inicial de pacientes uruguayos con sospecha de nefropatía hereditaria. La incorporación de nuevos casos, prevista tanto durante la continuación del proyecto como hacia la instancia de presentación del póster, permitirá refinar la caracterización genética de estas enfermedades y, en etapas posteriores, explorar el posible papel de la ancestralidad en su distribución. Financiamiento: Proyecto ART_X_2023_1_176702 (ANII).

GMED 23

ODISEA DIAGNÓSTICA POR CONSTELACIÓN DE CINCO FENOTIPOS: HIPERMOVILIDAD, GLAUCOMA, AGENESIA DENTAL, SUSCEPTIBILIDAD A CÁNCER DE MAMA Y OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA

Pérez López J.E.¹, Beltrán Casas O.I.², Contento Meléndez D.³.

¹ Universidad Militar Nueva Granada, Colombia, ² Facultad de Medicina Universidad Militar Nueva Granada, Colombia,

³ Programa de Especialización en Genética Médica, Universidad FUCS, Colombia. juanestebanp101@gmail.com

La coexistencia de múltiples enfermedades raras en algunos pacientes es inusual, generando una constelación fenotípica que dificulta la delineación diagnóstica. Se presenta un paciente masculino de 30 años, sin consanguinidad parental, con manifestación de hiperlaxitud articular desde la infancia, luxaciones recurrentes en articulaciones, mialgias, artralgias y recurrencia de dolor por fascitis plantar, con antecedentes familiares similares por línea materna, compatible con Ehlers-Danlos hipermovil. Adicionalmente, con glaucoma de ángulo abierto, agenesia molar y antecedentes familiares de cáncer de mama. Se realizó secuenciación de exoma completo en trío, reportando tres variantes patogénicas en heterocigosis de los genes: *OPA1* c.1899G>A, *ATM* c.3510dupA y *WNT10A* c.682T>A, con correlación clínica a la susceptibilidad a glaucoma, cáncer de mama y agenesia dental selectiva 4, respectivamente. En seguimiento por endocrinología se evidenció densitometría ósea en rango de osteoporosis, telopéptido-c elevado, y niveles de calcio, potasio, fósforo, fosfatasa alcalina, TSH y vitamina D-25 hidroxí normales en plasma. No se encontraron causas claras para la osteoporosis en los ámbitos bioquímico y molecular, por lo que se destaca la necesidad de considerar diagnósticos adicionales. El caso desafía el principio de la navaja de Ockham al momento de interpretar las manifestaciones por el solapamiento de múltiples enfermedades, al igual que evidencia las limitaciones de los estudios moleculares no siempre son concluyentes a la hora de establecer correlación genotipo-fenotipo.

GMED 24

INTEGRACIÓN CLÍNICA Y GENÓMICA EN LA RECLASIFICACIÓN DE UNA VARIANTE EN CREBBP ASOCIADO A SÍNDROME DE MENKE-HENNEKAM

Dipierri D.¹, Abbate S.¹, Huckstadt V.¹. ¹ Hospital Garrahan, Argentina. dalidipierri@gmail.com

En los síndromes asociados a CREBBP/EP300, como Rubinstein-Taybi y Menke-Hennekam (MKHK), este último con correlación genotipo-fenotipo aún en estudio, la interpretación de variantes de significado incierto (VUS) constituye un desafío diagnóstico. El objetivo de este trabajo fue evaluar la relevancia clínica de una VUS en CREBBP en un paciente con fenotipo sugestivo de MKHK, quien inicia seguimiento en nuestro centro a los 7 meses por retraso del crecimiento pre y postnatal, microcefalia y dismorfias. Los estudios de órganos internos, cariotipo y ArrayCGH fueron normales; considerando estos resultados y la posible etiología heterogénea de este fenotipo complejo, se realizó secuenciación masiva del exoma que identificó cinco VUS. Se priorizó una variante missense en CREBBP, localizada en la región asociada a MKHK (exones 30/31). El fenotipo clínico resultó consistente con lo reportado para este síndrome. La segregación familiar confirmó variante de novo, permitiendo su reclasificación como probablemente patogénica (ACMG). El MKHK se vincula a variantes que afectan dominios funcionales específicos de CBP/p300 con patrones distintivos de metilación e impacto en la regulación de procesos transcripcionales; lo que contribuye a la heterogeneidad fenotípica. Este caso destaca la importancia de la integración de datos clínicos, moleculares y familiares para la reinterpretación de una VUS. El diagnóstico de precisión permitió optimizar el asesoramiento genético, orientar el seguimiento clínico y aportar evidencia a un síndrome poco frecuente y recientemente caracterizado.

GMED 25

RASOPATÍAS EN LATINOAMÉRICA: EXPANSIÓN DEL ESPECTRO CLÍNICO Y MOLECULAR EN UN COHORTE ARGENTINA

Chinton J.¹, Huckstadt V.¹, Gomez A.¹, Obregon M.G.¹, Gravina L.P.¹. ¹ Hospital Juan P. Garrahan, Argentina. josechinton@gmail.com

Las RASopatías son desórdenes causados por la disregulación de la vía RAS/MAPK, caracterizados por superposición fenotípica, expresividad variable y heterogeneidad genética. En América Latina, aún son limitados los estudios clínico-moleculares en grandes cohortes. El objetivo de este trabajo fue describir el perfil clínico y molecular de pacientes con RASopatías y analizar asociaciones genotipo-fenotipo. Se evaluaron 352 pacientes con sospecha clínica de RASopatía mediante secuenciación Sanger y NGS. El diagnóstico molecular se confirmó en el 92% de los casos. En el síndrome de Noonan (SN), los genes más frecuentemente involucrados fueron PTPN11 y SOS1. El 78% de los pacientes con SN presentó cardiopatía congénita; las neoplasias se observaron en el 4%, principalmente asociadas a PTPN11. La baja talla estuvo presente en el 59% de los casos y fue menos frecuente en pacientes con variantes en SOS1. Las manifestaciones neurológicas se registraron en el 6% de los pacientes con SN y en el 32% de aquellos con síndrome cardiorcucutáneo, mientras que las inmunológicas se observaron en el 2% y 19%, respectivamente. Las variantes en RAF1 mostraron una fuerte asociación con miocardiopatía hipertrófica. Este estudio, uno de los más extensos de la región, amplía el espectro fenotípico y contribuye a la correlación genotipo-fenotipo en RASopatías. Los hallazgos respaldan la importancia de un abordaje multidisciplinario y destacan el valor del diagnóstico molecular no solo para la precisión diagnóstica sino también para estratificación de riesgo, seguimiento clínico y asesoramiento genético.

GMED 26

PANELES DE EXPRESIÓN DE MIRNAS CIRCULANTES COMO POTENCIALES DIAGNÓSTICOS NO INVASIVOS DE ENDOMETRIOSIS Y CÁNCER DE MAMA

Alday-Montañez F.D.¹, Carrasco-Urrutia V.J.², Dickens-Terrazas D.³, Bencomo-Álvarez A.E.⁴, Lobo-Galo N.¹, Díaz-Sánchez A.G.¹, Robles-Escajeda E.⁵, Martínez-Martínez A.¹. ¹ Instituto de Ciencias Biomédicas, Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, México, ² Endofem, México, ³ Instituto Mexicano del Seguro Social, México, ⁴ Department of Host-Microbe Interactions, St. Jude Children's Research Hospital, Estados Unidos, ⁵ Border Biomedical Research Center, University of Texas at El Paso, Estados Unidos. flor.alday@uacj.mx

Los miRNAs circulantes, pueden mostrar una expresión diferencial específica a cada condición fisiológica, son potenciales biomarcadores no invasivos para la detección de patologías de difícil diagnóstico como la endometriosis (EM) y el cáncer de mama (BC) en latinoamericanas. El objetivo de este estudio fue contrastar el rendimiento diagnóstico de dos firmas de expresión de miRNAs en EM y BC frente a sus estándares de oro correspondientes (laparoscopia y mamografía + inmunohistoquímica). Se analizó la expresión relativa de 6 miRNAs en una cohorte de EM (n=15 casos y 7 testigos) y 5 miRNAs en una de BC (n=11 casos y 23 testigos), evaluándose el potencial predictivo mediante curvas ROC y modelos de aprendizaje automático. Los resultados revelaron que la firma para BC presentó una discriminación moderada (AUC=0,69), destacando el miR-222-3p (AUC=0,65), con un rendimiento competitivo frente a marcadores clínicos actuales como CA15-3 (AUC=0,784). Por su parte, el panel para EM exhibió una capacidad excepcional (AUC=0,99), resaltando el miR-451a (AUC=0,79), con una precisión comparable con la de métodos invasivos de referencia como la laparoscopia (AUC=0,92). Estos datos sugieren que los perfiles de miRNAs evaluados podrían constituir una estrategia diagnóstica altamente específica y sensible. Aunque aún debe validarse en cohortes más grandes, el rendimiento de estos paneles tiene potencial traslacional para mejorar el diagnóstico temprano de EM y BC, afecciones que impactan la salud femenina que es el núcleo de las sociedades. Financiamiento: Este proyecto fue financiado por la Secretaría de Ciencia, Humanidades, Tecnología e Innovación (CBF-2023-2024-4026) y University of Texas at El Paso (U.S.-Mexico Collaboration Fellowship 2025).

GMED 27

CHALLENGING DOMINANCE: EVIDENCE FOR BIALLELIC DISEASE IN TRADITIONALLY AUTOSOMAL DOMINANT GENES

Tardivo A.¹, Zonic E.¹, Duranovic I.¹, Reyes A.¹, Rocha M.E.¹, Martini J.¹, Milan Zamora F.¹, Aanicai R.¹, Bevilacqua F.¹, Masotto B.¹, Delalic L.¹, Othman M.¹, Ferreira M.¹, Almeida L.¹, Al-Kawlani B.¹, Chawich N.¹, Pereira S.¹, Abbasi Moheb L.¹, Rincon A.¹, Nayla C.L.¹, Hladnik U.¹, Pinto Baston J.¹, Bauer P.¹, Bertoli-Avella A.M.¹.¹ CENTOGENE GmbH, Alemania. agostina.tardivo@centogene.com

Of the 4551 autosomal disease genes listed in OMIM, 13% are already associated with both autosomal dominant (AD) and autosomal recessive (AR) conditions, highlighting the importance of moving from discrete categories toward an inheritance continuum. This study examines the growing recognition of dual modes of inheritance. This study was conducted in a diagnostic setting. Biallelic variants relevant to the patients' phenotype, located on genes known to have an AD mode of inheritance according to the OMIM database, were selected. As a second step, our Biodatabank (which contains data from over one million individuals, from over 120 countries) was queried to identify other individuals with biallelic variants in the same gene(s). The ClinGen Clinical Validity Framework for the evaluation of the gene-disease relationship (GDR) was applied. We identified 31 genes primarily known for AD inheritance that also harbor biallelic variants, affecting a broad range of organ systems, in over 150 patients. Clinical experts' review found that 68% of monoallelic and biallelic phenotypes affect similar organ systems, but biallelic cases tend to show earlier onset (68%) and higher severity (61%). GDR curation showed that 20 genes have Moderate or stronger evidence for both AD and AR inheritance. Several genes also exhibit semi-dominant inheritance, with heterozygote and homozygote individuals presenting related but distinct phenotypes. These findings underscore the diagnostic and curation challenges posed by dual-inheritance genes. Awareness of allelic complexity is essential for accurate variant interpretation, optimized filtering strategies, improved diagnostic yield, and informed genetic counselling. Funding: This study was funded in part by CENTOGENE S.L. / CENTOGENE GmbH. Conflict of interest: All authors are employees of CENTOGENE S.L. / CENTOGENE GmbH.

GMED 28

DIAGNÓSTICO CLÍNICO-MOLECULAR DE PACIENTES COLOMBIANOS COMPATIBLES CON NEUROFIBROMATOSIS I

Suarez Olaya J.J.¹, Castro-Valencia F.L.¹, Benavides-Cerquera J.D.¹, Forero Castro N.E.¹, Molina-Campos D.F.¹.¹ CIMASTEC – Centro de Investigación Multidisciplinario Avanzado en Salud y Nuevas Tecnologías del Eje Cafetero, CLINALTEC, Colombia. jjsuarezolaya@gmail.com

La Neurofibromatosis tipo I (NF1, OMIM 162200) es un trastorno genético multisistémico que afecta a 1:3000 individuos en el mundo. Clínicamente, se diagnostica por manifestar dos o más criterios fenotípicos definidos por el National Institute of Health (NIH), presentando expresividad variable, con variantes patogénicas (P) y posiblemente patogénicas (LP) en el gen NF1, el cual presenta una penetrancia incompleta; dificultando su diagnóstico a nivel clínico. En ese contexto, se planteó evaluar la correlación entre las características clínicas y genéticas en casos compatibles con NF1. Para ello, se realizó la secuenciación del gen NF1 en 27 hombres y 21 mujeres con cuadros sugestivos de la enfermedad, atendidos en Clinaltec entre 2022–2025. Se observó que los individuos mayores de 10 años presentan una mayor tendencia a desarrollar neurofibromas/hamartomas en comparación con los menores de 10 años ($p < 0,004$), evidenciando las limitaciones diagnósticas en edades tempranas. Por otra parte, se identificó que el 52% de los pacientes son portadores de variantes P/LP en el gen NF1, siendo más frecuentes las de tipo nonsense; destacándose 2 variantes nuevas que no han sido reportadas. 33% de los casos evaluados presentan antecedentes familiares con rasgos sugestivos de neurofibromatosis, rango inferior al reportado a nivel mundial (50%). Estos hallazgos resaltan la importancia del análisis molecular en el diagnóstico y caracterización clínica de pacientes con NF1, especialmente en poblaciones pediátricas y en contextos latinoamericanos donde la información genética aún es limitada.

GMED 29

IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES EN CYBB, CD55 Y WAS EN PACIENTES CON INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO

Martínez Toledo J.E., Ortiz Butrón M.R.E., Méndez Catalá C.F.², Méndez Cruz A.R.² Glustein Pozo Molina J.². ¹ Escuela Nacional de Ciencias Biológicas – Instituto Politécnico Nacional, México, ² Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM, México. ehecat10martinez@gmail.com

Las inmunodeficiencias primarias (IDP) o errores innatos de la inmunidad (EII) son trastornos genéticos heterogéneos que predisponen a infecciones, autoinmunidad y neoplasias. CYBB y WAS, asociados a la Enfermedad Granulomatosa Crónica ligada al X y al síndrome de Wiskott–Aldrich, respectivamente, son ejemplos clásicos de EII con prevalencia de ~1:100 mil nacidos vivos. La deficiencia de CD55 (síndrome CHAPLE), descrita por primera vez en 2017, es una EII ultrarrara con escasa caracterización molecular en México. El objetivo fue identificar variantes en tres pacientes (dos masculinos, uno femenino) con sospecha de IDP mediante secuenciación de exoma completo (WES). Se extrajo gDNA de sangre periférica. Las lecturas fueron evaluadas con FastQC, alineadas al genoma GRCh38 con BWA-MEM; llamadas y anotadas con GATK (HaplotypeCaller/Funcotator) y filtradas con un panel de 548 genes asociados a EII. La clasificación siguió criterios ACMG/AMP. Se empleó AlphaFold2 para modelado de las proteínas afectadas. El paciente 1 fue hemicigoto para CYBB: c.388C>T (nonsense, exón 5), clasificada como patogénica. El paciente 2 fue hemicigoto para WAS: c.134C>T (missense, exón 2), clasificada como patogénica. La paciente 3 fue homocigota para CD55: c.381T>G (nonsense, exón 3), clasificada como probablemente patogénica y ausente en ClinVar. La WES permitió identificar variantes causales en CYBB, CD55 y WAS en pacientes mexicanos con EII, resaltando el papel de la WES como herramienta clave en el diagnóstico molecular de enfermedades raras y en la orientación del manejo clínico personalizado. Financiamiento: UNAM-PAPIIT IN-223224.

GMED 30

EVIDENCIA OBTENIDA EN AREQUIPA, PERÚ, FAVORECE LA RECLASIFICACIÓN PATOGENICA DE RS5030802 EN SÍNDROME DE VON HIPPEL--LINDAU

Ita-Balta Y.¹, Chavez-Valdivia L.¹, Rodríguez-Roncal B.², Inga-Quispe G.², Murillo Carrasco A.³, Villanueva-Salas J.¹, Sosa-Jara C.¹. ¹ Escuela de Postgrado, Universidad Católica de Santa María, Perú, ² Immunology and Cancer Research Group, Perú, ³ Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil. yita@ucsm.edu.pe

El síndrome de Von Hippel-Lindau (svHL) es una enfermedad genética autosómica dominante asociada a mutaciones germinales en el gen *VHL* y caracterizada por el desarrollo de neoplasias y quistes en múltiples órganos. El objetivo del estudio fue identificar variantes genéticas asociadas a svHL mediante secuenciación de exoma completo en una paciente con sospecha clínica. Se obtuvo ADN genómico a partir de sangre periférica y se realizó secuenciación de exoma completo utilizando plataforma Illumina. Los archivos FASTQ fueron sometidos a control de calidad con FastQC, alineamiento al genoma de referencia GRCh38 mediante BWA-MEM y detección de variantes con GATK HaplotypeCaller. Las variantes fueron anotadas utilizando SnpEh, ClinVar, dbSNP y ESP6500. El análisis identificó nueve variantes en el gen *VHL*, incluyendo la variante missense NM_000551.4:c.208G>A p.(Glu70Lys), clasificada como probablemente patogénica y previamente asociada a svHL tipo 2, policitemia de Chuvash y predisposición hereditaria al cáncer. Estos hallazgos respaldan la utilidad del exoma completo como herramienta diagnóstica en enfermedades hereditarias raras y permitirán complementar el estudio mediante evaluación genética familiar.

GMED 31

ALTERNATIVA ROBUSTA, COSTO-EFECTIVA Y RÁPIDA PARA EL ANÁLISIS DE REPETICIONES (GCN)_N DEL GEN *PABPN1*

Vital M.¹, Salazar E.², Acordagoitia C.², Vazquez C.², Esperón P.¹. ¹ Facultad de Química, Uruguay, ² Policlínica de Enfermedades Neuromusculares, Hospital de Clínicas, Uruguay. mvital@fq.edu.uy

La Distrofia Muscular Oculofaríngea (OPMD) es una enfermedad autosómica dominante de inicio tardío causado por una expansión anormal de repeticiones (GCN)_n en el exón 1 del gen de la proteína nuclear de unión a poliadenilato 1 (*PABPN1*). Esta expansión produce un aumento el tramo de polialaninas desde un valor normal de 10 a 11–18 repeticiones. Evaluamos las ventajas del análisis de fragmentos mediante un sistema de electroforesis capilar con detección no fluorescente, como una alternativa a la secuenciación Sanger para la determinación del número de repeticiones (GCN)_n. Un total de 90 muestras, previamente analizadas por Sanger, fueron sometidas a electroforesis capilar. Para ello, se utilizaron fragmentos amplificados con los mismos cebadores empleados en la secuenciación, seguido de la separación por electroforesis capilar en un equipo que presente una resolución de 2–3 pb. El resultado reveló una concordancia completa, con una sensibilidad y especificidad diagnóstica del 100% para la detección de alelos expandidos. Entre las principales ventajas de realizar este abordaje se destacan un menor tiempo, la simplificación en manipulación, así como una interpretación de resultados más fácil. Además, el análisis no requiere de equipamiento costoso ni el uso de cebadores marcados, reduciendo significativamente los costos de implementación. En conclusión, el análisis de fragmentos basado en electroforesis capilar con detección no fluorescente representa una alternativa diagnóstica práctica para la OPMD, permitiendo reducir los costos y agilizar los tiempos de diagnóstico.

GMED 32

APPLICATION OF CLINGEN DICER1 EXPERT PANEL SPECIFICATIONS FOR GERMLINE VARIANT CLASSIFICATION: INSIGHTS FROM A SINGLE-CENTER COHORT

Lugones A.C.¹, Swathi A.¹, Fernandes I.¹, Otero Rodríguez T.², Nayla L.C.¹, Abbasi-Moheb L.¹, Bevilacqua F.², Tardivo A.¹, Bertoli-Avella A.¹, Bauer P.¹, Rincón A.², Othman M.¹, Jalkh N.¹. ¹ CENTOGENE GmbH, Germany, ² CENTOGENE SL, Valencia, España. ana.lugones@centogene.com

Background: Pathogenic heterozygous germline variants in *DICER1* cause *DICER1*-related tumor predisposition. Accurate variant interpretation is essential for clinical management, but it remains challenging. **Methods:** We retrospectively evaluated 40 germline *DICER1* variants identified in 52 individuals from 44 unrelated families, tested at our laboratory between September 2019 and May 2026. All variants were systematically reclassified using the ClinGen *DICER1* Guidelines Version 1.4.0. **Results:** Of the 15 variants initially classified as uncertain significance (VUS), 12 (80,0%) remained unchanged, while 1 (6,67%) was reclassified as Likely Benign (LB) and 2 (13,33%) as Benign (B); none were upgraded to Pathogenic/Likely Pathogenic (P/LP). Among 15 variants originally classified as LP, 6 (40,0%) retained their classification, 8 (53,33%) were upgraded to P, and 1 (6,67%) was downgraded to VUS. Of the 10 P variants, all of them remained with the same classification. Overall, 32 individuals from 25 families carried P/LP variants; 2 were unaffected at the time of analysis. P/LP *DICER1* variants were predominantly loss-of-function, with manifestations including pleuropulmonary blastoma, pneumothorax representing the most frequent phenotype, as well as renal, thyroid, ovarian, and rhabdomyosarcoma-related phenotypes. **Conclusion:** Implementation of the updated ClinGen *DICER1* specifications leads to a reduction in VUS (20% reclassified to B/LB), reducing uncertainty in diagnosis and enhancing precision for improved patient management and cancer risk stratification. **Funding:** This study was funded in part by CENTOGENE S.L. / CENTOGENE GmbH. Ana Clara Lugones and all co-authors are employees of CENTOGENE S.L. / CENTOGENE GmbH.

GMED 33

CITOGÉNÉTICA DE CROMOSOMAS DERIVADOS ORIGINADOS POR UN REORDENAMIENTO CROMOSÓMICO COMPLEJO MATERNO EN UN LACTANTE CON DISMORFIAS Y MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Montes C.C.¹, Chaves A.¹, Perotti R.¹, Claps A.², Castro T.², Laiseca J.², Taboas M.², Asinari M.¹. ¹ Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Argentina, ² Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. Carlos G Malbrán, Argentina. montesceciliadelcarmen@gmail.com

Los reordenamientos cromosómicos complejos (RCC) son aberraciones estructurales constitutivas que implican tres o más roturas en tres o más cromosomas. Se asocian a fallo reproductivo y mayor riesgo de descendencia con anomalías cromosómicas. El objetivo es presentar un paciente con cromosomas derivados de un RCC, involucrando los cromosomas 1, 3 y 13. Niño de 11 meses de edad asistido por cardiopatía congénita; dismorfias: hipertelorismo ocular, hendiduras palpebrales estrechas y descendentes, boca pequeña, microretrognatia, aplasia de cutis vertex; retraso del neurodesarrollo; y fallo de crecimiento pondoestatural. Parto a término; vigoroso, peso adecuado. Único hijo de una pareja no consanguínea, padres jóvenes, antecedentes de 2 abortos del primer trimestre y 2 tías maternas fallecidas por cardiopatía congénita. Citogenética: Propósito: 47,XY,der(1)t(1;3)(3pter→3p26.3::1p13→1qter),der(13)t(1;13)(13pter→13q12.11::1p13→1pter)mat. Materna: 46,XX,t(1;13;3) (3pter→3p26.3::1p13→1qter; 13pter→13q12.11::1p13→1pter; 13qter→13q12.11::3p26.3→3qter) Hibridación Genómica Comparada y MLPA del propósito: arr[GRCh37]2q12.3q13(108947421_110424053)x3, 2q13(111452573_113045889)x1, 3p26.3(105526_527355)x3 y 13q11q14.11(19167953_44317415)x3. MLPA centromérico: rsa 13q12.11(MPHOSPH8,ZMYM2)x3. La integración de las técnicas de citogenética clásica y molecular permitieron caracterizar los cromosomas derivados. Determinar que el cromosoma 1 esta balanceado aun si los brazos p y q hacen parte de los cromosomas derivados 1 y 13 y diagnosticar anomalías cromosómicas adicionales en el cromosoma 2.

GMED 34

FENOTIPADO DE UNO DE LOS TRASTORNOS DEL NEURODESARROLLO MÁS PREVALENTES: SÍNDROME RENU ASOCIADO A VARIANTE RECURRENTE EN EL GEN RNU4-2

Masotto B.¹, Radefeldt M.¹, Bertoli-Avella A.¹. ¹ CENTOGENE GmbH, Alemania. barbara.masotto@centogene.com

En 2024, se reportaron que variantes monoalélicas *de novo* en el gen no codificante RNU4-2 causan hasta el 0,4% de los trastornos del neurodesarrollo. Estudios posteriores delinearon el síndrome ReNU (OMIM 620851), caracterizado por retraso global del desarrollo (RGD), discapacidad intelectual (DI), hipotonía, anomalías estructurales del sistema nervioso, epilepsia y dismorfias. Analizamos retrospectivamente una cohorte con trastornos del neurodesarrollo mediante secuenciación del genoma completo (GS) y determinamos las características clínicas asociadas a la variante recurrente RNU4-2 NR_003137.2:n.64_65insT. Se analizaron datos de GS de 31065 individuos de nuestro biobanco para detectar dicha variante. La información clínica se evaluó mediante términos HPO. Se identificaron 28 individuos con la variante (15 mujeres, 13 varones). Las características clínicas más frecuentes fueron: RGD (18/28, 64,3%), hipotonía (14/28, 50,0%), retraso del lenguaje (15/28, 53,6%), microcefalia (14/28, 50,0%), convulsiones (10/28, 35,7%), forma facial anormal (9/28, 32,1%), comportamiento autista (8/28, 28,6%), estrabismo (8/28, 28,6%), ventriculomegalia (7/28, 25,0%) y DI (8/28, 28,6%). El espectro clínico observado es concordante con el síndrome ReNU y refuerza su reconocimiento como entidad definida. La recurrencia de la variante es consistente con la literatura; nuestros resultados subrayan la importancia de considerar RNU4-2 en el diagnóstico y la utilidad del GS en este contexto. Financiamiento: no se recibió financiamiento específico para la realización de este estudio. La investigación se llevó a cabo utilizando datos existentes del biobanco y recursos institucionales disponibles.

GMED 35

ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS CON SOBREVIDA GLOBAL EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO EN CHILE

González-Hormazábal P.¹, Musleh M.², Canals A.³, Stambuk J.⁴. Núcleo Interdisciplinario de Biología y Genética, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile, ² Hospital Clínico de la Universidad de Chile, Chile, ³ Fundación Arturo López Pérez, Chile, ⁴ Hospital San Juan de Dios, Chile. patriciogonzalez@uchile.cl

La mortalidad por cáncer gástrico (CG) en Chile es de 14,2/100.000 habitantes, ocupando el duodécimo lugar a nivel mundial. Varios estudios en diferentes cánceres han relacionado polimorfismos de nucleótido único (SNPs) germinales con supervivencia. Sin embargo, las evidencias de SNPs y supervivencia en CG son escasas. El objetivo fue asociar SNPs germinales con supervivencia global en un grupo de pacientes con diagnóstico de CG de Santiago, Chile. Se incluyeron 211 pacientes sometidos a gastrectomía entre los años 2010 y 2018, con seguimiento hasta febrero de 2024. El DNA se genotipó en micromatriz para 238.021 SNPs autosómicos con frecuencia del alelo menor (MAF) > 0,1. Los genotipos se analizaron con GWASTools (Rcran) para aplicar un modelo de Cox de supervivencia global (OS) ajustado por edad, sexo, TNM y tipo histológico del tumor, asumiendo un efecto aditivo de cada alelo. Ningún SNP logró un nivel de significancia sugerente de asociación ($< 1 \times 10^{-5}$), correspondientes a 3p24.3 (SGO1-AS1, $p = 1,38 \times 10^{-6}$), 2q32.2 (SLC40A1, $p = 2,27 \times 10^{-6}$), 3p22.3 (GLB1, $p = 2,47 \times 10^{-6}$), 6q22.31 (intergénico, $p = 6,28 \times 10^{-6}$), 13q14.11 (intergénico, $p = 6,72 \times 10^{-6}$), y 16q22.3 (ZHX3, $p = 8,55 \times 10^{-6}$). Interesantemente, SGO1-AS1 codifica un RNA largo (lncRNA) que suprime la metástasis en CG. Estos resultados proponen que existen SNPs relacionados con supervivencia en cCG, abriendo la posibilidad de nuevos biomarcadores para precisar el pronóstico. Financiamiento: FONDECYT-ANID 1250691

GMED 36

¿PUEDE LA VARIANTE PREDECIR EL FENOTIPO? ANÁLISIS GENOTIPO-FENOTIPO EN PORTADORAS DE *BRCA1/2* CON CÁNCER DE MAMA

Bestetti E.¹, Mansilla Figueroa M.D.², Lluibaroff L.S.¹, Bequelman D.², Cavallero J.², Mercado P.², Berman G.², Armanasco E.², Ipiña M.², Aguilar A.², Cáceres V.², Azar M.E.². ¹ Centro Nacional de Genética Médica, Eduardo E. Castilla, Buenos Aires, Argentina, ² Instituto de Oncología Ángel H. Roffo, UBA, Buenos Aires, Argentina. emiliabestetti@gmail.com

Las guías actuales estratifican el riesgo en portadoras *BRCA1/2* según el gen afectado, sin considerar las características específicas de cada variante. Una caracterización más detallada podría permitir identificar distintos perfiles de riesgo. El objetivo fue analizar la clínica personal y familiar en base a la variante detectada. Serie retrospectiva, consultorio AGO, Instituto Ángel H. Roffo (2015–2026). Se incluyeron portadoras de VP/VPP en *BRCA1/2* con cáncer de mama ($n=67$; *BRCA1*=36, *BRCA2*=31). Variables: tipo de variante, consecuencia molecular, localización exónica, dominio afectado, truncamiento proteico, subtipo molecular, grado, Ki-67, edad, bilateralidad y antecedentes familiares. Tests: Fisher exacto y MannWhitney U ($\alpha=0,05$). Los hallazgos en *BRCA1* (subtipo, grado, edad) fueron consistentes con la literatura. El análisis de la localización de la variante no arrojó diferencias significativas, siendo la asociación *BRCA1*-triple negativo independiente del dominio afectado. Las variantes nonsense se asociaron al subtipo triple negativo en el 83,3% de los casos y las missense al subtipo Luminal en el 100%. Variantes truncantes mostraron tendencia a mayor bilateralidad (22,2% vs. 0%) y antecedente familiar de ovario (21,7% vs. 0%). Estos hallazgos sugieren que la consecuencia molecular de la variante podría influir en el perfil clínico. La localización exónica y el dominio afectado no permitieron subestratificar en esta cohorte, aunque estudios en series de mayor tamaño podrían definir si estas características permiten una estratificación del riesgo más personalizada. Financiamiento: sin financiamiento externo.

GMED 37

MUTACIONES GERMINALES ASOCIADAS A SÍNDROME DE LYNCH EN FAMILIAS COLOMBIANAS CON CÁNCER COLORRECTAL

Bohorquez-Lozano M.¹, Suarez-Olaya J.J.², Moncada-Jiménez J.F.^{1,3}, Diaz-Carmona D.¹, Rubio-Vargas A.C.¹, Castro-Valencia F.¹, Criollo-Rayó A.¹, Benavides-Cerquera J.¹, Castro J.M.⁴, Mateus G.^{4,5}, Echeverry M.¹, Carvajal L.⁶.¹ Universidad del Tolima, Colombia, ² Centro de Investigación Multidisciplinario Avanzado en Salud y Nuevas Tecnologías del Ej, Colombia, ³ Synlab, Colombia, ⁴ Hospital Federico Lleras Acosta, Colombia, ⁵ CHIBCHA Consortium 7^o marco común europeo, España, ⁶ University of California Davis, United States of America. mebohorquez@ut.edu.co

El síndrome de Lynch (SL) es un trastorno autosómico dominante asociado ~4% de los casos cáncer colorrectal (CCR) y representa un reto diagnóstico en poblaciones latinoamericanas debido a la limitada caracterización molecular. El objetivo de este estudio fue determinar alteraciones genéticas en familias colombianas con sospecha clínica de SL. A partir de 1278 pacientes con CCR del proyecto CHIBCHA, y 845 casos con historia personal o familiar de cáncer provenientes de los laboratorios diagnósticos Previamente, se seleccionaron y analizaron a través de paneles de cáncer hereditario (NGS) y secuenciación Sanger, 66 casos clasificados como SL según los criterios de Ámsterdam, Bethesda y/o NCCN. En 26 pacientes se identificaron 17 variantes patogénicas y posiblemente patogénicas en los genes MSH2, MLH1 y PMS2, entre las cuales, diez no se han reportado en Colombia previamente, donde MSH2 tiene la mayor representatividad, hallazgo que difiere de lo reportado en otras series latinoamericana y europea. En 40 casos no se estableció la base genética de la enfermedad, posiblemente clasificándose como pacientes con SL familiar tipo X. Finalmente, se realizó un análisis exploratorio de haplotipos en los portadores, aportando la caracterización de la herencia haplotípica asociada a la enfermedad. Estos hallazgos amplían el espectro mutacional del SL en población andina colombiana y resaltan la importancia de implementar estrategias de tamizaje molecular y asesoramiento genético en familias con cáncer colorrectal. FINANCIAMIENTO: Universidad del Tolima proyecto 10110. FP7 - Grant Agreement 223678 -CHIBCHA - COLLABORATIVE PROJECT. 16459/CRUK_/Cancer Research UK/ United Kingdom.

GMED 38

VARIANTE DE NOVO EN BMP2 IDENTIFICADA POR PANEL MULTIGÉNICO EN NIÑA CON BAJA TALLA Y HALLAZGO CARDÍACO: REPORTE DE CASO

Ercoli G.¹, Boitzen N.¹, Aguirre N.M.¹. ¹ Gempre Genómica, Argentina. gabrielercoli@gempre.com.ar

Una niña de 3 años fue derivada por Endocrinología Pediátrica por baja talla sin etiología definida. La talla de ambos progenitores estaba entre los percentiles 25 y 50, sin orientar a baja talla familiar como explicación principal. Presentaba talla al nacer de 43,5 cm, dificultades en la succión neonatal e hipofisis levemente disminuida en resonancia cerebral. El examen físico inicial no evidenció dismorfias faciales ni anomalías esqueléticas manifiestas, aunque se constató soplo sistólico leve. El objetivo fue definir la etiología genética de la baja talla y orientar el seguimiento. El cariotipo fue normal. Se realizó un panel multigénico para baja talla (*Comprehensive Short Stature Syndrome Panel Plus, Blueprint Genetics, 2024*), que identificó una variante probablemente patogénica en heterocigosis en *BMP2*: c.949dupC, p.(Tyr320Valfs*16). El hallazgo es compatible con un trastorno relacionado con *BMP2*, dentro del espectro de baja talla, dismorfismo facial y anomalías esqueléticas con o sin alteraciones cardíacas (OMIM # 617877), de herencia autosómica dominante. El estudio dirigido en ambos progenitores fue negativo, compatible con origen de novo. La evaluación cardiológica mostró apertura en domo de la válvula pulmonar, sin repercusión hemodinámica significativa. Se indicó seguimiento por Genética, Crecimiento y Desarrollo, Cardiología y Traumatología. Tras evaluar el perfil de riesgo-beneficio, no se inició hormona de crecimiento. El caso ilustra el valor de los paneles multigénicos en baja talla no explicada y del estudio parental para confirmar variantes *de novo*. Financiamiento: Los autores declaran no haber recibido financiamiento externo para la realización de este trabajo.

GMED 39

HETEROGENEIDAD DEL COMPARTIMENTO MIELOIDE EN EL MICROAMBIENTE TUMORAL DE CÁNCER DE CÉRVIX LOCALMENTE AVANZADO

Figuerola Avila D.M.¹, Gutiérrez Castañeda L.D.¹, Carvajal Veloza J.¹, Escobar M.², Palacios T.^{1,3}, Gil R.², Hoyos J.^{1,3}. ¹ Universidad FUCS, Colombia. ² Unidad de Terapias Avanzadas, IDCBS, Colombia, ³ Sociedad de Cirugía de Bogotá, Hospital de San José, Colombia. dmfiguerola@fucsalud.edu.co

Las células mieloides del microambiente tumoral (TME) ejercen funciones inmunomoduladoras duales, cuya caracterización en cáncer de cérvix (CC) localmente avanzado es escasa. En este estudio se analizó la composición del compartimento mieloide en el TME de pacientes con CC localmente avanzado mediante citometría espectral multicolor. Se incluyeron 10 pacientes con diagnóstico histopatológico confirmado de CC, atendidas en dos centros de Bogotá. El tejido tumoral fue disgregado mecánica y enzimáticamente y analizado con un panel de 29 anticuerpos en un citómetro CytekNorthern Lights con FlowJo®. Se procesaron ocho muestras con tejido viable. Los granulocitos presentaron una media de 13,2 % (rango: 4,96–18,5 %). Las células CD11bCD14 (probables neutrófilos asociados al tumor) mostraron la mayor variabilidad interindividual, con proporciones extremas en tres pacientes (59,5 %, 89,4 % y 83,9 %). Los monocitos clásicos CD11b CD14 alcanzaron hasta 31,3 %, con presencia casi nula en el resto de las muestras. Las células dendríticas mieloides (CD3 HLA-DR CD11c) fueron detectables en múltiples muestras (hasta 20,8 %) y las plasmocitoides (CD3 HLA-DR CD11c) mostraron amplia variabilidad (hasta 38,6 %). La marcada heterogeneidad del compartimento mieloide sugiere la coexistencia de fenotipos inmunoestimuladores e inmunosupresores en el TME del CC localmente avanzado, con potencial impacto diferencial sobre la eficacia de las inmunoterapias. Estos hallazgos subrayan la necesidad de integrar la caracterización mieloide en el perfil inmune individual antes de establecer estrategias terapéuticas dirigidas.