

GM

**GENÉTICA
MÉDICA**

**MEDICAL
GENETICS**



GM 1

CÁNCERES FAMILIARES Y DETECCIÓN DE MUTACIONES PREDISONENTES A PARTIR DEL ANÁLISIS DEL GENOGRAMA DE PACIENTES CON OTRO MOTIVO DE CONSULTA GENÉTICA

Ratti S.G.^{1,2}, A. Cruseño^{1,2}, O. Sacchi³, E.O. Álvarez¹, M. Vázquez⁴, G. Mendoza^{4,5}, C. Della Vedova^{4,5}, S. Marsá^{4,5}. ¹Laboratorio de Epigénesis y Neuropsicofarmacología Experimental, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Cuyo, sede San Luis, San Luis, Argentina; ²Hospital San Luis, San Luis, Argentina; ³IMBECU, CONICET, Mendoza, Argentina; ⁴Universidad Nacional de San Luis, San Luis, Argentina; ⁵GENES, Laboratorio de Genética y Biología Molecular, San Luis, Argentina. E-mail: silratti@gmail.com

El genograma es una herramienta indiscutible en la consulta genética que actualmente permite la detección de la predisposición hereditaria al cáncer familiar y su estudio molecular para un correcto asesoramiento. El objetivo del presente trabajo fue presentar un caso en el que se detectaron mutaciones predisponentes a cáncer familiar en una familia, que acude a la consulta y cuyo propósito es un niño de 4 años que presenta malformaciones congénitas. La madre del propósito desarrolló cáncer de tiroides a los 30 años, cuatro años antes de la consulta por su hijo. Después del asesoramiento se solicitó el estudio molecular de panel de genes para cánceres familiares a la madre y de exoma orientado a malformaciones al hijo. Se identificaron mutaciones heterocigotas en los genes *MSH2* y *MUTYH*. El resultado del exoma fue negativo. Se realizó, posteriormente estudio de *microarrays* CGH, donde se identificó la mutación siguiente: delección en 18q.22.1 de los genes *CDH7*, *CDH19*, *MIR5011*, *DSEL*, *LOC643542* y *LINC01903*. Se sabe que *CDH19* y *CFH7*, aunque informadas por el laboratorio como variantes de significado incierto, son genes que transcriben glicoproteínas cadherinas candidatas principales para genes supresores de tumores. De acuerdo a estos resultados, se concluye que: (1) la delección en el propósito no se pudo relacionar con su fenotipo; (2) se detectó doble mutación que predispone al desarrollo del cáncer y fundamentó el asesoramiento genético a la madre del propósito; (3) la evidencia encontrada en el propósito alerta un seguimiento para detección precoz del cáncer en el niño.

GM 2

ANÁLISIS *IN SILICO* DE LA ONCOPROTEÍNA E6 DEL VIRUS PAPILOMA HUMANO TIPO 16 (VPH16) DE LA PROVINCIA DE MISIONES

Frutos Bottega D.R.¹, M.E. Totaro¹, D.J. Liotta^{1,2}, C.P. Modenutti^{3,4}, M.D. Gamarra³, I. Badano^{1,4}. ¹Laboratorio de Biología Molecular Aplicada, InBioMis-FCEQyN-UNaM, Misiones, Argentina; ²INMeT-ANLIS, Misiones, Argentina; ³Departamento de Química Biológica IQUIBICEN-CONICET-FCEN-UBA, CABA; ⁴CONICET. E-mail: dayanafrutos@gmail.com

La oncoproteína E6 del Virus Papiloma Humano tipo 16 ha sido objeto de ensayos *in silico* vinculados al diseño de inhibidores en el tratamiento del cáncer cervical (CC). El objetivo fue modelar variantes de E6 obtenidas de muestras de Misiones, y aportar información sobre las interacciones con su principal blanco biológico, la proteína p53. A tal efecto, se analizaron 112 secuencias del gen *E6* publicadas por el grupo, y se modelaron las estructuras utilizando Swiss-Model. Se consultaron las bases de datos PDB y PaVE para buscar estructuras cristalográficas de E6 (E6 PDBID: 4XR8) a fin de ser comparadas con los modelos mediante VMD. Se identificaron siete variantes, dos de ellas participan en interacción directa con p53 (Q14H y D25N), las demás están involucradas en la interacción con el motivo LxxLL de E6AP (R10G, F69L, H78Y y L83V), clave en el reclutamiento de p53. Las distancias entre los aminoácidos se calcularon en Amstrongs (Å). El polimorfismo L83V, considerado más riesgoso en la progresión patológica, se encontró en el bolsillo de unión a E6AP. Este polimorfismo no interacciona directamente (distancias > 6Å) ni altera la naturaleza hidrofóbica pero, al ser la valina menos voluminosa, podría aportar flexibilidad contribuyendo a la estabilización de LxxLL y facilitando el reclutamiento de p53. En conclusión, si bien L83V no interacciona directamente con E6AP podría facilitar el reclutamiento de p53, aumentando el riesgo de CC. Este tipo de estudios contribuye a la generación de una base de datos necesaria para el diseño de fármacos asociado a la terapia contra el cáncer de etiología viral por VPH16.

GM 3

GENES DE MODERADA PENETRANCIA ASOCIADOS A CÁNCER HEREDITARIO EN UNA MUESTRA DE PACIENTES DE LAS PROVINCIAS DE CÓRDOBA, MENDOZA Y NEUQUÉN

Mampel A.^{1,2,3}, S. Avila^{4,5}, N. Rossi^{6,7}, C.D.C. Montes^{8,9,10}, L.M. Vargas Roig^{5,11}. ¹Instituto de Genética, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina; ²Hospital Universitario, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina; ³Centro Oncológico Regional Mendoza, Mendoza, Argentina; ⁴Hospital Provincial de Neuquén, Dr. E. Castro Rendón, Neuquén, Argentina; ⁵Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina; ⁶Fundación para el Progreso de la Medicina, Córdoba, Argentina; ⁷Sanatorio Allende, Córdoba, Argentina; ⁸Facultad de Medicina, Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba, Córdoba, Argentina; ⁹Instituto Modelo de Ginecología y Obstetricia, Córdoba, Argentina; ¹⁰Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, Argentina; ¹¹IMBECU, CCT CONICET Mendoza, Mendoza, Argentina. E-mail: mampelalejandra@gmail.com

En la última década la secuenciación de paneles multigénicos ha identificado variantes en genes implicados a una mayor susceptibilidad a desarrollar cáncer. Entre las de alto riesgo están *BRCA1*, *BRCA2*, *PTEN*, *PALB2* y *TP53* asociadas a cáncer de mama/ovario. Entre las variantes de moderada penetrancia se incluye *CHEK2*, *ATM*, *RAD51D* y, entre las de baja penetrancia, *RAD51C*, *BRIP1*, *NBN*, *MUYTH* y *MLH1*. El objetivo de este trabajo es presentar las variantes patogénicas en genes de moderada y baja penetrancia, detectadas en un grupo de pacientes con criterios para cáncer de mama/ovario hereditario que concurren para asesoramiento genético oncológico, en tres provincias argentinas. Se analizaron los resultados de 44 paneles multigénicos realizados por NGS. Del total, 42 eran casos índices adecuados, 40 presentaban cáncer de mama y dos de ellos cáncer de ovario. Los dos inadecuados estaban asociados a cáncer de mama. La edad promedio al diagnóstico fue 36,5 años. Las variantes de mayor frecuencia fueron *ATM* (36,5%), *CHEK2* (29,26%), con edad promedio de diagnóstico, en ambos, de 45 años. Las otras variantes identificadas incluían *BRIP1*, *RAD51C*, *MUTYH*, *NBN*, *NTHL1*, *CDH1*, *FANCM* y *RECQL4*. Se detectaron cinco heterocigotas dobles, tres asociados a genes de alta penetrancia. Estos hallazgos muestran la importancia del diagnóstico clínico-molecular para la implementación de estrategias de seguimiento, como el inicio de los estudios por imágenes y la necesidad de realizar en ellas un seguimiento prospectivo para reevaluar a mediano y largo plazo medidas individuales y familiares más apropiadas.

GM 4

HETEROCIGOSIDAD COMPUESTA PARA *RYR1* APOYA DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO DE MIOPATÍA CONGÉNITA AUTOSÓMICA RECESIVA EN CASO COMPLEJO DE AFECCIÓN NEUROMUSCULAR

Carrero Valenzuela R.D., M.H. Hurtado, M.G. Vizoso Pinto, A. Germain. Universidad Nacional de Tucumán, Tucumán, Argentina. E-mail: roque.carrero@gmail.com

La investigación familiar puede ayudar a precisar la base genética de un cuadro clínico, incluso en casos esporádicos. Se estudió a familiares asintomáticos de una paciente con una afección neuromuscular compleja, en quien, investigando 330 genes asociados a neuropatías o desórdenes neuromusculares, se habían hallado dos variantes significativas en *RYR1* y otras de significado incierto (VUS) en otros genes. Para establecer si variantes del mismo gen coexistían en *cis* o en *trans* en los ascendientes directos de la propósito, previo consentimiento informado, se analizó *RYR1* y genes con VUS mediante secuenciamiento masivo paralelo. El padre y el abuelo paterno resultaron heterocigotas para la probablemente patogénica c.3535C>T(p.Arg1179Trp) en *RYR1*, y la madre y el abuelo materno lo fueron para la patogénica c.14731G>A(p.Glu4911Lys), definiendo así sendos alelos. Lo mismo ocurrió con las VUS c.1603T>G(p.Ser535Ala) y c.2330C>T(p.Ala777Val) en *SCN9A*, respectivamente halladas en el padre y la abuela paterna, y en la madre y el abuelo materno. Las demás VUS estaban en heterocigosis en padres y abuelos de la paciente. A diferencia de las VUS, las variantes de *RYR1* son relevantes: la patogénica ha sido vinculada a miopatías nucleares autosómicas, y la probablemente patogénica a entidades congénitas recesivas dentro del mismo grupo. La heterocigosis compuesta de la paciente y la indemnidad de sus familiares heterocigotas clásicos, apoyan el diagnóstico de miopatía congénita autosómica recesiva y explican parcialmente el fenotipo. Completar el diagnóstico requerirá estudios adicionales.

GM 5

A PROPÓSITO DE UN CASO DE MIOPATÍA CONGÉNITA: ESTUDIOS MOLECULARES COMO HERRAMIENTAS QUE FACILITAN EL DIAGNÓSTICO EN EL RECIÉN NACIDO HIPOTÓNICO

San Rame V.M, M.S. Justoni, A.L. Damia, S.M. Castro Monsonis. Sala de Genética, HIAEP Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires, Argentina. E-mail: valesanrame@gmail.com

Las miopatías congénitas (MC) son un amplio grupo de trastornos musculares, poco frecuentes, genéticamente heterogéneos con manifestaciones clínicas solapadas. La miopatía miotubular/centronuclear (XL-MTM) es de herencia ligada al cromosoma X, recesiva, debida a variantes patogénicas en *MTM1* que codifica miotubularina. Afecta severamente a varones, las mujeres portadoras son asintomáticas o asocian el antecedente de abortos. Con la presentación de un caso buscamos evidenciar la importancia del acceso a estudios moleculares. Se realizó examen físico, genealogía y estudios complementarios. Se trata de un neonato masculino con hipotonía, hiporreactividad, facies miopática, criptorquidia, evento hipóxico isquémico perinatal, CPK y EEG alterados. Se destaca el antecedente de polihidramnios y escasos movimientos fetales. Es el único hijo de pareja sana, no consanguínea, con antecedente materno de un aborto espontáneo. Ante la sospecha de entidad neuromuscular se realizó panel de genes por secuenciación. Se detectó una variante patogénica en hemicigosis en *MTM1*: c.141_144del (p.Glu48Leufs*24) asociada con XL-MTM. En la madre se halló la variante en heterocigosis. Las MC se sospechan por la clínica y los antecedentes. A menudo el diagnóstico se sustenta en hallazgos histopatológicos no patognomónicos por lo que, actualmente, los estudios genéticos son el *Gold Standard*. Con el presente caso ilustramos la importancia del acceso a los mismos para acortar el tiempo en arribar al diagnóstico específico, prescindir de estudios cruentos, planificar un correcto abordaje multidisciplinario y un adecuado asesoramiento familiar.

GM 6

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA DE HIPOSPADIAS EN ARGENTINA

Ripodas S., P. Brun², H. Aiello^{2,3}, B. Groisman², R. Liascovich², P. Barbero², M.P. Bidondo². ¹Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS Malbrán, Ministerio de Salud, Argentina; ²Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC), Instituto Nacional de Epidemiología (INE) Juan H. Jara, ANLIS Malbrán, Ministerio de Salud, Argentina; ³Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina. E-mail: santiripodas_92@hotmail.com

Las hipospadias son anomalías congénitas frecuentes de los genitales externos masculinos. Se clasifican en tres grados, las de 1º grado son las más leves y frecuentes (70-75%). Si bien su etiopatogenia es heterogénea, en la mayoría de los casos son defectos aislados y de origen desconocido. Los objetivos fueron: describir la prevalencia de hipospadias en Argentina con datos de la Red Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina (RENAC), período 2009-2020; caracterizar la muestra según distribución geográfica, presentación clínica, anomalías congénitas asociadas; comparar frecuencias con otros sistemas de vigilancia; y analizar la relación entre la severidad de las hipospadias y peso y edad gestacional al nacimiento. Hubo 668 casos de hipospadias en 2.711.825 nacimientos (prevalencia de 2,46 por 10.000 nacimientos). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las regiones geográficas. La presentación aislada fue la más frecuente (73,8%). La prevalencia observada fue inferior a la de otros sistemas de vigilancia. Las anomalías asociadas más frecuentes fueron: cardiopatías y anomalías del tracto genitourinario. Los cuadros más severos de hipospadias se asociaron a menor peso y edad gestacional. Se concluye que la diferencia en la comparación de prevalencias pudo deberse a aspectos metodológicos, es necesario reforzar la capacitación para detección de las hipospadias. La prematuridad y el bajo peso se relacionan con cuadros severos de esta anomalía.

GM 7**DESCRIPCIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE MICROTIA-ANOTIA EN ARGENTINA**

García Ayre B.M., M.P. Bidondo, P. Brun, R. Bronberg, R. Liascovich, P. Barbero, B. Groisman. Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS Malbrán, CABA, Argentina. E-mail: magali.garcia.ayre@gmail.com

La microtia y anotia (MA) son anomalías congénitas del pabellón auricular. Su etiología es heterogénea y según su gravedad se clasifican en grados I a IV, siendo el grado IV o anotia la ausencia del pabellón auricular. Su presentación más frecuente es aislada aunque también puede asociarse a otras anomalías o formar parte de síndromes. Los objetivos del presente trabajo fueron describir la prevalencia de MA en Argentina según región geográfica del hospital de nacimiento, sexo, edad materna, paridad y gemelaridad. Se utilizaron los datos de la Red Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC) del período 2010-2020. En un total de 2.709.276 nacimientos se observaron 805 casos de MA, lo que corresponde a una prevalencia de 2,97 (2,68-3,18) por 10.000 nacimientos. La prevalencia entre regiones geográficas fue heterogénea, el Noroeste Argentino (NOA) y la Patagonia en conjunto presentaron una prevalencia significativamente mayor de 3,81 (3,32-4,35) en comparación a la prevalencia de 2,74 (2,53-2,97) del resto del país comprendido en el Noreste Argentino (NEA), Cuyo y Centro. La presentación aislada fue la más frecuente (63%); predominó el sexo masculino (razón de sexos 1,18). En los casos asociados a otras anomalías, las más frecuentes fueron cardiopatías (25%) y fisuras orales (13%). No se observó asociación significativa en cuanto a la edad materna, la multiparidad (gestas ≥ 4) ni la gemelaridad. La mayor prevalencia hallada en el NOA y Patagonia podría relacionarse con un mayor componente de etnia nativa en dichas regiones, fenómeno ya observado en investigaciones previas.

GM 8**SEGUIMIENTO CLÍNICO Y ANÁLISIS DE 27 CASOS DE TRISOMÍAS AUTOSÓMICAS RARAS (RATs) DETECTADOS EN MÁS DE 4.000 MUJERES EMBARAZADAS MEDIANTE CRIBADO NIPT**

Ceccatto P., G. Compagnucci, I. Canonero, G. Méjico, E. Nazzi, P. Vacchina, M. Vázquez. Héritas, Santa Fe, Argentina. E-mail: paula.ceccatto@heritas.com.ar

La secuenciación del ADN libre en plasma materno permite analizar a través del test prenatal no invasivo (NIPT) los 24 cromosomas, así como variantes en número de copias (CNVs) asociadas a síndromes conocidos. Con el objetivo de evaluar su utilidad clínica describimos las trisomías autosómicas raras (RATs) identificadas en más de 4.000 mujeres testeadas a través del test NIPT desarrollado en nuestro laboratorio. Éste consiste en la secuenciación del genoma completo (Illumina NextSeq500/550, 1x75pb) a baja cobertura y la estimación del riesgo de aneuploidías mediante complejos métodos de conteo estadístico y comparación contra nuestra base de datos de referencia euploide. El 6% de los casos resultaron detectados, con la siguiente distribución: T21, T18 y T13 (80,7 %), Monosomía X (8,2 %) y RATs (11,1 %). Entre las RATs se encontraron: T22 (seis casos), T14 (cinco casos), T15 (cuatro casos), T16 (cuatro casos), T9 (tres casos), T7 (dos casos), T20, T10 y T2 (un caso cada una). Del total de RATs, nueve resultaron en abortos espontáneos. Dos de los casos T22, fueron recién nacidos afectados, uno con sospecha de disomía uniparental (DUP) y otro con bajo grado de mosaicismo. Una de las T16 se asociaría con un gemelo reabsorbido y otra resultó ser un mosaico confinado a la placenta con feto sano, al igual que otros dos casos (T9 y T7). Nuestra experiencia sugiere que la identificación de RATs a través de NIPT posee significativa utilidad clínica y es actualmente el único método de *screening* con el potencial para detectarlas. Las mismas se asocian con mayor riesgo de abortos tempranos, mosaicismos fetales, DUP fetal, retraso de crecimiento intrauterino y muerte fetal.

GM 9

CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DEL SÍNDROME DE DELECCIÓN 5p ASOCIADO A TRISOMÍA PARCIAL DEL CROMOSOMA 13

Rebagliati F.¹, T. Dos Santos Martinez¹, P.D. Flores², J. E. Dipierri², A.P. Solarí¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán", Bs. As., Argentina; ²Hospital Materno Infantil "Dr. Héctor Quintana", Jujuy, Argentina. E-mail: florenciarebagliati@gmail.com

El síndrome de *Cri du chat*, causado por delección del brazo corto del cromosoma 5, tiene una incidencia de 1/15.000 a 1/50.000 NV. La mayoría se produce por delecciones *de novo*, sólo el 15% resulta de una translocación parental balanceada. Se presenta una paciente con monosomía parcial del brazo corto del cromosoma 5 y trisomía parcial del brazo largo del cromosoma 13 por translocación materna 5;13, y se compararon los hallazgos clínicos con la literatura. La paciente, niña de 2 años con antecedente de RCIU, al examen físico presentaba características fenotípicas compatibles. Se realizó el cariotipo (NR: 550 bandas) en el propósito y su madre. Los resultados considerando el propósito (A1) y la madre (C1) fueron A1: 46,XX,der(5)t(5;13)(p15.1;q31)mat [20]; C1: 46,XX,t(5;13)(p15.1;q31)[20]. La paciente presentó monosomía parcial 5pter-5p15.1 y trisomía parcial 13q31-13qter. Los hallazgos clínicos se correlacionan con los genes en los segmentos involucrados: la región 5p15.2 se asocia con dismorfias faciales, hipotonía, retraso de crecimiento, el gen *MARCH6* es responsable del llanto característico. Algunos genes como *SEMA5A* y *CTNND2*, por haploinsuficiencia del cromosoma 5, se relacionan con discapacidad intelectual. En la región 13q32 el gen *PAPA2* se reporta asociado con polidactilia postaxial en las trisomías, coincidente con el fenotipo de la paciente. Si bien el síndrome de *Cri du Chat* asociado a trisomía parcial del cromosoma 13 es infrecuente, el análisis de este caso puede contribuir a entender la relación entre genotipo y fenotipo.

GM 10

IMPACTO DE ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS: REPORTE DE UN CASO

Espíndola R.E., M.B. Brizuela Sánchez, M.D. Gamarra. Instituto de Genética Humana de Misiones (IGEHM), Hospital Dr. Madariaga (Servicio de Genética), Misiones, Argentina. E-mail: rosesp@live.com.ar

El aborto recurrente (AR) es toda pérdida recurrente de embarazo menor a la 20^a semana. En un 2-5% de las parejas con AR, se ha visto que uno de ellos es portador de alguna anomalía cromosómica estructural (ACE). Las más frecuentes son translocaciones recíprocas balanceadas y las robertsonianas. Las ACE afectan el proceso normal de gametogénesis generando gametas desbalanceadas que dan origen a cigotos cromosómicamente desbalanceados, no viables, que generan abortos espontáneos, muertes perinatales y recién nacidos muertos. Las rupturas cromosómicas ocasionan la redistribución y disrupción de genes, afectando la expresión y regulación de los mismos. Muchos de estos genes pueden ser oncogenes y genes supresores de tumores que intervienen en vías de reparación del ADN, cuyas alteraciones desencadenan procesos oncológicos. En el presente trabajo se reporta un caso de una paciente con AR y cáncer de mama (CM). Se efectúa una extracción de sangre periférica para realizar los estudios cromosómicos y genómicos pertinentes para el posterior asesoramiento genético. El resultado del cariotipo fue 46,XX,t(2;15)(q33;q25). Esta ACE genera gametas desbalanceadas que causarían los AR. Los estudios genómicos hallaron una VUS en el gen *POLE*, según análisis bioinformático dicha variante genética se encuentra en un sitio crítico de la proteína *POLE* que afectaría su correcta función de reparación del ADN. En los puntos de ruptura de la translocación se encuentran genes de prevalencia a CM como *BARD1*, *MORE4L1* y *BL2A1* entre otros, cuyas alteraciones podría explicar las AR y el cáncer.

GM 11

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS HEREDADAS: DESCRIPCIÓN DE UNA FAMILIA CON INVERSIÓN Y RECOMBINANTE DE CROMOSOMA 4

Justoni M.S., V.M. San Rame, A.L. Damia, M. Sadowski, G. Molinari, V. Qualina, S.M. Castro Monsonis. Sala de Genética, HIAEP Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires, Argentina. E-mail: analaura.damia@gmail.com

Las anomalías cromosómicas son causa de discapacidad intelectual, dismorfias, malformaciones, abortos espontáneos recurrentes e infertilidad. Los individuos portadores de anomalías cromosómicas estructurales balanceadas pueden generar gametos desbalanceados lo que aumenta el riesgo de descendencia afectada. La importancia de su detección radica en poder realizar un correcto asesoramiento genético familiar. Nos proponemos ilustrar la relevancia de estas anomalías mediante la descripción clínica de una familia que presenta individuos portadores de una inversión en el cromosoma 4 y pacientes con un recombinante de cromosoma 4. Se realizaron historias clínicas detalladas, genealogía ampliada y estudios citogenéticos con técnica convencional, bandeado G y FISH. En dos generaciones distintas se identificaron cuatro pacientes con fenotipo similar caracterizado por dismorfias y discapacidad intelectual. Fueron estudiados citogenéticamente tres de ellos y en todos se identificó la presencia de un recombinante de cromosoma 4. Los cariotipos paternos de cada uno de los afectados evidenciaron que los mismos eran portadores de una inversión pericéntrica de cromosoma 4. Los estudios realizados permitieron establecer el diagnóstico de Síndrome de Duplicación 4p debido a la presencia de un recombinante de cromosoma 4 producto de una inversión en el cromosoma 4 de origen paterno. Se trata de una entidad poco frecuente con escasos reportes publicados. Al identificar individuos en riesgo se logró completar el asesoramiento familiar y establecer un alto riesgo de recurrencia para futuras gestaciones.

GM 12

ESTUDIOS DE HIBRIDACIÓN FLUORESCENTE *IN SITU* (FISH) PARA DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE WILLIAMS-BEUREN (SWB) EN SALTA, ARGENTINA

Visich A.A., E. Salim, M. Diaz, C. Martínez Taibo. Laboratorio de Citogenética, Programa de Anatomía Patológica, Biología Molecular, Citogenética y Citometría, Hospital Dr. Arturo Oñativia, Salta, Argentina. E-mail: alevisich@yahoo.com.ar

El Síndrome de Williams-Beuren (SWB) es una enfermedad poco frecuente con una incidencia aproximada en Argentina de 1/7.000. El diagnóstico clínico puede ser dificultoso porque afecta múltiples órganos con expresión variable. Entre sus manifestaciones clínicas relevantes se encuentran: rasgos faciales élficos (frente amplia, nariz pequeña y respingada, boca grande, labios gruesos, párpados y mejillas abultadas, mandíbula y mentón pequeños, mala oclusión dentaria) asociados a estenosis aórtica, retraso del crecimiento, hipercalcemia, hipotonía y retraso mental. Es causado por una microdelección heterocigótica de genes contiguos en una región crítica del cromosoma 7 (7q11.23), que puede detectarse a través de sondas fluorescentes. El objetivo de este trabajo es reportar la utilización de la técnica de Hibridación Fluorescente *in situ* (FISH) como herramienta para confirmar la sospecha clínica del SWB en pacientes de la provincia de Salta. Se analizaron 13 pacientes, detectando en cuatro la delección confirmatoria del SWB. Los nueve pacientes negativos finalmente fueron diagnosticados con otras patologías. Si bien este síndrome no tiene cura, su detección precoz es fundamental para el tratamiento multidisciplinario temprano y específico de los pacientes afectados, que posibilite retrasar la progresión de los síntomas y alcanzar la mejor calidad de vida. Se destaca la importancia de implementar estos estudios a nivel local y en un Hospital Público que facilite el acceso a los mismos a los pacientes que los precisan, sin necesidad de derivar muestras o pacientes a centros referentes de otras provincias y minimizando los tiempos de los resultados.

GM 13

CARACTERIZACIÓN E IMPACTO DE HALLAZGOS SECUNDARIOS DETECTADOS EN ESTUDIOS DE EXOMA CLÍNICO DIRIGIDO

Ruggieri A., G. García, P. Ceccatto, F. Madeira, G. Méjico, E. Nazzi, P. Vacchina, M. Vázquez. Héritas, Santa Fe, Argentina. E-mail: guadalupe.mejico@heritas.com.ar

Desde 2013, ACMG publica recomendaciones para el reporte de Hallazgos Secundarios (HS) de variantes patogénicas y/o probablemente patogénicas en un conjunto determinado de genes considerados médicamente accionables, identificadas en la secuenciación exómica o genómica, sin relación con la sospecha clínica (última actualización agosto 2021). Nos propusimos analizar la frecuencia y caracterizar los HS identificados en estudios realizados en nuestro laboratorio. Se incluyeron 517 pacientes, en su mayoría en edad pediátrica y con diagnóstico clínico de patología neurológica, de los cuales el 90% optó por conocer HS en su consentimiento. Los pacientes fueron caracterizados molecularmente en Héritas mediante secuenciación exómica dirigida (Illumina NextSeq500/550, Trusight One Expanded, Paired end 150Pb). El 4,7% resultaron detectados para HS, con la siguiente distribución: 50% en genes relacionados a patología cardiovascular (*LDLR*, *SCN5A*, *TTN*, *MYBPC3*, *FBN1*, *KCNQ1*, *SCN5A*, *PKP2*), 41% a cáncer hereditario (*MUTYH*, *BRCA2*, *RET*, *PMS2*), 4,5% a errores congénitos del metabolismo (*BTD*) y 4,5% a hipertemia maligna (*RYR1*). Se plantea la necesidad de un debate interdisciplinario en nuestro país, considerando aspectos éticos, psicológicos y legales para el paciente y su familia, así como la necesidad de abordaje por un profesional médico capacitado en asesoramiento genético. Asimismo, discutir acerca de la implicancia de los HS en pacientes pediátricos o perinatales y considerar la demanda de recursos que insume el reporte de los mismos.

GM 14

SÍNDROME DE VON HIPPEL-LINDAU: REPORTE DE TRES CASOS

Del Greco F., A. Gonzalez, G. Méjico, A. Gómez, P. Vacchina, E. Nazzi, S. Carbognani, M. Vázquez. Héritas, Santa Fe, Argentina. E-mail: franco.delgreco@heritas.com.ar

El Síndrome de Von Hippel-Lindau es un trastorno de herencia autosómica dominante, de alta penetrancia, asociada a la alteración del gen *VHL*, que se caracteriza por la aparición de neoplasias o tumores en distintas partes del cuerpo. Se presentan los análisis moleculares de tres casos resueltos en el laboratorio a partir de muestras de sangre en el que se secuenció el gen completo utilizando tecnología de secuenciación masiva (NGS). En ningún caso se hallaron variantes puntuales de interés, pero se encontraron deleciones de uno o dos exones mediante el *screening* de CNVs (*copy number variations*), los cuales fueron confirmados posteriormente por MLPA (*multiplex ligation-dependent probe amplification*). Primer caso: paciente de 28 años de edad que presenta hemangioblastoma de cerebelo, carcinoma de células claras renales y lesión en médula. Se detectó una deleción en el exón 3. Segundo caso: paciente de 28 años que presenta hemangioblastoma cerebral. Se detectó una deleción en el exón 2. Tercer caso: paciente de 36 años con hemangioblastoma de retina, medular y sistema nervioso central, quistes renales y pancreáticos. Se detectó una deleción que abarca los exones 2 y 3. En este resumen se presentaron los únicos tres casos patogénicos hallados en el laboratorio asociados al Síndrome de Von Hippel-Lindau, todos debidos a deleciones intragénicas, lo que remarca la importancia de evaluar las variantes numéricas por NGS, mejorando los métodos de *screening* de CNVs, y de confirmar mediante MLPA aquellos casos donde el *screening* es positivo.

GM 15

CASUÍSTICA DE LA ENFERMEDAD DE FABRY-ANDERSON EN LOS DEPARTAMENTOS CAPITAL, AMBATO Y SANTA ROSA DE LA PROVINCIA DE CATAMARCA, ARGENTINA

Fernández S., C. Fernández, J. Moya, R. Moya. Centro Integral Privado de Enfermedades Renales Catamarca, Catamarca, Argentina. E-mail: ciperca@hotmail.com

La enfermedad de Fabry-Anderson es una patología poco común; se la conoce como una enfermedad hereditaria, lisosomal y tiene un patrón de herencia ligado al cromosoma X. Las personas que padecen esta enfermedad manifiestan un déficit en la producción de la enzima alfa-galactosidasa A, lo cual, favorece el depósito de G13 en células endoteliales, periteliales, neuronas, podocitos, cardiomiocitos, etc., estableciendo afectaciones multiorgánicas. Las manifestaciones clínicas son de mayor frecuencia en varones homocigotas que carecen completamente de actividad alfa-galactosidasa A. En este trabajo se estudió la prevalencia e incidencia de la enfermedad de Fabry-Anderson en las poblaciones de los departamentos Capital, Ambato y Santa Rosa de la Provincia de Catamarca en el periodo 2000-2016. La investigación fue descriptiva, un estudio de casos y de enfoque mixto. Se aplicaron técnicas de registro de datos, entrevistas a pacientes, búsqueda y selección de los antecedentes bibliográficos y, estudios clínicos y citogenéticos de 68 pacientes (2-77 años). Los resultados determinaron la variante clásica y cardiaca en homocigosis, con síndrome nefrótico con o sin manifestación clínica según registros de laboratorio PBR y ME y dosaje enzimático. La prevalencia de la enfermedad de Fabry-Anderson en las localidades en estudio fue superior a registros oficiales (1/40.000-117.000); se destacan tres tipos de mutaciones: 1123-1126 del AGGAK374fs en el exón 7 del gen *GLA*, c.679C>T en el exón 5 del gen *GLA* y c.520T>G en el exón 3 del gen *GLA*; se revelan variantes incompletas en la expresión clínica, con afectación predominantemente cardiaca. Actualmente los pacientes se encuentran bajo tratamiento enzimático.

GM 16

SÍNDROME DE SAY-BARBER-BIESECKER-YOUNG-SIMPSON: PRESENTACIÓN DE UN PACIENTE CON UNA VARIANTE NOVEL EN *KAT6B*

Solari A.P., G. Alberto, S.A. Miller, A.C. Benitez, B.M. García Ayré, D. Parisini, L. Espeche, V. Ferreira. Centro Nacional de Genética Médica (CNGM), ANLIS "Dr. Carlos Malbrán", Buenos Aires, Argentina. E-mail: tutandre@gmail.com

El síndrome de Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson (OMIM #603736 SBBYSS) es una de las condiciones asociadas a la variante en el gen *KAT6B* (10q22.2) junto al Síndrome Genito Patelar (OMIM# 606170 GPS). Tiene expresividad variable con discapacidad intelectual, blefarofimosis, hipotonía y anomalías esqueléticas. En este trabajo se presenta un paciente con variante novel en *KAT6B* y se comparan los hallazgos clínicos con la literatura. Un varón de seis años fue referido a la consulta por hipotonía, retraso global del desarrollo y dismorfias: hendiduras palpebrales descendentes, ptosis palpebral, mejillas llenas, filtrum marcado y largo, labios gruesos, hiperlaxitud interfalángica distal, pulgares largos. Presentaba electroencefalograma normal, coeficiente intelectual de 47, queratocono bilateral, sin otras malformaciones mayores. Se realizaron cariotipo y arrayCGH, ambos no informativos. Por exoma clínico se detectó la variante c.3076delC clasificada como probablemente patogénica en el exón 16 del Gen *KAT6B*. La variante hallada concuerda con el fenotipo del paciente. Si bien la mayoría de los afectados presentan variantes en el exón 18, las reportadas en el exón 16 solo se asocian con SBBYSS. A la fecha se han comunicado 11 variantes patogénicas en este exón. Ninguno de los pacientes presentaba compromiso de rótula ni contracturas, sugiriendo que la distinción clínica entre GPS y SBBYSS no siempre es clara. Concordamos con los reportes previos que podría ser de mayor relevancia en la práctica clínica poder reconocer las características de ambos síndromes en forma individual, no así hablar de espectro fenotípico de *KAT6B*.

GM 17

PCR CUANTITATIVA EN TIEMPO REAL PARA LA CUANTIFICACIÓN DE COPIAS DE *HBB*

Scheps K.G.^{1,2}, C. Pepe³, H.M. Targovnik^{1,†}, Cátedra de Genética, Departamento de Microbiología, Inmunología, Biotecnología y Genética, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, CABA, Argentina. ²Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM), UBA-CONICET, CABA, Argentina. ³Servicio de Hematología y Oncología, Hospital de Pediatría Dr. Juan P. Garrahan, CABA, Argentina. E-mail: karenscheps@gmail.com

Los síndromes β -talasémicos siguen siendo un desafío para los profesionales de la salud. Pese a que las variantes causales más frecuentes son puntuales, también hay deleciones que pueden afectar al gen *HBB* y a otros integrantes del *cluster* de β -globina. Actualmente, MLPA es la metodología más utilizada para evidenciarlas, aunque este método no es accesible para todos los laboratorios. El objetivo de este trabajo fue poner a punto un método basado en qRT-PCR y detección con un agente intercalante, para cuantificar de manera relativa, utilizando el método $\Delta\Delta C_t$, el número de copias de *HBB* y detectar deleciones. Se diseñaron *primers* que abarcan parte del primer exón e intrón de *HBB* y como referencia se amplificó *B2M*. Se analizaron nueve muestras con una única copia de *HBB* con variantes $(\delta\beta)^0$ -siciliana o $(\delta\beta)^+$ -Lepore tipificadas por PCR-GAP, 13 muestras controles con variantes heterocigotas en *HBB* y cuatro muestras incógnitas, cuyos resultados se corroboraron por MLPA (SALSA P102). Las reacciones presentaron una eficiencia de amplificación del 102,9% para *HBB* y 102,4% para *B2M*. Los valores de ΔC_t target-control presentaron distribuciones normales en los distintos experimentos. El análisis de MLPA de las muestras incógnitas confirmó la presencia de deleciones que afectaron el gen *HBB*, mostrando coincidencia con el análisis por qRT-PCR. Se logró poner a punto un método alternativo y accesible para la detección de deleciones que afecten a *HBB*, logrando facilitar el diagnóstico de los síndromes β -talasémicos en nuestro medio, lo que redundará en beneficio de los pacientes afectados y sus familias.

GM 18

ANÁLISIS DE SEIS MARCADORES GENÉTICOS Y BÚSQUEDA DE ASOCIACIÓN CON MIGRAÑA CON AURA EN LA POBLACIÓN DE BUENOS AIRES

González R.¹, M. Nowik¹, D.M. Hohl¹, S. Miranda², J.A. Giglio³, J.A. Gili^{4,5}, C.I. Catanesi^{1,6}. ¹Instituto Multidisciplinario de Biología Celular IMBICE (CONICET-UNLP-CIC), La Plata, Buenos Aires, Argentina; ²Instituto Central de Medicina, La Plata, Buenos Aires, Argentina; ³Hospital Interzonal General de Agudos "Prof. Dr. Rodolfo Rossi", La Plata, Buenos Aires, Argentina; ⁴Dirección de Investigación CEMIC-CONICET, CABA, Argentina; ⁵Universidad Nacional de Villa María, Villa María, Córdoba, Argentina; ⁶Facultad de Cs. Naturales y Museo, UNLP, La Plata, Buenos Aires, Argentina. E-mail: gonzalezrebe85@gmail.com

La migraña con aura es una cefalea primaria frecuente e incapacitante, de alta prevalencia y gran impacto socioeconómico y personal, debida a factores ambientales y genéticos. Estos últimos, a pesar de su relevancia en el tratamiento y la prevención, no se han estudiado en profundidad en la población argentina. En este contexto se realiza el presente trabajo, en el cual se analizan en la población bonaerense, variantes genéticas que han sido relacionadas a migraña en otras poblaciones. Se obtuvo ADN de 184 bonaerenses (86 pacientes y 98 controles) y se tipificaron los SNPs rs12134493 (*TSPAN2*), rs10166942 (*TRPM8*), rs10456100 (*KCNK5*), rs4910165 (*MIRV1*), rs11031122 (*MPPED2*) y rs6081613 (*SLC24A3*), por PCR-alelo específica. Los casos se ajustaron al EHW ($p < 0,05$) para todos los SNPs y en el grupo control se ajustaron todos menos los SNPs rs12134493 y rs4910165. No hubo diferencias significativas entre casos y controles (AMOVA y F_{ST}). Se realizó un modelo de regresión logística en búsqueda de asociación utilizando todos los genotipos de los marcadores analizados, mediante el cual se obtuvieron estimaciones de *odds ratio* (OR) y χ^2 . Para rs10456100 se encontró asociación ($\chi^2=4,00$; $p=0,0456$) en el genotipo TT (tomando como referencia CC) y se obtuvo un OR de 0,11 con un intervalo de confianza (IC) de 0,01-0,96. El alelo T se ha reportado como alelo de riesgo en otras poblaciones, pero en nuestra población los resultados sugieren que, en homocigosis, estaría actuando como protector. A futuro se intentará aumentar el tamaño muestral para confirmar este resultado.

GM 19

SÍNDROME PROGEROIDE ATÍPICO. REPORTE DE CASO Y ABORDAJE POR EL COMITÉ DE GENODERMATOSIS DEL HOSPITAL SOR MARÍA LUDOVICA DE LA PLATA

Martinoli M.C., A.L. Damia¹, S. Castro¹, J. Goitia². ¹Sala de Genética Médica; ²Servicio de Dermatología, Hospital Interzonal Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Buenos Aires, Argentina. E-mail: celestemartinoli@yahoo.com.ar

La progeria es un síndrome genético infrecuente de envejecimiento prematuro postnatal caracterizado por rasgos típicos como alopecia, piel fina, hipoplasia ungueal, ausencia de grasa subcutánea, rigidez articular y osteólisis. A veces se presenta en forma incompleta como cuadros progeroides atípicos y constituye un desafío diagnóstico. Por medio de la presentación de un caso nos proponemos divulgar la complejidad que representa el abordaje de estos pacientes. Se realizaron examen físico, anamnesis y estudios complementarios. El paciente masculino de dos años había sido derivado por rigidez generalizada en piel y articulaciones, presentaba características progeroides y tenía antecedentes de consanguinidad. La histopatología, el *scan* radiográfico y la RMN de partes blandas corporal total fueron normales. Se solicitó exoma dirigido a panel de genes asociados a progeria. Se halló una variante probablemente patogénica en homocigosis en el exón 7 del gen *LMNA* (c.1303C>T, p.Arg435Cys, rs150840924). Las variantes patogénicas en *LMNA* se asocian con Síndrome de progeria de Hutchinson-Gilford cuando están en heterocigosis. Los fenotipos relacionados con progeria asociados a mutaciones no clásicas se describen como laminopatías progeroides o síndromes progeroides atípicos, de herencia autosómica dominante o recesiva. Los estudios realizados permitieron confirmar la sospecha diagnóstica. Es fundamental el abordaje interdisciplinario en nuestro comité de Genodermatosis y la confirmación con estudios moleculares para establecer un seguimiento y asesoramiento genético correctos.

GM 20

MUTACIÓN EN EL PÉPTIDO SEÑAL DE POMC EN UNA NIÑA CON OBESIDAD DE INICIO TEMPRANO

Fernández E.^{1,2}, M. Anello¹, M.B. Silbestro¹, J. Hernández³, V. Garrido³, C.I. Catanesi², F. Di Rocco¹. ¹Lab. Genética Molecular, IMBICE (CICPBA-CONICET-UNLP), Buenos Aires, Argentina; ²Lab. Diversidad Genética, IMBICE (CICPBA-CONICET-UNLP), Buenos Aires, Argentina; ³Servicio de Nutrición del Hospital de Niños "Sor María Ludovica" de La Plata, Buenos Aires, Argentina. E-mail: estefi.fernandez23@gmail.com

La causa más común de obesidad monogénica son las mutaciones en el Receptor 4 de Melanocortina (*MC4R*), aunque se han identificado mutaciones causales en otros genes. Leptina (*LEP*) inhibe la ingesta de alimento y activa el gasto energético, afectando varios procesos metabólicos. Su ausencia por defectos genéticos determina la aparición temprana de obesidad. Proopiomelanocortina (*POMC*) es precursor de las hormonas estimulantes de melanocitos (α y β -MSH), que se unen al *MC4R* induciendo saciedad y aumentando el uso de energía. Mutaciones en *POMC* se asocian a obesidad por falta de señalización en *MC4R*. Nuestro objetivo fue identificar mutaciones en *LEP* y en el exón 2 de *POMC* en niños con obesidad de inicio temprano, que no presentan mutaciones en *MC4R*. Desde muestras de sangre de los pacientes se extrajo el ADN por *salting out* y se amplificaron por PCR los exones en estudio para 53 niños (edad media: $9,9 \pm 3,4$ años, [1-15 años]; Z-IMC medio: $3,4 \pm 1,1$, [2,01-7,97]). Las secuencias obtenidas por Sanger, se alinearon y editaron con el *software* Geneious v.6.0.6. En el análisis, se identificó una mutación en heterocigosis, c.22C>T (p.Arg8Cys), en una niña de 11 años con Z-IMC=2,65 y antecedentes familiares de obesidad. Esta variante se ubica en la región N-terminal del péptido señal de *POMC*, la cual es esencial para una eficiente translocación de las proteínas secretorias a través de la membrana del retículo endoplásmico. La mutación podría alterar este pasaje y por lo tanto estar implicada en el desarrollo de la obesidad, aunque se requieren estudios funcionales para comprobarlo.

GM 21

ESTUDIO DEL POLIMORFISMO 5-HTTLPR DEL GEN *SLC6A4* Y SU RELACIÓN CON LOS PROBLEMAS DE SUEÑO EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

Vilte J.C.E.^{1,2}, L.F. Fernández¹, J.J. Ríos¹, E.L. Alfaro-Gómez^{2,3}, H.M. Borsetti^{1,4,5}. ¹Instituto de Estudios Celulares Genéticos y Moleculares, Universidad Nacional de Jujuy (UNJu), Jujuy, Argentina; ²Instituto de Ecorregiones Andinas, UNJu-CONICET, Jujuy, Argentina; ³Instituto de Biología de la Altura, UNJu, Jujuy, Argentina; ⁴Cátedra de Genética, Facultad de Ciencias Agrarias (FCA), UNJu, Jujuy, Argentina; ⁵Laboratorio de Análisis Genéticos, FCA, UNJu, Jujuy, Argentina. Email: juanvilte@fca.unju.edu.ar

Las alteraciones de sueño predisponen al desarrollo de enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Entre los neurotransmisores involucrados en el ciclo de sueño se encuentra la serotonina, cuya acción depende de la regulación de su concentración en el espacio sináptico mediante recaptación por su transportador 5-HTT. Debido a la importancia de 5-HTT, se propuso analizar las alteraciones de sueño (AS) en pacientes DM2 respecto a la distribución de la variante polimórfica funcional HTTLPR que afecta la producción de ARNm del gen transportador de la serotonina (*SLC6A4*). El estudio se realizó en una población de 303 pacientes con DM2 de la provincia de Jujuy (91 varones y 212 mujeres, edad promedio 68,5 años). Los hábitos de descanso de la población se caracterizaron mediante encuestas, a partir de las cuales se obtuvo descripción de AS auto-reportadas. Se calculó frecuencia alélica y genotípica a partir de muestras de ADN obtenidas de saliva de los pacientes y analizadas mediante PCR; todo lo anterior previo consentimiento informado. Se observó una mayor representación del alelo S (83%) respecto al L (17%) en la población, predominando el genotipo SS (82,18%) sobre LL (16,50%) y SL (1,32%). Las AS fueron más frecuentes entre mujeres respecto a los hombres (64,62% vs. 38,46%), siendo el genotipo LL el más afectado (72%). Estos resultados evidencian la prevalencia de las AS en pacientes DM2 y sientan las bases genéticas para un posible abordaje terapéutico y futuras investigaciones para mejorar su calidad de vida.

GM 22

DISTRIBUCIÓN DE FRECUENCIA ALÉLICA Y GENOTÍPICA DEL POLIMORFISMO *PER3 VNTR* EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2

Borsetti H., B. Cata Sánchez, J. Ríos. Instituto de Estudios Celulares Genéticos y Moleculares, Universidad Nacional de Jujuy, Jujuy, Argentina. E-mail: hborsetti@yahoo.com.ar

Numerosos reportes asocian a genes del reloj biológico en la regulación del sueño y el metabolismo, ambos alterados en pacientes diabéticos tipo 2 (DM2). Entre los genes reportados se encuentra *Period 3 (Per3)*, que exhibe un polimorfismo de número variable de repeticiones en tándem (*VNTR*) que consiste de dos alelos, de cuatro o cinco repeticiones de 54pb, en el exón 18. Esta variación altera el número de sitios de fosforilación en la proteína, modulando el funcionamiento del reloj molecular, los ciclos de sueño y potencialmente el metabolismo. Un reporte previo, de India, asocia al alelo de cinco repeticiones con riesgo aumentado de desarrollar diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, no existen reportes acerca de este polimorfismo para pacientes DM2 en Argentina. El objetivo de este trabajo fue examinar la existencia de variantes de *Per3 VNTR* en pacientes DM2. El estudio se realizó en una población de 452 pacientes DM2 de la provincia de Jujuy (124 varones y 328 mujeres). Se calcularon las frecuencias alélicas y genotípicas a partir de muestras de ADN obtenidas de saliva de los pacientes y analizadas mediante PCR, previo consentimiento informado. Se observó mayor representación del alelo 4 (89,05%) respecto al 5 (10,95%) en la población, predominando el genotipo 4/4 (80,53%) sobre 4/5 (17,04%) y 5/5 (2,43%). Los resultados obtenidos difieren al previamente reportado (33,8%, 47,3% y 18,9% respectivamente, n=302 pacientes DM2); pero no excluye un rol del alelo 5 en la patogénesis de la DM2. Estudios asociativos con el perfil metabólico, alteraciones cardiovasculares, etc. son necesarios para su mejor interpretación.

GM 23

FBN1: UN MISMO GEN CON FENOTIPOS EXTREMOS

Ávila S.^{1,2}, A. Mampel^{3,4,5}, G. Exeni¹, J. Oliveri⁴. ¹Hospital Provincial de Neuquén, Dr. E. Castro Rendón, Neuquén, Argentina; ²Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional del Comahue, Neuquén, Argentina; ³Instituto de Genética, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina; ⁴Hospital Universitario, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina; ⁵Centro Oncológico Regional Mendoza, Mendoza, Argentina. E-mail: silvia347@gmail.com

FBN1 codifica la proteína fibrilina, componente de las fibras elásticas. Las mutaciones autosómicas dominantes de *FBN1* se asocian con un espectro de fenotipos que incluyen el síndrome de Marfan y las displasias acromiocrítica y geoleofísica. Presentamos fenotipos extremos asociados a mutaciones de *FBN1*. Caso 1: Es un niña con muy baja talla; facies redondeada, macrocefalia, braquidactilia. La madre presentaba fenotipo similar. Presentó en heterocigosis la variante patogénica (VP) *FBN1* c.5272G>T (p.Asp1758Tyr) asociada a displasia geoleofísica. Caso 2: Es un niño hijo de padres sanos no consanguíneos, con desaceleración de la talla desde los dos años, macrocefalia, braquidactilia, facies redondeada, patrón radiológico de displasia acromiocrítica. Se detectó la variante probablemente patogénica (VPP) *FBN1* c.5244T>G (p.Cys1748Trp). Caso 3: Es un niño con talla alta, subluxación bilateral del cristalino e hiperlaxitud generalizada. El padre presentaba talla alta, pectus excavatum, escoliosis, aneurisma de aorta y subluxación bilateral del cristalino. Se detectó en heterocigosis la VPP *FBN1* c.4972T>C, p.(Cys1658Arg). Caso 4: Es un hombre con talla alta, miopía, escoliosis, y aneurismas cerebrales, dilatación de raíz aórtica, prolapso mitral, y fenotipo sugestivo de síndrome de Marfan. Se detectó en heterocigosis la VPP *FBN1* c.6388G>A (p.Glu2130Lys). La fibrilina constituye las microfibrillas extracelulares. Interviene en la regulación de TGF- β , inactivado cuando se almacena en microfibrillas y activo cuando es liberado. Las mutaciones activantes se asocian con los fenotipos de talla alta y compromiso vascular. Las mutaciones localizadas en los exones 41 y 42 se asocian a displasia esquelética. Los fenotipos asociados a *FBN1* se asocian a un espectro con características extremas con talla alta o displasia esquelética.