

ESPACIO TRABAJOS DESTACADOS

FEATURED
WORKS

DIVERSIDAD GENÉTICA Y MECANISMOS DE ADAPTACIÓN DEL MORTIÑO ANDINO A AMBIENTES EXTREMOS: UN ENFOQUE GENÓMICO

Torres M.L.¹, Gordillo-Romero M.¹, Specht C.D.², Landis J.B.², Barragán D.¹, Topón C.¹, Durán M.J.¹. ¹ Laboratorio de Biotecnología Vegetal (COCIBA), Universidad San Francisco de Quito (USFQ), Ecuador, ² School of Integrative Plant Science, Plant Biology Section, Cornell University, Estados Unidos. Itorres@usfq.edu.ec

El mortiño andino (*Vaccinium floribundum* Kunth) es un arbusto perenne nativo de los Andes, distribuido entre 1.600 y 4.500 m s.n.m., adaptado a las condiciones extremas del páramo, como bajas temperaturas, alta radiación UV y elevada humedad. Comprender los mecanismos genéticos que sustentan estas adaptaciones es clave para entender la resiliencia de las plantas en ambientes extremos. Este estudio tuvo como objetivo caracterizar la diversidad genética y la estructura poblacional de *V. floribundum* en los Andes ecuatorianos, así como evaluar la variación genómica asociada a gradientes ambientales altitudinales. Se analizaron 157 individuos de 53 poblaciones mediante resecuenciación genómica, generando 75.863 SNPs. Se integraron variables ambientales de temperatura y precipitación (WorldClim), humedad, viento y nubosidad (CHELSA), y radiación UV-B (glUV). Los resultados evidenciaron una diversidad genética moderada ($H_s = 0,25$) y una estructura poblacional definida influenciada por la altitud y la ubicación geográfica. Se identificaron cuatro grupos genéticos, uno de ellos asociado a poblaciones de alta elevación (>4.000 m), sugiriendo flujo génico limitado en zonas altas. El análisis RDA parcial mostró que las variables ambientales explican el 3,7% de la variación genética ($p < 0,001$), destacando la altitud, radiación UV y precipitación como factores clave. En conjunto, estos resultados son especialmente relevantes en el contexto del cambio climático, ya que destacan la importancia de conservar la diversidad genética en ecosistemas con alto potencial adaptativo.

EVALUACIÓN DE LAS HUELLAS DE SELECCIÓN MEDIANTE ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES (ACP) EN RAZAS BOVINAS COLOMBIANAS

Rincon J.C.¹, Ponce L.¹, Hernández D.¹. ¹ Universidad Nacional de Colombia Sede Palmira, Colombia. jcrincon@unal.edu.co

Colombia presenta amplia diversidad de climas y regiones contrastantes. En el país hay 10 razas de bovinos localmente adaptados a diferentes regiones. Esas razas se originaron de los bovinos traídos por los españoles. En la actualidad, se desconocen marcadores informativos de ancestría (MIA) y huellas de selección de las razas. El objetivo fue desarrollar un análisis de huellas de selección por ACP en las razas de Bovinos de Colombia. Se extrajo ADN de 20–30 animales, de al menos dos ganaderías por raza. Se realizó el genotipado de 210 animales con illumina GGP100K. Se realizó control de calidad (MAF=0.05, Call Rate=0.05) y la estimación de frecuencias alélicas y FSTs por SNP mediante PLINK. Se realizó un análisis de ACP, se visualizaron gráficos de relaciones entre razas y se desarrolló un análisis de pcadapt, con el paquete de R. Los SNPs relevantes fueron mapeados y anotados funcionalmente. Se encontró una heterocigosidad por raza entre 0.36–0.41. Se encontraron MIAs para diferenciar las razas. El APC mostró una estructuración por razas, relacionada con la cercanía geográfica. El mejor k estuvo entre 8 y 10 grupos. Las variantes genéticas más importantes estuvieron cercanas a genes de importancia en la termorregulación, la reproducción y la respuesta a la radiación. Este trabajo muestra la separación entre las diferentes razas de Colombia e identificó marcadores para diferenciarlas. Además, encontró similitud relacionada con la distribución geográfica y la historia dispersiva. Algunos genes de adaptación muestran huellas de selección a las condiciones tropicales.

SECUENCIACIÓN DE EXOMA CLÍNICO EN PACIENTES CON ENCEFALOPATÍA EPILEPTICA Y DEL DESARROLLO: SERIE DE CASOS

Moraes Guichón M.¹, García C.^{1,2}, Rosas M.^{1,2}, Frade M.P.¹, Simoes C.³, Tapié A.¹, Rodríguez S.¹, Cibils L.^{1,2}, Cerisola A.^{1,2}, Spangenberg L.^{3,4}, Raggio V.¹ ¹ Facultad de Medicina, Udelar, Uruguay, ² Centro Hospitalario Pereira Rossell, Uruguay, ³ Institut Pasteur de Montevideo, Uruguay, ⁴ Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, Udelar, Uruguay. marianamoraes_16@hotmail.com

Las encefalopatías epilépticas y del desarrollo (EED) son un grupo severo de epilepsias, de inicio en la infancia, fármaco resistentes, y asociadas a enlentecimiento o regresión del desarrollo. La etiología es predominantemente monogénica, lográndose su identificación en aproximadamente el 50% de los casos, por lo que la secuenciación de exoma representa una herramienta diagnóstica de alto rendimiento. El diagnóstico molecular permite establecer el pronóstico, orientar decisiones terapéuticas, brindar asesoramiento genético y evitar estudios complementarios innecesarios. Nos planteamos determinar el rendimiento diagnóstico de la secuenciación de exoma en pacientes con EED, analizar los genes identificados, y evaluar el impacto del diagnóstico molecular en la conducta terapéutica y en el asesoramiento genético. Analizamos 36 pacientes con diagnóstico clínico y electroencefalográfico de EED asistidos en el Centro Hospitalario Pereira Rossell, mediante secuenciación de exoma clínico. De los 36 pacientes: 16 tienen diagnóstico definitivo, 8 tienen diagnóstico probable, 4 diagnóstico posible y en 8 casos no se confirmó el diagnóstico. Los genes identificados fueron: *CDLK5*, *PAFAH1B1*, *ARX*, *GRIN1*, *ASAH1*, *ATP6VoA1*, *SYNGAP1*, *KCNA1*, *KCNQ2*, *KCNA2*, *HSD17B4*, *DYNC1H1*, *SPATA5*, *CACNA1A*, *PCDH19*, *Adat3*, *SCN1A*, *PRORP*, *SCN8A* y *ATP7A*. Todos los pacientes recibieron asesoramiento genético, y a 6 con diagnóstico definitivo o probable se les modificó la conducta terapéutica. El rendimiento diagnóstico fue del 66%, indicando que esta estrategia es efectiva para el estudio de EED.

MONOALLELIC VARIANTS IN *ITGB1* CAUSE A NOVEL DEVELOPMENTAL DISORDER WITH PROMINENT NEUROLOGICAL FEATURES

Faúndes V.¹, Villanueva A.², Castillo V.¹, Repetto G.M.³, Rebolledo-Jaramillo B.³, Yáñez C.⁴, Ñunap K.⁵, Vorster C.⁶, Fernández-Jaén A.⁷, Kruer M.C.⁸, Somayeh Bakhtiari S.⁸, Zhu C.⁹, Xu Y.¹⁰, Abou Jamra R.¹¹, Neuweger E.¹¹, Karenfort M.¹², Morales P.¹, Peña A.¹, Santa María L.¹, Troncoso R.¹, Valdivia L.², Malverde V.¹ ¹ INTA, Universidad de Chile, Chile, ² Centro de Biología Integrativa, Facultad de Ciencias, Ingeniería y Tecnología, Universidad Mayor, Chile, ³ Center for Genetics and Genomics, ISCIM, Facultad de Medicina, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Chile, ⁴ Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile, ⁵ Department of Clinical Genetics, Institute of Clinical Medicine, University of Tartu, Estonia, ⁶ Centre for Human Metabolomics, North-West University, South Africa, ⁷ Hospital Universitario Quirónsalud, Universidad Europea de Madrid, España, ⁸ Departments of Child Health, Cellular & Molecular Medicine, Neurology and Program in Genetics, University of Arizona, Phoenix, Estados Unidos, ⁹ Center for Brain Repair and Rehabilitation, Institute of Neuroscience and Physiology, University of Gothenburg, Gothenburg, Suecia, ¹⁰ Henan Pediatric Clinical Research Center, Institute of Neuroscience and Third Affiliated Hospital of Zhengzhou University, China, ¹¹ Universitätsklinikum Leipzig, Universität Leipzig, Alemania, ¹² Universitätsklinikum Düsseldorf, Universität Düsseldorf, Alemania. vfaundes@inta.uchile.cl

ITGB1 encodes the human integrin $\beta 1$ subunit, a critical cell adhesion protein involved in extracellular matrix interactions and cell signalling. To date, no congenital disorder has been associated with germline heterozygous variants in *ITGB1*. We recruited patients with *ITGB1* variants through GeneMatcher and analysed their manifestations. These changes were introduced into an *ITGB1*-mCherry construct via site-directed mutagenesis and transfected into HEK293T cells for cell adhesion assays. Concurrently, zebrafish *itgb1a/itgb1b* somatic knocked-out larvae were produced via CRISPR-Cas9, and morphological and functional assessments were performed through

imaging and video tracking. We identified 7 individuals harbouring mostly de novo missense variants in *ITGB1* (p.Ser125Leu, p.Asp158His, p.Ser209Asn, p.Gly404Arg, p.Arg495Cys, and p.Cys615Tyr), all of whom presented with global developmental delay or intellectual disability, along with variable manifestations including cataracts, microphthalmia, strabismus, cerebral palsy, autistic traits, and seizures. Compared to wild-type, p.Gly404Arg, p.Arg495Cys and p.Cys615Tyr variants displayed increased cell adhesion. In vivo, double crispants showed smaller, misaligned eyes, slower movements, fewer interactions, and seizures similar to the pentylene-tetrazole-treated larvae. These results demonstrate that germline *ITGB1* variants cause a novel congenital disorder. Future Western blotting and confocal microscopy will evaluate *ITGB1* expression and localization in cells, while zebrafish assays will assess the effect of variants on the phenotype

OPTIMIZING MOLECULAR GENETIC DIAGNOSIS OF MPS II THROUGH A TARGETED MULTI-OMICS WORKFLOW IN A LATIN AMERICAN MALE COHORT

Rodríguez Alvarez T.¹, Schröder S.¹, Böttcher T.^{1,2}, Kramp G.¹, Abbasi-Moheb L.¹, García-Planells J.³, Bauer P.¹, Bertoli Avella A.¹ | CENTOGENE GmbH, Germany, ² Medical Faculty, University of Greifswald, Germany, ³ CENTOGENE S.L, España. tamara.alvarez@centogene.com

Early and accurate molecular diagnosis of MPS II remains challenging in Latin America due to limited newborn screening access, IDS gene-pseudogene recombination events, and the limitations of short-read NGS in highly homologous regions. This study evaluated the diagnostic contribution of an in-house targeted multi-omics workflow designed to maximize molecular detection. Iduronate-2-sulfatase activity was analyzed in 2,300 males, of whom 396 with markedly reduced enzyme activity underwent a stepwise workflow including amplicon-based IDS NGS, MLPA, and Sanger sequencing. Unresolved cases underwent locus-specific amplification to detect complex rearrangements and, when available, RNA or genome sequencing. Overall, 162 SNVs and 9 CNVs were identified, including deletions, duplications, recombination alleles, and regulatory variants. First-tier NGS achieved a molecular diagnosis in 89.1% of cases. Complementary analyses resolved 42 additional cases missed by conventional approaches, increasing the overall diagnostic yield to 99.7% (395/396). Among all variants, 85.5% were classified as pathogenic/likely pathogenic and 14.5% as variants of uncertain significance. Notably, 33.3% of variants were absent from population databases, highlighting a substantial proportion of potentially novel variants. This targeted workflow maximized diagnostic yield and represents a feasible alternative in settings where WES/WGS remain inaccessible, enabling earlier diagnosis and broader access to precision medicine while expanding the molecular spectrum of MPS II in underrepresented LATAM populations.

BIOCOMPUTATIONAL APPROACH FOR THE IDENTIFICATION OF MIRNA AND TRANSCRIPTION FACTOR-MEDIATED CIS AND TRANS MECHANISMS OF MYC DOSAGE COMPENSATION IN CANCER

Mora Rodríguez R.¹, Chinchilla Monge R.¹, ¹ CICICA, University of Costa Rica, Costa Rica. rodrigo.morarodriguez@ucr.ac.cr

The oncogene *Myc* is one of the most frequently amplified genes in many aneuploid cancers. Gene dosage compensation is a hallmark of aneuploid cancer that enables cancer cells to survive the negative effects of aneuploidy.

We have previously described the basic mechanism of miRNA-mediated Myc dosage compensation in aneuploid cancer using a biocomputational approach. Our mechanisms indicates a trans-like mechanism whereas another report indicates that local amplifications in Myc are not compensated. In the current work, we show that gene copy number and chromosomal copy number are well correlated and all cases of amplification display gene dosage compensation. In addition, we constructed a novel mathematical model of MYC dosage compensation including the potential regulation by miRNAs both at the mRNA and protein levels. Our results showed that the regulation at the mRNA level is enough for Myc dosage compensation but does not rule out a potential redundant involvement at the protein level. Finally, we explored the possibility of the existence of a cis compensation mechanism for Myc mediated by topological neighbours located nearby the Myc gene, indicating that copy number events are tightly correlated for Myc and those neighbour genes of regulatory elements of Myc expression. Among those, Ago2 and HSF1 showed a potential contribution to Myc dosage compensation by a cis-regulatory mechanism. Altogether, these results suggest that a combination of trans and cis mechanisms contribute to a redundant and robust Myc dosage compensation in aneuploid cancer.
