

# XLI

Congreso  
Nacional de

# Genética Humana


PROGRAMA DE ACTIVIDADES

León, Guanajuato 9 - 12 Noviembre 2016



ASOCIACIÓN MEXICANA  
DE GENÉTICA HUMANA, A.C.



MIÉRCOLES 9		JUEVES 10		VIERNES 11		SÁBADO 12		
8:00 a 16:00	<p><b>REGISTRO</b></p> <p><b>8 – 16:00 h</b></p>	7:00 a 8:45	<p><b>A 203</b> Abordaje de padecimientos Oftalmológicos comunes Dra. Cristina Villanueva Mendoza</p> <p><b>A 204</b> Manejo con Hormona de Crecimiento en la patología genética: un abordaje multidisciplinario Dra. Gloria Queipo García</p> <p><b>A 205</b> Citogenética Dr. en C. Alfredo Corona Rivera</p> <p><b>A 206</b> De la Genómica al tratamiento personalizado de cáncer Dra. Rocío Ortiz López</p> <p><b>301c</b> 1. Farmacogenética, farmacovigilancia y regulación farmacéutica. Dra. Marisol López López</p> <p><b>301 d</b> 2. Citogenética, métodos moleculares y genómicos aplicados al diagnóstico, estratificación y manejo terapéutico de los pacientes con neoplasias Dra. Patricia Pérez Vera</p> <p><b>A 301</b> 3. Influencia de las pruebas moleculares para la terapia dirigida contra el cáncer: Una nueva generación de tratamientos Dra. Silvia Vidal Millán</p> <p>Trabajos Libres Orales Genética médica 1 2 - 301d, Farmacogenética y tratamiento; Genética y cáncer 3-A301 Toxicología genética; Citogenética</p>	<p><b>A 203</b> Aspectos bióticos relacionados con terapéutica en enfermedades genéticas Dra. Lourdes González del Rincón</p> <p><b>A 204</b> Manejo con Hormona de Crecimiento en la patología genética: un abordaje multidisciplinario Dra. Gloria Queipo García</p> <p><b>A 205</b> Citogenética Dr. en C. Alfredo Corona Rivera</p> <p><b>A 206</b> De la Genómica al tratamiento personalizado de cáncer Dra. Rocío Ortiz López</p> <p><b>301c</b> 4. Nuevas terapias para enfermedades mendelianas Dr. Elías García Ortiz</p> <p><b>301 d</b> 5. Actualizaciones en el diagnóstico y manejo del Complejo Esclerosis Tuberosa (CET) Dra. Ariadna González del Ángel</p> <p><b>A 301</b> 6. Aplicaciones genómicas en la clínica Dra. Alessandra Carnevale Cantoni</p> <p>Trabajos Libres Orales Genética médica 2 5-301d, Genética Reproductiva, prenatal y perinatal 6-A301 Enfermedades metabólicas</p>	<p>7-301c, Genética de población y epidemiología 8-301d, Biología molecular, etiopatogenia y diagnóstico molecular de enfermedades mendelianas 9-A301, Estudios genómicos y enfermedades complejas</p>	<p>9:00 10:30</p>	<p>9:00 10:45</p>	<p>RECESO</p> <p><b>301cd</b> Retos para el desarrollo y uso de terapias para enfermedades genéticas en México Dr. Augusto Rojas Martínez</p>
17:00		<p><b>301ab</b> Apertura exposición comercial</p>	<p>11:55 12:40</p>	<p><b>301cd</b> <b>CONFERENCIA 2</b> <b>Mucopolisacaridosis tipo 1: Los retos diagnósticos de las formas atenuadas y Casos clínicos</b> Dras. Ana María Martins y Luz M. Sánchez Sánchez</p> <p>COMIDA</p> <p><b>301ab</b></p> <p><b>Sesión de Posters</b></p>	<p><b>301cd</b> <b>CONFERENCIA 4</b> <b>Experiencia Brasileña en Diagnóstico y manejo de las Mucopolisacaridosis</b> Dra. Ana María Martins</p> <p>COMIDA</p> <p><b>301ab</b></p> <p><b>Sesión de Posters</b></p>	<p>12:30 13:00</p>	<p><b>301ab</b> <b>LA EXPOSICIÓN COMERCIAL ESTARÁ ABIERTA DE FORMA PERMANENTE.</b></p> 	
18:00 a 18:30	<p>Inauguración y Reconocimientos a Profesores</p> <p><b>301cd</b> <b>CONFERENCIA 1</b> <b>Genética y variabilidad en la respuesta a los fármacos: regulación farmacéutica y farmacovigilancia</b> Dr. Adrián Llerena Ruiz</p>	<p>12:40 13:40</p>	<p><b>301cd</b> <b>CONFERENCIA 3</b> <b>Herramientas genómicas en el diagnóstico de los trastornos del neurodesarrollo</b> Dra. Sara Álvarez de Andrés</p> <p><b>A 301</b> Sesión Consejo Mexicano Genética</p> <p>Actividad social</p>	<p><b>301cd</b> <b>CONFERENCIA 5</b> <b>Experiencia en tamizaje neonatal para enfermedades por almacenamiento lisosomal en Missouri</b> Dra. Dorothy K. Grange</p> <p><b>A 301</b> Sesión Asociación Mexicana de Genética Humana</p> <p>Cena de Gala Hotel Real de Minas Poliforum</p>	<p>18:00 18:30</p>	<p>18:30 19:30</p>	<p>RECESO</p>	
19:30 a 20:00	<p>Traslado al Coctel Bienvenida</p>	<p>13:40 15:15</p>	<p><b>301cd</b> <b>CONFERENCIA 3</b> <b>Herramientas genómicas en el diagnóstico de los trastornos del neurodesarrollo</b> Dra. Sara Álvarez de Andrés</p> <p><b>A 301</b> Sesión Consejo Mexicano Genética</p> <p>Actividad social</p>	<p><b>301cd</b> <b>CONFERENCIA 5</b> <b>Experiencia en tamizaje neonatal para enfermedades por almacenamiento lisosomal en Missouri</b> Dra. Dorothy K. Grange</p> <p><b>A 301</b> Sesión Asociación Mexicana de Genética Humana</p> <p>Cena de Gala Hotel Real de Minas Poliforum</p>	<p>19:30 20:00</p>	<p>20:00 22:00</p>	<p>RECESO</p>	
20:00 a 22:00	<p>Coctel Bienvenida Hotel Real de Minas Poliforum</p>	<p>15:15 17:15</p>	<p><b>301cd</b> <b>CONFERENCIA 3</b> <b>Herramientas genómicas en el diagnóstico de los trastornos del neurodesarrollo</b> Dra. Sara Álvarez de Andrés</p> <p><b>A 301</b> Sesión Consejo Mexicano Genética</p> <p>Actividad social</p>	<p><b>301cd</b> <b>CONFERENCIA 5</b> <b>Experiencia en tamizaje neonatal para enfermedades por almacenamiento lisosomal en Missouri</b> Dra. Dorothy K. Grange</p> <p><b>A 301</b> Sesión Asociación Mexicana de Genética Humana</p> <p>Cena de Gala Hotel Real de Minas Poliforum</p>	<p>19:30 20:00</p>	<p>20:00 22:00</p>	<p>RECESO</p>	



ASOCIACIÓN MEXICANA  
DE GENÉTICA HUMANA, A.C.

# XLI

## Congreso Nacional de Genética Humana



*"APORTACIONES Y RETOS DE LA GENÉTICA EN LA  
TERAPÉUTICA"*

9 - 12 noviembre, 2016. León, Guanajuato



LEÓN, Guanajuato  
Noviembre 9-12



2016

## BIENVENIDA

### *"Aportaciones y retos de la genética en la terapéutica"*

Estimados congresistas, colegas y amigos:

La espléndida ciudad de León, Guanajuato, nos brinda su regazo para realizar el **XLI Congreso Nacional de Genética Humana** (CNGH) organizado por la Asociación Mexicana de Genética Humana, AC, a realizarse del **9 al 12 de noviembre**. Esta ciudad cultural, con el desarrollo que ha tenido en años recientes, es un recinto que nos dejará admirados por su belleza y sitios de interés.

En este marco cultural, el XLI CNGH tendrá un ámbito académico de alto nivel. El tema primordial, ***Aportaciones y retos de la genética en la terapéutica***, llevará a conocer y actualizar conocimientos sobre diversos desarrollos en el campo de la terapéutica, que tienen como beneficio mejorar las oportunidades de tratamiento para pacientes con patologías ocasionadas por cambios genéticos. Así mismo, brindará la oportunidad de conocer los trabajos de prominentes investigadores mexicanos en la materia, estar al tanto del panorama de desarrollo, y de la aplicación en la práctica clínica de estas terapias en nuestro País. De igual modo, es deseable que nos conduzca a reflexionar sobre la manera de incrementar los conocimientos y/o estrategias necesarias para que mejore la accesibilidad para el manejo de los pacientes que requieren terapias de esta índole.

Con diez cursos programados (5 precongreso-4 de éstos especializados- y 5 cursos cortos transcongreso-cursos desayunos), y 23 actividades propias del congreso: 6 conferencias magistrales, 6 simposios, y 11 sesiones para presentación de trabajos libres (9 orales y dos es poster), tendremos una actividad intensa.

Para concluir, agradecemos el apoyo recibido del Gobierno estatal, y de autoridades municipales y de salud, por medio de la Oficina de Convenciones y Visitantes, así como del comité local. A todos les expresamos nuestro reconocimiento por su dedicada labor. Así mismo, a los asistentes por su confianza y aceptación de las actividades del congreso.

Esperamos cumplir con sus expectativas durante su estancia y participación en este evento, les esperamos con mucho entusiasmo.

Atentamente

DIRECTIVA 2015-2017



## Mensaje de los anfitriones de León, Guanajuato

León, Guanajuato, destino turístico y cultural de México, enmarca con orgullo los trabajos del XLI Congreso Nacional de Genética Humana.

El Conocimiento de la herencia humana, se convierte hoy en día, en una enorme oportunidad científica para el tratamiento de un gran número de padecimientos de la especie humana. Es por ello que el Congreso tendrá como eje rector las aportaciones y retos de la genética en la terapéutica, tópico que sin duda es vasto y que abarca mucho más de lo que pudiéramos imaginar, pues de esta forma se están incluyendo nuevas formas de tratamiento al diagnóstico y asesoría genética para mejorar las condiciones de los pacientes.

Los temas que abordaremos en ésta reunión los consideramos estratégicamente importantes no solamente por su contribución científica y de actualización; sino también por la posibilidad terapéutica que en ellos se origina.

Es así que durante los días 9 al 12 de noviembre a través de conferencias, simposios, cursos y trabajos libres contaremos con la presencia de ponentes de amplio prestigio académico internacional y destacados especialistas del área clínica, citogenética y molecular.

Con la seguridad de que su estancia en la ciudad de León Guanajuato, será placentera, enriquecedora y nutritiva para el cuerpo y el espíritu, el Comité Organizador Local les da la más cordial de las bienvenidas.

Bienvenidos Todos

# MESA DIRECTIVA AMGH 2015 – 2017

PRESIDENTE

**Dra. Doris Pinto Escalante**

Centro de Investigaciones regionales "Dr Hideyo Noguchi"  
Universidad Autónoma de Yucatán

VICEPRESIDENTE

**Dra. en C. Dora Gilda Mayén Molina**

Hospital Angéles

SECRETARIO

**Dr. Rodrigo Rubí Castellanos**

Centro de Investigaciones regionales "Dr Hideyo Noguchi"  
Universidad Autónoma de Yucatán

TESORERA

**Dra. Silvina Noemí Contreras Capetillo**

Centro de Investigaciones regionales "Dr Hideyo Noguchi"  
Universidad Autónoma de Yucatán

VOCAL REGION NORTE

**Dra. Graciela Arellí López Uriarte**

Universidad Autónoma de Nuevo León

VOCAL REGION CENTRO-OESTE

**Dra. Mayra Celina Gallegos Rivas**

UMAE Hospital de Gineco Pediatría No. 48 del IMSS, León Gto.

VOCAL REGION CENTRO

**QFB. Luz María Garduño Zarazúa**

Unidad de Genética Hospital Ángeles Lomas.

VOCAL REGION SUR

**Dra. Elvira Silvet Chiñas López**

Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso", Servicios de Salud de Oaxaca

# COMITÉ ORGANIZADOR

Dra. Doris Pinto Escalante,  
Dra. Mayra Celina Gallegos Rivas

Dra. en C. Dora Gilda Mayén Molina  
Dr. Rodrigo Rubi Castellanos  
Dra. Silvina Contreras Capetillo

Dra. Ángela Barrera González  
Dra. María Guadalupe García Escalante  
Dra. Lizbeth González Herrera  
MES María Teresa de Jesús López Avila  
Dra. Sandra Guadalupe Martínez Garza  
Dra. Maria Magdalena Medina Aguado  
Dra. Liliana Araceli Muñoz Pedraza  
Dra. Monica Irad Normendez Martínez  
M. en C. Gerardo José Pérez Mendoza  
Dra. Zacil-Ha Vilchis Zapata  
Dra. Adriana Ruiz Herrera  
Q.F.B. Patricia Zúñiga Sánchez



# AGRADECIMIENTOS

## APOYOS INSTITUCIONALES



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
Seguridad y Solidaridad Social



# INVITADOS DE HONOR

**Lic. Miguel Márquez Márquez**  
Gobernador Constitucional del Estado de Guanajuato

**Dr. Francisco Ignacio Ortiz Aldana**  
Secretario de Salud del Gobierno de Guanajuato

**Lic. Alejandra Noemí Reynoso Chávez**  
Diputada

**Lic. Héctor López Santillana**  
Presidente Municipal de la ciudad de León, Guanajuato

**Dr. Carlos Hidalgo Valadez**  
Rector del Campus León de la Universidad de Guanajuato

**Dr. Francisco Ernesto González Bravo**  
Director de la Facultad de Medicina, Campus León, Universidad de Guanajuato

**Dr. Víctor Godínez**  
Director de la Unidad Médica de alta Especialidad, Hospital de Gineco Pediatría Num 48  
Centro Médico Nacional del Bajío. IMSS

**Dr. Carlos Tena Tamayo**  
Director del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. SS

**Dr. Daniel Botello Hernández**  
Director de Especialidades Materno Infantil de León. SS

**Dr. Raúl Rojas Hernández**  
Director del Hospital de Especialidades Pediátrico de León.

**Dr. Carlos Guzmán Murillo**  
Director Médico del Hospital Aranda de la Parra.

**Dr. Arturo Mancera Almanza**  
Director Médico del Hospital Médica Campestre

**Dr. Ernesto Marín y Santillán**  
Director del Hospital Angeles León

9 -12 de Noviembre 2016



Programa del Curso pre congreso

## **“GENÉTICA CLÍNICA”**

7 y 8 de noviembre de 2016. Duración: 16 h  
Facultad de Medicina  
Universidad de Guanajuato, Campus León



Programa del Curso pre congreso: "Genética Clínica"  
 COORDINAN: Dra. Adriana Ruiz Herrera y Dra. Mónica Irad Normendez Martínez

<b>LUNES 7, 8:00 - 18:00</b>	
8:00-8:30	<b>REGISTRO</b>
8:30-9:15	<b>Bases moleculares de la herencia</b>
	Biol. Netzi Rivera Sánchez
9:15-10:00	<b>Fundamentos de Citogenética y aplicaciones</b>
	Q.F.B. Luz María Garduño Zarazúa
10:00-10:45	<b>Aberraciones de los autosomas</b>
	Dra. Mónica Irad Normendez Martínez
10:45-11:30	<b>Aberraciones de los cromosomas sexuales</b>
	Dra. Adriana Ruiz Herrera
11:30-11:45	<b>R E C E S O</b>
11:45-12:30	<b>Herencia mendeliana autosómica</b>
	Dra. Mónica Irad Normendez Martínez
12:30-13:15	<b>Herencia mendeliana ligada al X</b>
	Dra. Liliana Araceli Muñoz Pedroza
13:15-14:00	<b>Herencia no clásica</b>
	Dra. Mayra Celina Gallegos Rivas
14:00-14:45	<b>Herencia multifactorial</b>
	Dra. Edith Adriana Pérez González
14:45-15:30	<b>COMIDA</b>
15:30-16:15	<b>Abordaje del paciente con anomalías congénitas</b>
	Dra. Silvina Noemí Contreras Capetillo
16:15-17:00	<b>Utilidad clínica de los estudios citogenéticos y moleculares</b>
	Dra. María Magdalena Medina Aguado
17:00-18:00	<b>Taller de casos clínicos</b>
	Dra. Adriana Ruiz Herrera

<b>MARTES 8, 8:00 - 17:00</b>	
08:00-08:45	<b>Genodermatosis</b> Dr. Lautaro Plaza Benhumea
08:45-09:30	<b>Abordaje de talla alta y talla baja</b> Dra Laura Gabriela Flores Peña
09:30-10:15	<b>Aspectos clínicos de Oftalmogenética</b> Dra. Luz Vianney Cortés González
10:15-11:00	<b>Introducción a Neurogenética</b> Dra. Ximena De Robles Wong
11:00-11:15	<b>RECESO</b>
11:15-12:00	<b>Genética del cáncer</b> Dra. Marisol González González
12:00-12:45	<b>Alteraciones de la diferenciación sexual</b> Dra. Aideé Alejandra Hernández Juárez
12:45-13:30	<b>Diagnóstico prenatal</b> Dra. Graciela Areli López Uriarte
13:30-14:15	<b>COMIDA</b>
14:15-15:00	<b>Generalidades de los Errores innatos del metabolismo y tamiz neonatal</b> Dra. Graciela Areli López Uriarte
15:00-15:45	<b>Enfermedades lisosomales</b> Dra. Mariana Pérez Coria
15:45-16:30	<b>Taller de casos clínicos</b> Dra. Adriana Ruiz Herrera
16:30-17:00	<b>CLAUSURA Y ENTREGA DE CONSTANCIAS</b>

9 -12 de Noviembre 2016



**“CURSOS PRECONGRESO ESPECIALIZADOS”**

Curso especializado	Sede	Fecha	Horario
<b>Terapéutica de los Errores Innatos del Metabolismo</b>	Hotel Real de Minas Poliforum	Martes 8 Miércoles 9 de noviembre	8:00 – 20:00 8:00 – 15:30
<b>Tópicos selectos en Neurogenética</b>	Hotel Real de Minas Poliforum	Martes 8 de noviembre	8:00 – 20:00
<b>Genética Forense</b>	Hotel Real de Minas Poliforum	Martes 8 de noviembre	8:00 – 20:00
<b>Bioinformática</b>	Hotel Real de Minas Poliforum	Miércoles 9 de noviembre	8:00 – 14:40



# “TERAPÉUTICA DE LOS ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO”

Martes 8, de 8:00 h a 20:00 h y miércoles 9 de noviembre de 2016, de 8:00 a 15:00 h, Hotel Real de Minas Poliforum

**Coordinadoras:** Dra. Mayra Gallegos Rivas y Dra. Consuelo Cantú Reyna

Martes 8		Miércoles 9	
7:30	<b>Registro</b>		
8:00-8:30	Inauguración y evaluación inicial	8:00-9:00	<b>Qué hacer con los defectos de la beta oxidación de los ácidos grasos</b> Dr. Enrique Adrián Martínez Cervantes
8:30-9:30	<b>Epidemiología y Tamiz metabólico neonatal ampliado</b> Dra. Mayra Gallegos Rivas	9:00-10:00	<b>Experiencia en Tamizaje neonatal de Enfermedades lisosomales</b> Dra. Juana Inés Navarrete Martínez
9:30-9:30	<b>Qué hacer con un tamiz positivo</b> Dra. Consuelo Cantú Reyna	10:00-10:15	Receso
10:30-10:45	Receso	10:15-11:15	<b>Mucopolisacaridosis, aprendiendo a diferenciarlos</b> Dra. Esther Lieberman Hernández
10:45-11:45	<b>Fenilcetonuria, Tratamiento inicial</b> Dra. Marcela Beatriz Vela Amieva	11:15-12:15	<b>Terapias actuales de los Errores Innatos del Metabolismo</b> Dra. Yuritzi Santillán Hernández
11:45-12:45	<b>Tirosinemias y su abordaje terapéutico inicial</b> Dr Jesús Santos Guzmán	12:15-13:15	<b>Enfermedad por atesoramiento de ésteres de colesterol, espectro clínico</b> Dra. Alejandra Vázquez Cárdenas
12:45-13:45	<b>Galactosemia, como y cuáles variantes tratar</b> Dr. David E. Cervantes Barragán	13:15-14:15	<b>Aspectos éticos de los Errores Innatos del Metabolismo</b> Dra. Beatriz E. de la Fuente Cortéz
13:45-15:00	Comida	14:15-15:00	<b>Taller de casos clínicos</b> Dra. Mayra Gallegos Rivas y Dra. Consuelo Cantú Reyna
15:00-16:00	<b>Manejo inicial y urgencia médica de las Acidemias orgánicas</b> Dr. Enrique Adrián Martínez Cervantes	15:00-15:30	Evaluación y entrega de constancias
16:00-17:00	<b>Alteraciones del ciclo de la urea. Manejo inicial y urgencia médica</b> Dra. Leticia Belmont Martínez		
17:00-19:00	<b>Calculando fórmulas especiales y lactancia materna en los EIM</b> ENC. María Alejandra Sánchez Peña		

# “TÓPICOS SELECTOS EN NEUROGENÉTICA”

Martes 8 de noviembre de 2016, de 8:00 h a 20:00 h. Hotel Real de Minas Poliforum

**Coordinadora:** Dra. Alejandra Camacho Molina

<b>7:30</b>	<b>REGISTRO</b>
8:00	Inauguración y evaluación inicial
<b>Abordaje Genético de los Trastornos del Movimiento</b>	
8:15	<b>Descripción y Diagnóstico Clínico de los Trastornos del Movimiento</b> Dra. Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano
8:55	<b>Aspectos genéticos de la Enfermedad de Parkinson</b> Dr. David José Dávila Ortiz de Montellano
9:35	<b>Nueva Clasificación de las Distonías</b> Dr. Miguel Ángel Ramírez García
10:15	<b>La contribución étnica en las Ataxias</b> Dra. Petra Yescas Gómez
10:55	Receso
<b>Abordaje Diagnóstico en Enfermedades Neuromusculares</b>	
11:05	La evaluación clínica fundamental en las Enfermedades Neuromusculares Dr Antonio Bravo Oro
11:45	<b>Protocolo Genético para abordar al paciente con Enfermedades Neuromusculares</b> Dra. Ekaterina Kazakova
12:25	<b>La Enfermedad de Pompe y sus diferentes presentaciones</b> Dra Alejandra Camacho Molina
13:05	<b>Efecto Fundador de Pompe en la Huasteca</b> Dra. María del Carmen Esmer Sánchez
13:45	Comida
<b>Manifestaciones Neurológicas por Defectos Lisosomales</b>	
15:00	<b>La mitocondria ¿Contribuye en las manifestaciones neurológicas de las Enfermedades Lisosomales?</b> Dra. Martha Elisa Vázquez Memije
15:45	<b>Parkinson y Parkinsonismo</b> Dra Leticia Munive Báez
16:30	<b>Tratamiento de Reducción de Sustrato. Una opción para Niemann Pick y... ¿coadyuvante en la Enfermedad de Gaucher?</b> Dra Alma María Medrano Hernández
17:15	<b>Las excepciones en las Mucopolisacaridosis</b> Dra. Yuritzi Santillán Hernández
18:00	Receso
<b>Ética</b>	
18:15	<b>Bioética en enfermedades Neurodegenerativas</b> Dra. María de Lourdes González del Rincón
<b>Casos Clínicos</b>	
19:00	<b>Casos clínicos de Inicio Temprano</b> Dra. María del Carmen Esmer Sánchez
19:30	<b>Casos clínicos de Inicio Tardío</b> Dr. Jorge Octavio López Esparza
19:45	Evaluación y entrega de constancias

# “GENÉTICA FORENSE”

Martes 8 de noviembre de 2016, de 8:00 h a 20:00 h. Hotel Real de Minas Poliforum

**Coordinador:** Dr. Rodrigo Rubí Castellanos

Horario	Tema
7:30	Registro
8:00	Inauguración
8:10	<b>Generalidades de Genética de poblaciones</b> Dr. Ricardo M. Cerda Flores
8:55	<b>Recogida, transporte y análisis de muestras biológicas</b> Dr. Benito Ramos González
9:40	<b>Polimorfismos del ADN empleados en genética forense</b> Dr. Rodrigo Rubí Castellanos
10:25	Receso
10:40	<b>Estimación de parámetros estadísticos de interés forense</b> Dra. Gabriela Martínez Cortés
12:10	<b>Fundamentos de la interpretación en casos forenses y de paternidad</b> Dr. Héctor Rangel Villalobos
13:00	Comida
15:00	<b>Resolviendo casos complejos con el programa FAMILIAS (STRs), FAMLINKX (X-STRs) y el cromosoma Y (www.yhrd.org)</b> Dr. Héctor Rangel Villalobos
17:00	Receso
17:15	<b>Resolviendo casos complejos con el programa FAMILIAS (STRs), FAMLINKX (X-STRs) y el cromosoma Y (www.yhrd.org)</b> Dr. Héctor Rangel Villalobos
18:15	<b>La tecnología de Secuenciación de Nueva Generación en la resolución de casos forenses</b> Ph.D. Fernando Rivadavia
19:00	<b>Marco legal de las pruebas de identificación humana en México</b> Dra. Beatriz Elizabeth de la Fuente Cortéz
19:45	Clausura

# “BIOINFORMÁTICA”

Miércoles 9 de noviembre de 2016, de 8:00 h a 14:40 h. Hotel Real de Minas Poliforum  
Coordinan: LCG. Fernando Pérez Villatoro y M.C. Diana L Mendoza Monzoy

7:30	Registro e inauguración
8:00	<b>Introducción a la bioinformática para estudios de genómica humana:</b> Conceptos de genómica humana. Avances de tecnologías de secuenciación masiva. Fundamentos de bioinformática. Búsqueda de variantes genéticas a partir de datos de secuenciación masiva (teoría).
10:00	Receso
10:20	<b>Las bases de datos y Linux como ambiente de trabajo:</b> Consulta de bases de datos para el estudio de genomas humanos. Introducción al ambiente de trabajo Linux, uso básico y teoría.
12:20	Receso
12:40	<b>Búsqueda de variantes genéticas a partir de datos de secuenciación masiva:</b> Filtro de datos de secuenciación masiva. Mapeo/Alineamiento de secuencias a una referencia genómica. Visualización gráfica de los mapeos/alineamientos.
14:40	Clausura

## PROFESORES:

LCG. Fernando Ramón Pérez Villatoro

Biól. Alan Michael Torres Calderón

M.C. Roberto Galindo Ramírez

Dra. Violeta Larios Serrato

9 -12 de Noviembre 2016



## **“TALLERES DESAYUNO”**

10 y 11 de noviembre de 7:00 – 8:45 am  
Poliforum León



**Salón: A 203**

**“ABORDAJE DE PADECIMIENTOS OFTALMOLÓGICOS  
COMUNES”**

Coordinadora: Dra. Cristina Villanueva Mendoza

Jueves 10	
7:00 -7:25	<b>Aniridia</b> Dra. Cristina Villanueva Mendoza
7:25 – 7:50	<b>Glaucoma Congénito</b> Dra. Vianney Cortés González
7:50 – 8:20	<b>Herramientas moleculares en el Diagnóstico de Patología Ocular</b> Dr. Juan Carlos Zenteno Ruiz
8:20 – 8:45	<b>Casos clínicos</b> Dra. Cristina Villanueva Mendoza Dra. Vianney Cortés González

**“ASPECTOS BIOÉTICOS RELACIONADOS CON  
TERAPÉUTICA EN ENFERMEDADES GENÉTICAS”**

Coordinadora: Dra. María de Lourdes González del Rincón

Viernes 11	
7:00 -7:45	<b>Toma de decisiones en Bioética</b> Dr. Tirso Zúñiga Santamaría
7:45 – 8:15	<b>Caso Clínico 1. Bioética en enfermedades neurogenéticas</b> Dra. María de Lourdes González del Rincón
8:15 – 8:45	<b>Caso Clínico 2. Bioética en tratamiento de enfermedades genéticas</b> Dr. Tirso Zúñiga Santamaría

# “MANEJO CON HORMONA DE CRECIMIENTO EN LA PATOLOGÍA GENÉTICA: UN ABORDAJE MULTIDISCIPLINARIO”

Coordinadora: Dra. Gloria Queipo García

Salón: A 204

Jueves 10	Viernes 11
<p>7:00 - 8:45</p> <p><b>En el curso se abordará de manera conjunta diversas patologías por las dos especialidades de los profesores: endocrinología y genética.</b></p> <p>Dra Nayeli Garibay / Dra. Gloria Queipo</p>	<p>7:00 – 8:45</p> <p><b>En el curso se abordará de manera conjunta diversas patologías por las dos especialidades de los profesores: endocrinología y genética.</b></p> <p>Dra Nayeli Garibay / Dra. Gloria Queipo</p>

## “CITOGENÉTICA”

Coordinador: Dr. Alfredo Corona Rivera

Salón: A 205

Jueves 10	
7:00 – 7:15	<b>Introducción y presentación de casos</b> Dr. en C. Jorge Román Corona Rivera
7:15 – 7:35	<b>Alcances y limitaciones de la citogenética y FISH en el estudio de las cromosomopatías</b> Dr. en C. Alfredo Corona Rivera
7:35 – 7:50	<b>Utilidad del MLPA en el estudio de las cromosomopatías</b> Dra. en C. Lucina Bobadilla Morales
7:50 – 8:25	<b>Utilidad de los microarreglos en el estudio de las cromosomopatías</b> M. en C. Cristian P. Miguez Muñoz
8:25 – 8:45	<b>Integración de abordajes. Sesión de preguntas</b>
Viernes 11	
7:00 – 7:30	<b>Alteraciones genéticas en cáncer: alcances y limitaciones de la citogenética y FISH en el estudio del cáncer</b> Dr. en C. Alfredo Corona Rivera
7:30 – 7:45	<b>Abordajes de estudio en cáncer familiar</b> Dr. en C. Jorge Román Corona Rivera
7:45 – 8:05	<b>Utilidad del MLPA en el estudio del cáncer</b> Dra. en C. Lucina Bobadilla Morales
8:05 – 8:35	<b>Utilidad de los microarreglos en el estudio del cáncer</b> M. en C. Cristian P. Miguez Muñoz
8:35 – 8:45	<b>Sesión de preguntas</b>

# DE LA GENÓMICA AL TRATAMIENTO PERSONALIZADO DE CÁNCER

Coordinadora: Dra. Rocío Ortiz López

Salón: A 206

Jueves 10	
7:00 – 7:30	<b>Bases moleculares del cáncer</b> Dra. Rocío Ortiz López
7:30 – 8:15	<b>Abordaje clínico de los síndromes de predisposición a cáncer hereditario</b> Dra. Dione Aguilar y Méndez
8:15 – 8:45	<b>El laboratorio de Patología Molecular y Herramientas Diagnósticas</b> Dra. Rocio Ortíz López
Viernes 11	
7:00 – 7:50	<b>Firmas genéticas en cáncer y su aplicación</b> Dra. Lenny Nadia Gallardo Alvarado
7:50 – 8:20	<b>Terapias de precisión para síndromes de cáncer hereditario</b> Dr Augusto Rojas Martínez
8:20 – 8:45	<b>Terapias dirigidas en cáncer no hereditario</b> Dra. Rocío Ortiz López

## PROFESORES de CURSOS

Biol. Netzi Rivera Sánchez	Hospital Infantil Teletón de Oncología
Q.F.B. Luz María Garduño Zarazúa	Hospital Ángeles Lomas
Dra. Mónica Irad Normendez Martínez	Hospital Regional De Alta Especialidad Del Bajío
Dra. Adriana Ruiz Herrera	Hospital De Especialidades Pediátrico De León y Hospital Médica Campestre
Dra. Mónica Irad Normendez Martínez	Hospital Regional De Alta Especialidad Del Bajío
Dra. Liliana Araceli Muñoz Pedroza	Hospital Ángeles León
Dra. Mayra Celina Gallegos Rivas	IMSS-T48 y Hospital Aranda de la Parra
Dra. Edith Adriana Pérez González	Hospital Materno Infantil de León
Dra. Silvina Noemí Contreras Capetillo	Universidad Autónoma de Yucatán
Dra. María Magdalena Medina Aguado	Hospital De Especialidades Pediátrico De León
Dr. Lautaro Plaza Benhumea	Hospital para el niño Toluca IMIEM, e IMSS-T48 León
Dra. Laura Gabriela Flores Peña	Hospital Gea González
Dra. Luz Vianney Cortés González	Asociación Para Evitar la Ceguera en México, APEC
Dra. Ximena De Robles Wong	Universidad Anáhuac México Norte, Universidad Monter, Universidad Teletón
Dra. Marisol González González	Hospital Ángeles Pedregal y Hospital Infantil Teletón de Oncología
Dra. Aideé Alejandra Hernández Juárez	Hospital Regional Materno Infantil, Guadalupe, N.L.
Dra. Graciela Areli López Uriarte	Universidad Autónoma de Nuevo León
Dra. Mariana Pérez Coria	Hospital General Pachuca
Dra. Consuelo Cantú Reyna	Instituto Tecnológico de Monterrey
Dra. Marcela Beatriz Vela Amieva	Instituto Nacional de Pediatría
Dra. Alexandra Zea Rey	Programa Multicéntrico en Nuevo León
Dr. David E. Cervantes Barragán	Hospital Pemex Sur
Dr. Enrique Adrián Martínez Cervantes	Universidad de Monterrey
Dra. Leticia Belmont Martínez	Instituto Nacional de Pediatría
ENC. María Alejandra Sánchez Peña	Universidad Autónoma de Nuevo León
Dra. Juana Inés Navarrete Martínez	Hospital Pemex Sur
Dra. Esther Lieberman Hernández	Instituto Nacional de Pediatría
Dra. Yuritzí Santillán Hernández	CMN ISSSTE, 20 de Noviembre
Dra. Alejandra Vázquez Cárdenas	Universidad Autónoma de Guadalajara
Dra. Beatriz Elizabeth de la Fuente Cortéz	Universidad Autónoma de Nuevo León
Dra. Alejandra Camacho Molina	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Dra. Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano	Centro Regional de Alta Especialidad Chiapas "Ciudad Salud"
Dr. David José Dávila Ortiz de Montellano	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez

## PROFESORES de CURSOS

Dr. Miguel Ángel Ramírez García	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Dra. Petra Yescas Gómez	instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Dr. Antonio Bravo Oro	Hospital Ignacio Morones Prieto, SLP México
Dra. Ekaterina Kazakova	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez
Dra. Martha Elisa Vázquez Memije	CMN SIGLO XXI, IMSS
Dra. Leticia Munive Báez	Instituto Nacional de Pediatría
Dra Alma María Medrano Hernández	Hospital Ajusco
Dra. María del Carmen Esmer Sánchez	Hospital Ignacio Morones Prieto, SLP México
Dr. Jorge Octavio López Esparza	Hospital Durango
Dra. Cristina Villanueva-Mendoza	Asociación Para Evitar la Ceguera en México, APEC
Dr. Juan Carlos Zenteno	Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana
Dra. Nayeli Garibay	Hospital General de México Eduardo Liceaga
Dra. Gloria Queipo García	Hospital General de México Eduardo Liceaga
Dr. en C. Jorge Román Corona Rivera	Universidad de Guadalajara, CUCS
Dr. en C. Alfredo Corona Rivera	Universidad de Guadalajara, CUCS
Dra. En C. Lucina Bobadilla Morales	Universidad de Guadalajara, CUCS
Dra. Rocío Ortiz López	Tecnológico de Monterrey. Escuela de Medicina. CITES
Dra. Dione Aguilar y Méndez	Tecnológico de Monterrey. Centro de Cáncer de Mama del Hospital Zambrano Hellion
Dra. Lenny Nadia Gallardo Alvarado	Instituto Nacional de Cancerología.
Dr. Augusto Rojas Martínez	Tecnológico de Monterrey. Escuela de Medicina. CITES
Dr. Tirso Zúñiga Santamaría	Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS
LCG. Fernando Ramón Pérez Villatoro	Winter Genomics
Biól. Alan Michael Torres Calderón	Winter Genomics
M.C. Roberto Galindo Ramírez	Winter Genomics
Dra. Violeta Larios Serrato	Winter Genomics
Dr. Ricardo M. Cerda Flores	Universidad Autónoma de Nuevo León
Dr. Benito Ramos González	Universidad Autónoma de Nuevo León
Dr. Rodrigo Rubí Castellanos	Universidad Autónoma de Yucatán
Dra. Gabriela Martínez Cortés	Universidad de Guadalajara
Dr. Héctor Rangel Villalobos	Universidad de Guadalajara
Ph.D. Fernando Rivadavia	

9 -12 de Noviembre 2016



## **CONFERENCIAS MAGISTRALES**

Poliforum León

Salón 301cd

# CONFERENCIAS MAGISTRALES

**MIÉRCOLES 9**  
18:30 – 19:30 h



**“Genética y variabilidad en la respuesta a los fármacos: regulación farmacéutica y farmacovigilancia”**

**Dr. Adrián Llerena Ruiz**

Universidad de Extremadura, España. Director del CICAB, Centro Investigación Clínica.

**JUEVES 10**  
12:40 – 13:40 h



SANOFI GENZYME



**“Mucopolisacaridosis tipo 1: Los retos diagnósticos de las formas atenuadas y Casos clínicos “**

**DRA. ANA MARIA MARTINS**

Universidad Federal de Sao Paulo. Especialidad en Pediatría General y Comunitaria, y en Genética de errores innatos del metabolismo.



**DRA LUZ MARÍA SÁNCHEZ SÁNCHEZ**

IMSS, Hospital de Especialidades UMAE 25, Nonterrey, Nuevo León. Médico Pediatría, subespecialidad en Neonatología y Medicina Perinatal

**JUEVES 10**  
17:15 – 18:15 h



**“Herramientas genómicas en el diagnóstico de los trastornos del neurodesarrollo”**

**DRA. SARA ALVAREZ DE ANDRÉS**

Médico Especialista en Hematología y Hemoterapia. Director Médico de NIMGenetics, donde participa en el servicio de diagnóstico genético basado en NGS.

**NIMGenetics**  
New Integrated Medical Genetics



---

**VIERNES 11**  
12:40 – 13:40 h



**B:OMARIN**



**“Experiencia Brasileña en  
Diagnóstico y manejo de las  
Mucopolisacaridosis”**

**DRA. ANA MARIA MARTINS**

Universidad Federal de Sao Paulo.  
Especialidad en Pediatría General y  
Comunitaria, y en Genética de  
errores innatos del metabolismo

---

**VIERNES 13**  
17:15 – 18:15 h



**“Experiencia en tamizaje neonatal  
para enfermedades por  
almacenamiento lisosomal en  
Missouri”**

**DRA. DOROTHY K. GRANGE**

Universidad de Washington. Pediatra  
especialista en Genética Médica,  
Clínica y Bioquímica

---

**SABADO 14**  
11:30 – 12:30



**“Retos para el desarrollo y uso de  
terapias para enfermedades  
genéticas en México”**

**DR. AUGUSTO ROJAS MARTÍNEZ**

Instituto Tecnológico de Monterrey.  
Ex presidente de la AMGH y la Red  
Latinoamericana de Genética  
Humana (RELAGH). Doctor en  
Ciencias con especialidad en  
Biología Molecular e Ingeniería  
Genética. Posdoctorado en Genética  
Humana Molecular, y en Terapia  
Génica y Celular

---

9 -12 de Noviembre 2016



## **SIMPOSIOS**

# SIMPOSIOS

FECHA	SALÓN	NOMBRE
Jueves 10 9:00 – 10:30	301c	1. Farmacogenética, farmacovigilancia y regulación farmacéutica.  <b>Coordinadora: Dra. Marisol López López</b>
	301d	2. Citogenética, métodos moleculares y genómicos aplicados al diagnóstico, estratificación y manejo terapéutico de los pacientes con neoplasias  <b>Coordinadora: Dra. Patricia Pérez Vera</b>
	A301	3. Influencia de las pruebas moleculares para la terapia dirigida contra el cáncer: Una nueva generación de tratamientos  <b>Coordinadora: Dra. Silvia Vidal Millán</b>
Viernes 11 9:00 – 10:30	301c	4. Nuevas terapias para enfermedades mendelianas  <b>Coordinador: Dr. Elías García Ortiz</b>
	301d	5. Actualizaciones en el diagnóstico y manejo del Complejo Esclerosis Tuberosa (CET)  <b>Coordinadora: Dra. Ariadna E. González del Ángel</b>
	A301	6. Aplicaciones genómicas en la clínica  <b>Coordinadora: Dra. Alessandra Carnevale Cantoni</b>

# “FARMACOGENÉTICA, FARMACOVIGILANCIA Y REGULACIÓN FARMACÉUTICA”

Jueves 10 de noviembre, 9:00 – 10:30, **Salón 301c**

**Coordinadora:** Dra. Marisol López López

Horario	Tema	Ponente
9:00 a 9:25	Farmacovigilancia y regulación farmacéutica en México	<b>Dra. Helgi Jung Cook</b> UNAM, Facultad de Química, Departamento de Farmacia
9:25 a 9:50	Variabilidad interétnica en la respuesta a fármacos: Implicaciones en farmacovigilancia y en regulación farmacéutica	<b>Dr. Adrián Llerena Ruiz</b> Universidad de Extremadura, España. Director del CICAB, Centro Investigación Clínica.
9:50 a 10:15	Variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos antiepilépticos	<b>Dra. Marisol López López</b> Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Departamento de Sistemas Biológicos
10:15 a 10:30	Preguntas y comentarios	

# “CITOGENÉTICA, MÉTODOS MOLECULARES Y GENÓMICOS APLICADOS AL DIAGNÓSTICO, ESTRATIFICACIÓN Y MANEJO TERAPÉUTICO DE LOS PACIENTES CON NEOPLASIAS”

Jueves 10 de noviembre, 9:00 – 10:30, **Salón 301d**

**Coordinadora:** Dra. Patricia Pérez Vera

Horario	Tema	Ponente
9:00 a 9:10	La citogenética aplicada al estudio de las neoplasias: Su utilidad desde el punto de vista básico y clínico	<b>Dra. Patricia Pérez Vera</b> Instituto Nacional de Pediatría, Laboratorio de Cultivo de Tejidos
9:10-9:30	Los síndromes mielodisplásicos del diagnóstico citogenético convencional a la NGS	<b>Dra. Sara Alvarez de Andrés</b> NIMGenetics, Genómica y Medicina, S.L.
9:30-9:50	Diagnóstico citogenético y molecular de leucemias y tumores pediátricos	<b>Biól. Netzi Rivera Sánchez</b> Laboratorio de Genética Molecular. Hospital Infantil Teletón de Oncología.
9:50-10:10	Detección del subgrupo Ph-like en pacientes con leucemia linfoblástica aguda e implicaciones en su tratamiento	<b>Dra. Patricia Pérez Vera</b> Instituto Nacional de Pediatría, Laboratorio de Cultivo de Tejidos
10:10-10:30	Preguntas y comentarios	

# “INFLUENCIA DE LAS PRUEBAS MOLECULARES PARA LA TERAPIA DIRIGIDA CONTRA EL CÁNCER: UNA NUEVA GENERACIÓN DE TRATAMIENTOS”

Jueves 10 de noviembre, 9:00 – 10:30, **Salón A301**

**Coordinadora:** Dra. Silvia Vidal Millán

Horario	Tema	Ponente
9:00-9:10	Introducción	<b>Dra. Silvia Vidal Millán</b> Instituto Nacional de Cancerología
9:10-9:45	Impacto de los perfiles moleculares en el tratamiento personalizado del cáncer de mama	<b>Dra. Claudia Arce Salinas</b> Instituto Nacional de Cancerología
9:45-10:20	Nuevas estrategias moleculares para el diagnóstico y la terapia dirigida de neoplasias hematológicas	<b>Dra. Myrna Candelaria Hernández</b> Instituto Nacional de Cancerología
10:20 a 10:30	Preguntas y comentarios	

# “NUEVAS TERAPIAS PARA ENFERMEDADES MENDELIANAS”

Viernes 11 de noviembre, 9:00– 10:30, **Salón 301c**

**Coordinador:** Dr. Elías García Ortiz

Horario	Tema	Ponente
9:00 a 9:25	Los cambios de paradigma en el manejo de enfermedades genéticas en el siglo XXI	<b>Dr. Luis Eduardo Figuera Villanueva</b> IMSS-CIBO
9:25 a 9:50	Terapia Génica para Enfermedades Raras	<b>Dr. Augusto Rojas Martínez</b> Escuela Nacional de Medicina, ITESM
9:50 a 10:20	Cantu syndrome: Clinical features, molecular genetics and potential targeted therapy	<b>Dr. Dorothy K. Grange</b> Washington University School of Medicine. St. Louis Children's Hospital
10:20 a 10:30	Preguntas y comentarios	

# “ACTUALIZACIONES EN EL DIAGNÓSTICO Y MANEJO DEL COMPLEJO ESCLEROSIS TUBEROSA (CET)”

Viernes 11 de noviembre, 9:00– 10:30, **Salón 301d**

**Coordinadora:** Dra. Ariadna Estela González del Ángel

Horario	Tema	Ponente
9:00 a 9:15	Introducción, criterios para diagnóstico, y manifestaciones psiquiátricas	<b>Dra. Zacil Ha Vilchis Zapata</b> Universidad Autónoma de Yucatán
9:15 a 9:40	Manejo de sega y crisis convulsivas en pacientes con CET	<b>Dra. Matilde Ruiz García</b> Instituto Nacional de Pediatría
9:40 a 10:00	Aspectos genéticos, moleculares y resultados en pacientes mexicanos	<b>Dra. Ariadna Estela González del Ángel</b> Instituto Nacional de Pediatría
10:00 a 10:25	Nuevas metodologías para el diagnóstico molecular en CET	<b>Dra. Miriam E. Reyna Fabián</b> Instituto Nacional de Pediatría
10:25-10:30	Preguntas y comentarios	

# “APLICACIONES GENÓMICAS EN LA CLÍNICA”

Viernes 11 de noviembre, 9:00– 10:30, **Salón A301**

**Coordinadora:** Dra. Alessandra Carnevale Cantoni

Horario	Tema	Ponente
9:00 a 9:05	Introducción	<b>Dra. Alessandra Carnevale Cantoni</b> Instituto Nacional de Medicina Genómica
9:05-9:23	Diagnóstico genómico de la muerte súbita cardiaca.	<b>Dra. María Teresa Villarreal Molina</b> Instituto Nacional de Medicina Genómica
9:23-9:41	Enfermedades oculares hereditarias: aplicaciones genómicas para el diagnóstico y perspectivas terapéuticas.	<b>Dr. Juan Carlos Zenteno Ruiz</b> Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana
9:41-9:59	Abordaje genómico de las enfermedades raras.	<b>Dra. Carmen Alaez Verzón</b> Instituto Nacional de Medicina Genómica
9:59-10:17	Genómica de la obesidad: impacto en el tratamiento.	<b>Dr. Samuel Canizales Quintero</b> Instituto Nacional de Medicina Genómica
10:17-10:30	Preguntas y comentarios	



9 -12 de Noviembre 2016



## TRABAJOS LIBRES

### PRESENTACIONES ORALES

FECHA	SALÓN	ÁREA
Jueves 10 10:40 – 11:55	301c	1. Genética médica 1
	301d	2. Farmacogenética y tratamiento; Genética y cáncer
	A301	3. Toxicología genética; Citogenética
Viernes 11 10:40 – 11:55	301c	4. Genética médica 2
	301d	5. Genética Reproductiva, prenatal y perinatal
	A301	6. Enfermedades metabólicas
Sábado 12 9:00 – 10:45	301c	7. Genética de población y epidemiología
	301d	8. Biología molecular, etiopatogenia y diagnóstico molecular de enfermedades mendelianas
	A301	9. Estudios genómicos y enfermedades complejas

# Sesión 1: GENÉTICA MÉDICA 1

Salón 301c

Jueves 10 de noviembre de 2016 de 10:40 a 11:55 h

**Coordinadores:** Dra. Edna Aizpuru Akel, Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel

CLAVE	HORA	AUTORES	TÍTULO
GM O-1	10:40– 10:55	<b>Garza Mayén Gilda Sofía,</b> García de Teresa Benilde, Frías Vázquez Sara	LA SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE ANEMIA DE FANCONI NO CONTEMPLA DATOS CLINICOS QUE SON FRECUENTES EN EL PADECIMIENTO
GM O-2	10:55– 11:10	<b>Solís Ledezma Susana,</b> Bobadilla Morales Lucina, Rivera Vargas Jehú, Vázquez Reyes Alejandro, Martínez Macías Francisco Javier, Solís Hernández Elizabeth, Christian Peña Padilla, Corona Rivera Alfredo, Corona Rivera Jorge Román	SÍNDROME AXENFELD-RIEGER TIPO 3 ASOCIADO A ANILLO DEL CROMOSOMA 6 Y SU CORRELACIÓN CON LA DELECIÓN SUBTELOMÉRICA DE 6p CORROBORADA POR MLPA
GM O-3	11:10 11:25	<b>Acosta Fernández Elizabeth,</b> Goar Wesley, Olvera Molina Sandra, Ontiveros González José Ángel, Bobadilla Morales Lucina, Corona Rivera Alfredo, Corona Rivera Jorge Román	MUTACIÓN HETEROCIGOTA COMPUESTA EN EL GEN <i>ARL6</i> EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME BARDET-BIEDL TIPO 3 (SBB3) Y SU CORRELACIÓN CON INTELIGENCIA NORMAL, POLIDACTILIA EN UN SOLO PIE Y AUSENCIA DE OBESIDAD MÓRBIDA O PROGRESIVA
GM O-4	11:25– 11:40	<b>Gutiérrez González Jorge Alberto,</b> Luna Muñoz Leonora, Aguayo Gómez Adolfo, Rodríguez Ramírez Sonia, Correa Rotter Ricardo, Mutchinick Baringoltz Osvaldo	ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE: ANÁLISIS CLÍNICO- GENÉTICO
GM O-5	11:40– 11:55	<b>Gayosso Gómez Luis Vicente,</b> Gutiérrez Mugica Heraclio, Bárceñas Figueroa Víctor Daniel, Cazarín Barrientos Jorge Rafael, Alaez Verson Carmen, Carillo Sánchez Karol, Mata Rocha Minerva	SÍNDROME DE OLMSTED: SECUENCIACIÓN DE EXOMA PARA EL DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE LAS QUERATODERMIAS PALMOPLANTARES

## LA SOSPECHA DIAGNÓSTICA DE ANEMIA DE FANCONI NO CONTEMPLA DATOS CLÍNICOS QUE SON FRECUENTES EN EL PADECIMIENTO.

Gilda Garza-Mayén<sup>1</sup>, Benilde García de Teresa<sup>2</sup>, Sara Frías Vázquez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Anáhuac México Norte, <sup>2</sup>Laboratorio de Citogenética Instituto Nacional de Pediatría  
sarafrías@biomedicas.unam.mx

Palabras clave: *anemia de fanconi, manifestaciones clínicas, aberraciones cromosómicas*

**Introducción.** La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad genética, fenotípicamente heterogénea caracterizada por malformaciones congénitas, falla medular, y predisposición a neoplasias. Tiene una prevalencia mundial estimada de 1 a 5 casos por millón de habitantes y se debe a mutaciones en uno de los 21 genes *FANC*, cuyos productos proteícos forman parte de la vía de reparación FA/BRCA. A pesar de que dos tercios de los pacientes presentan malformaciones congénitas, en particular del eje radial y renales, el diagnóstico generalmente se retrasa hasta la aparición de alteraciones hematológicas.<sup>1,2</sup>

**Objetivo(s):** 1. Conocer la frecuencia y tipo de manifestaciones clínicas de AF reportadas en un grupo de pacientes diagnosticados en el laboratorio de citogenética del Instituto Nacional de Pediatría (INP). 2. Contrastar las manifestaciones clínicas expuestas en el motivo de referencia por el médico tratante para la sospecha de AF contra las manifestaciones del espectro clínico de AF valoradas a partir del cuestionario del laboratorio de citogenética y el expediente médico.

**Material y Métodos:** Los datos se obtuvieron del cuestionario de datos clínicos que solicita el Laboratorio de Citogenética del INP para realizar la prueba de aberraciones cromosómicas (AC) y, en los casos en que fue posible, la revisión del expediente. El periodo que se analizó fue de enero de 2012 a junio de 2016. Se incluyeron todos aquellos pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de AF mediante AC espontáneas e inducidas con diepoxibutano (DEB). Se clasificaron y analizaron de acuerdo a: 1) La combinación de manifestaciones clínicas que fueron motivo de sospecha diagnóstica de AF y 2) Las cinco manifestaciones clínicas más frecuentemente reportadas: hematológicas (HE), radiales (RA), renales (RE), dermatológicas (DER) y talla baja (TB).

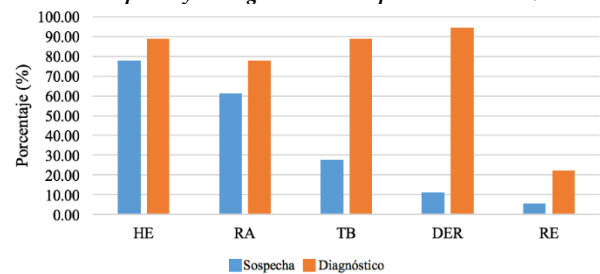
**Resultados.** De 64 pacientes con diagnóstico confirmatorio de AF por AC en el periodo señalado, se analizaron 18 pacientes que tuvieron información clínica suficiente para el estudio. La combinación de datos que con mayor frecuencia llevó a la sospecha diagnóstica de AF fue alteraciones hematológicas + radiales 28% (n=5); a pesar de que las alteraciones hematológicas *per se* estuvieron presentes en 72.2% de los pacientes (Tabla 1). Es de notarse que la talla baja y las alteraciones dermatológicas son de las manifestaciones clínicas más frecuentes en estos pacientes, en la literatura se reportan en al menos 60%, aunque en el motivo de referencia sólo se mencionan en 27.7% (n=5) y 11.1% (n=2)

respectivamente. Sin embargo la búsqueda intencionada de datos clínicos evidenció que 88% (n=16) presentó talla baja y que 94% (n=17) presentó alteraciones dermatológicas (Gráfica 1). Adicionalmente se observó una correlación entre el número de manifestaciones clínicas y el valor del índice de AC espontáneas (Spearman 0.705 p < 0.001).

Tabla 1. Manifestaciones clínicas que motivaron la sospecha diagnóstica en pacientes con AF (2012-2016 INP)

Alteraciones	n	%
Hematológicas	5	27.7
Hematológicas + Talla Baja	1	5.6
Hematológicas + Radiales	5	27.7
Hematológicas + Radiales + Renales	1	5.6
Hematológicas + Radiales + Talla Baja	1	5.6
Radiales	2	11.1
Radiales + Talla baja + Dermatológicas	2	11.1
Talla Baja	1	5.6
Total	18	100.0

Gráfica 1. Diferencias entre las manifestaciones clínicas durante la sospecha y al diagnóstico en 18 pacientes con AF.



### Conclusiones.

Los Médicos que refieren a los pacientes AF, no proporcionan datos sobre su sospecha diagnóstica en el 72% de los casos. El principal motivo de referencia para ACs por sospecha de AF son alteraciones hematológicas y radiales. Parecería que quienes sospechan este diagnóstico, no reconocen como parte del cuadro clínico de AF algunas de las manifestaciones más frecuentes, a pesar de que están reportadas en la literatura y de que sean evidentes a la exploración física (DER).

### Bibliografía.

1. Auerbach AD. Fanconi Anemia and its Diagnosis. Mutation research. 2009; 668(1-2): 4-10.
2. Tischkowitz M, Hodgson S. Fanconi anaemia. Journal of Medical Genetics. 2003; 40(1): 1-10.

## SÍNDROME AXENFELD-RIEGER TIPO 3 ASOCIADO A ANILLO DEL CROMOSOMA 6 Y SU CORRELACIÓN CON LA DELECCIÓN SUBTELOMÉRICA DE 6p CORROBORADA POR MLPA

Solis-Ledezma Susana<sup>1</sup>, Bobadilla-Morales Lucina<sup>1,2</sup>, Rivera-Vargas Jehú<sup>1</sup>, Vázquez-Reyes Alejandro<sup>1</sup>, Martínez-Macías Francisco Javier<sup>1</sup>, Solís-Hernández Elizabeth<sup>1</sup>, Christian Peña-Padilla<sup>1</sup>, Corona-Rivera Alfredo<sup>1,2</sup>, Corona-Rivera Jorge Román<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética y Unidad de Citogenética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"; <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", CUCS, Universidad de Guadalajara.

rocorona@cucs.udg.mx

*Palabras clave:* Síndrome Axenfeld-Rieger, delección 6p25.3, anillo cromosoma 6

**Introducción.** El síndrome Rieger o Axenfeld-Rieger incluye actualmente al RIEG1 (MIM #180500), RIEG2 (MIM #601499) y RIEG3 (MIM #602482), todos con herencia autosómico dominante y alta penetrancia. Se conocen los genes responsables solo del RIEG1 (*PITX2*, localizado en 4q25) y del RIEG3 (*FOXC1*, localizado en 6p25). Estos genes juegan un papel importante en el desarrollo del segmento anterior del ojo<sup>1</sup>. Todos los tipos cursan con grados variables de disgenesia del segmento anterior y el 50% desarrollan glaucoma<sup>2</sup>. Otras manifestaciones sistémicas asociadas pueden estar presentes con una penetrancia incompleta y expresividad variable, las más frecuentemente asociadas son hipodontia, hipoplasia maxilar, hipertelorismo, piel redundante periumbilical, hipospadias, estenosis anal, sordera y malformaciones cardíacas<sup>3</sup>. Presentamos un paciente con RIEG3 asociado a anillo del cromosoma 6 y correlación con la delección subtelomérica de 6p corroborada por MLPA.

**Reporte clínico.** El *propositus* es el segundo hijo de padres sanos no consanguíneos, madre de 21 años de edad y padre de 25 años. Embarazo normoevolutivo con antecedente de consumo de fármacos antidepresivos durante el quinto a noveno mes de gestación. Los ultrasonidos prenatales se reportaron normales. Nació vía cesárea a las 37.1 semanas de gestación. Apgar 9-9 al minuto 1 y 5, respectivamente. Peso al nacimiento 2540 g (P25), talla 46 cm (P25) y perímetro cefálico 33.5 cm (P50). En la exploración física mostró megalocornea y opacidad corneal bilateral, hipertelorismo (distancia interpupilar >P97) y piel redundante en ombligo. Otros hallazgos fueron ptosis, frente amplia, nariz de base ancha con puente nasal ancho y plano, pabellones auriculares pequeños y de implantación baja, labio superior delgado, teletelia, fimosis peneana y micropene. En exploraciones posteriores se reportó talla baja proporcionada (-3.9 DE) y retraso leve del desarrollo. La exploración oftalmológica reportó glaucoma congénito de mal pronóstico con riesgo de fractura corneal, buftalmos y aniridia. TAC de cráneo atrofia frontal leve, quiste aracnoideo basal y colpocefalia. USG con ectasia renal izquierda. Ecocardiograma normal. TORCH negativo. Cariotipo sangre periférica: 46,XY,r(6)(p24q25). MLPA con la SALSA® P036 subtelomeres mix 1: rsa (IRF) X1.

**Conclusiones:** El espectro fenotípico encontrado en individuos con anillos en el cromosoma 6 es muy amplio.

Las manifestaciones más frecuentes asociadas son retraso del crecimiento intrauterino y postnatal, retraso psicomotor, microcefalia, anormalidades en ojos y oídos, epicanto y micrognatia. Siendo probable que gran parte de esta variabilidad sea reflejo de la cantidad génica perdida<sup>4</sup>.

**Tabla 1.** Delecciones terminales del cromosoma 6.

Anomalías oftalmológicas	Delección		Propositus
	6p24	6q25	
Hiptelorismo	+	+	+
Embriotoxon posterior	+	-	-
Hiperopia	+	-	-
Epicanto	+	+	+
Glaucoma	+	-	+
Opacidades corneales	+	-	+
Disgenesia segmento anterior	+	-	+

El cariotipo y la MLPA confirmaron delección de la región 6p25, lo que obligadamente produjo haploinsuficiencia del gen *FOXC1*, responsable del fenotipo RIEG3 en nuestro paciente y que correlaciona con otras manifestaciones de neurocristopatía (Tabla 1).

**Agradecimientos.** Al apoyo del Programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

### Bibliografía

- De Vos Ivo J.H.M., Stegmann Alexander P.A., Webers Carroll A.B., Stumpel Constance T.R.M. The 6p25 deletion syndrome: An update on a rare neurocristopathy. *Ophthalmic Genet.* 2016; 12:1-7.
- LM Reis *et al.*, *PITX2* and *FOXC1* mutations in ocular syndromes. *Eur J Hum Genet.* 2012;20:1224-33.
- Tümer Z1, Bach-Holm D. Axenfeld-Rieger syndrome and spectrum of *PITX2* and *FOXC1* mutations. *Eur J Hum Genet.* 2009;17(12):1527-39.
- Zhang Hui Z, *et al.*, *FOXC1* gene deletion is associated with eye anomalies in ring chromosome 6. *Am J Med Genet A.* 2004; 30;124A(3):280-7

## MUTACIÓN HETEROCIGOTA COMPUESTA EN EL GEN *ARL6* EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME BARDET-BIEDL TIPO 3 (SBB3) Y SU CORRELACIÓN CON INTELIGENCIA NORMAL, POLIDACTILIA EN UN SOLO PIE Y AUSENCIA DE OBESIDAD MÓRBIDA O PROGRESIVA

Elizabeth Acosta Fernández<sup>2</sup>, Wesley Goar<sup>3</sup>, Sandra Olvera-Molina<sup>2</sup>, José Ángel Ontiveros-González<sup>2</sup>, Lucina Bobadilla-Morales<sup>2</sup>, Alfredo Corona-Rivera<sup>2</sup> Jorge Román Corona-Rivera<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”; <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, CUCS, Universidad de Guadalajara;

<sup>3</sup> Department of Pediatrics, Division of Medical Genetics and Howard Hughes Medical Institute, University of Iowa, Iowa, USA  
rocoronar@gmail.com

*Palabras clave: Retinitis pigmentaria, obesidad, polidactilia*

**Introducción.** El síndrome Bardet-Biedl (SBB, MIM 209900), es un desorden multisistémico con una prevalencia de 1/100,000 nacimientos<sup>1</sup>. Los SBB son de herencia autosómica recesiva o trialélica aunque genéticamente heterogéneos, ya que se han descrito alrededor de 21 genes denominados respectivamente como SBB1 al SBB21, relacionados todos con la función ciliar. El SBB tiene como principales características: déficit intelectual, obesidad, retinitis pigmentosa, anomalías renales, hipogonadismo y polidactilia. El SBB3 (MIM #600151) es infrecuente y explica solo el 3% de todos los casos de SBB. Se ha informado que los intentos de correlación en pacientes con SBB no soportan claramente algún fenotipo específico. Presentamos una paciente con SBB3 causado por una mutación heterocigota compuesta en el gen *ARL6*.

**Reporte clínico:** Femenino de 9 años producto de G1 de madre y padre de 27 y 29 años a su nacimiento, ambos sanos y no consanguíneos. Nació a las 39 semanas de gestación, peso 3,600 g, talla 52 cm, Apgar 9-9. Notaron polidactilia postaxial tipo A en el pie izquierdo. Su desarrollo psicomotor adecuado y cursa el 5° año de primaria con desempeño sobresaliente. A los 7 años los padres notan nictalopía y desarrollo de obesidad. A la exploración: peso 56 kg (7.2 DE), talla 149 cm (3.5 DE), PC 54 cm (2.3 DE), IMC: 32.7 kg/m<sup>2</sup> (talla blanco familiar de 170 cm, >P97); nistagmus horizontal, *genu valgo*, cicatriz de resección de polidactilia postaxial pie izquierdo. AV AO 20/400. FO con maculopatía pigmentaria en “ojo de buey”. PEV con datos inconsistentes de afectación de la vía visual anterior o prequiásmática con conodispersión de la P100 bilateral. Electroretinograma no registrable con anormalidad generalizada de la retina. Tomografía de coherencia óptica con disminución del espesor de ambas foveas y cambios patológicos en espesor de capas de fotorreceptores. Los estudios de ultrasonografía renal, ecocardiograma, EKG, estudio otoneurológico, perfil de lípidos, química sanguínea y perfil hepático fueron normales. Se realizó medición de su coeficiente intelectual (CI) mediante el test de inteligencia de Wechsler para niños, obteniendo un

puntaje de 91. Posterior al manejo dietético, su IMC a los 11 años disminuyó a 26.5 kg/m<sup>2</sup>. El análisis de secuenciación del exoma completo (WES) reportó dos mutaciones con cambio de sentido en estado heterocigoto compuesto en el gen *ARL6*: cr3:97510664:C>T (NM\_177976:p.Leu177Phe) y cr3:97510634:G>A (NM\_177976:p.Gly167Arg). Ambas se encontraron en estado heterocigoto en el padre y la madre, respectivamente. Estos resultados permitieron concluir el diagnóstico de SBB3 con una herencia autosómica recesiva.

**Conclusiones:** El gen *ARL6* (MIM \*608845) se localiza en 3q11.2 y codifica para una proteína citosólica de 186 aminoácidos, conocida como factor similar a proteína 6 de ADP ribosomal que regula el tráfico intracelular. Este gen se expresa específicamente en células ciliadas incluyendo las neurosensoriales y participa en el transporte intraflagelar<sup>2,3</sup>. Las mutaciones encontradas en nuestra familia no se encuentran entre las al menos 16 previamente reportadas en pacientes con SBB3. La inteligencia normal, la polidactilia de una sola extremidad y la obesidad que no ha progresado a morbida y que inclusive mostró mejoría en su IMC con ejercicio y restricción calórica, apoyan por el contrario, la existencia de particularidades fenotípicas para el SBB3, previamente propuestas sólo por Young *et al.*<sup>4</sup> Se brindó asesoramiento genético a esta familia sobre el pronóstico de pérdida progresiva de la visión, así como las medidas apropiadas para el manejo de la obesidad y sus complicaciones metabólicas, la importancia de la vigilancia renal, hepática, ortopédica, cardiológica y lo inherente a los aspectos reproductivos.

**Agradecimientos.** Al apoyo del Programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

### Bibliografía

1. Kerr EN, Bhan A, Héon E. 2106. Clin Genet 89: 426-433.
2. Khan SA, Muhammad N, Khan MA, Kamal A, Rehman ZU, *et al.* 2016. Clin Genet 1-13
3. Takada T, Iida K, Sasaki H, Taira M, Kimura H. 2005. Int J Dev Biol 49: 891-894.
4. Young TL, Woods MO, Parfrey PS, Green JS, O'Leary E, *et al.* 1998. Am J Med Genet 78:461-467.

## ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE: ANÁLISIS CLÍNICO-GENÉTICO

Jorge Gutiérrez-González<sup>1</sup>, Leonora Luna-Muñoz<sup>1</sup>, Adolfo Aguayo-Gómez<sup>1</sup>, Sonia Rodríguez-Ramírez<sup>2</sup>,  
Ricardo Correa-Rotter<sup>2</sup>, Osvaldo Mutchinick-Baringoltz<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Genética, <sup>2</sup> Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". [osvaldo@unam.mx](mailto:osvaldo@unam.mx)

**Palabras Clave:** Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante, Análisis Genético

**Introducción.** La Enfermedad Renal Poliquística Autosómica Dominante (ERPAD) es la causa más común de nefropatía monogénica, con una incidencia de 1 en 400-1,000 nacidos vivos en todo el mundo (1). Actualmente se han identificado dos genes causales: *PKD1* (16p13.3) y *PKD2* (4q22.1) responsables del 85-90% y 10-15% de los casos aproximadamente, cuyos productos proteicos tienen estrecha interacción entre sí a nivel de membrana celular. Al tratarse de una enfermedad autosómica dominante la proporción entre sexos no juega un papel determinante. Debido a que esta enfermedad es frecuentemente asintomática solo el ~50% de los casos son diagnosticados (2). Aunque la enfermedad comienza *in-utero*, la aparición de los síntomas toma varias décadas. ERPAD es una de las causas más importantes de la Enfermedad Renal Crónica Terminal (ERCT) después de los 50 años y la primera de causa monogénica. Mutaciones en los genes *PKD1* o *PKD2* se asocia de manera diferencial con la edad de inicio de la ERTC, a los 54 y 74 años, respectivamente. A la fecha no hay tratamiento ideal (3).

**Objetivo.** Analizar los aspectos clínico-genéticos en una muestra de pacientes con ERPAD de la población mestiza mexicana en un centro de referencia.

**Material y Método.** Estudio descriptivo, observacional, y ambilectivo. La información se obtuvo por entrevista directa con el paciente y de los expedientes clínicos del Instituto nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ) durante el periodo 1987 - Julio 2016. Detectando un total de 208 pacientes con 613 familiares afectados. Para el análisis estadístico se realizó la prueba de  $X^2$ , considerando como significancia estadística una  $p < 0.05$ .

**Resultados.** La muestra se obtuvo de un total 148,939 pacientes; 57,383 hombres (38.5%) y 91,556 (61.5%) mujeres. La frecuencia de pacientes con ERPAD fue de 0.14 IC95% 0.12-0.16, siendo similar al agrupar en hombres y mujeres (0.13% y 0.15%) respectivamente. 77 (37.2%) de los pacientes con ERPAD fueron de forma aislada y en los 131 restantes se detectó la presencia de varias manifestaciones clínicas asociadas (Tabla 1). Se estratificó por sexo la presencia de manifestaciones quísticas, observando mayor porcentaje en mujeres (46.3%) comparando con los hombres (18.9%) siendo estadísticamente significativa RM: 0.21, IC95%: 0.13-0.55,  $p=0.0001$  y RM: 0.41, IC95%: 0.22-0.75,  $p=0.003$ .

La edad de diagnóstico del ERPAD fue similar en hombres y mujeres, observando lo mismo en sus familiares y no difiere significativamente. Con respecto al lugar de origen se observó mayor porcentaje de pacientes de la región centro del país (63.8%).

**Tabla 1. Frecuencia de manifestaciones clínicas de pacientes presentes en la muestra de estudio y a nivel mundial**

Manifestación Clínica	INCMNSZ (n=208)	Literatura
Pacientes en TSR	7% $\geq 60$ años	8% $\geq 60$ años
Quistes Hepáticos	63.4%	> 60%
Quistes Pancreáticos	14.1%	7-10%
Aneurismas/EVC	12.2%	8-22%
Prolapso Mitral	0%	25%

**Tabla 2. Proporción de familias con familiares afectados por grado de parentesco.**

Familias	n	%
Caso único	77	37.02
Con familiar de 1er. grado	41	19.71
Con familiar de 2do. grado	8	3.85
Con familiar de 3er. grado	2	0.96
Con familiar de 1er. y 2do. grado	52	25.00
Con familiar de 1er. 2do. y 3er. grado	24	11.54
Con familiar de 1er. y 3er. grado	4	1.92
<b>Total</b>	<b>208</b>	<b>100.00</b>

**Discusión y Conclusiones.** En la muestra estudiada la presencia de manifestaciones clínicas características de ERPAD se presentaron de manera similar a lo ya descrito en la literatura. Se observó que el 43.27% de los pacientes con ERPAD referían familiares afectados con otros grados de parentesco además del primer grado (Tabla 2). Se sugiere realizar estudio molecular en esta muestra para poder determinar una relación genotipo-fenotipo y así tener una mejor idea sobre el pronóstico del paciente; además de poder tamizar a los familiares en riesgo de una manera oportuna.

**Agradecimientos.** Jennifer Martínez, Tomas Barrientos

### **Bibliografía.**

- Song X et al. Hum Mol Genet 2009;18:2328-2343.
- Chebib et al. Am J Kidney Dis. 2015;S0272-6386(15)01216
- Bolignano et al. Cochrane Database Syst Rev.2015;7: CD01

## SÍNDROME DE OLMSTED: SECUENCIACIÓN DE EXOMA PARA EL DIAGNÓSTICO DEFINITIVO DE LAS QUERATODERMIAS PALMOPLANTARES

Luis Vicente Gayosso-Gómez<sup>1</sup>, Heraclio Gutiérrez-Mugica<sup>2</sup>, Víctor Daniel Bárcenas-Figueroa<sup>3</sup>, Jorge Rafael Cazarín-Barrientos<sup>4</sup>, Carmen Alaez-Verson<sup>5</sup>, Karol Carillo-Sánchez<sup>5</sup>, Minerva Mata-Rocha<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Star Médica “Luna Parc”, <sup>2</sup>Hospital Ángeles “Clínica Londres”, <sup>3</sup>Hospital Infantil de Morelia, <sup>4</sup>Hospital General de México, <sup>5</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica  
lvgayossog@live.com, hgutierrezmugica@gmail.com

*Palabras clave: Síndrome de Olmsted, Secuenciación de Exoma, Queratodermias Palmoplantares*

**Introducción:** El Síndrome de Olmsted (OMIM #614594) es una enfermedad congénita rara de la queratinización descrito clásicamente como lesiones hiperqueratóicas, queratodermia periorificial y palmoplantar grave que resulta en la constricción o amputación espontánea de los dedos. (1, 2). El diagnóstico se base en éste cuadro clínico característico sin tener marcados biológicos o patrones histopatológicos específicos que lo corroboren (2). Junto a lo anterior, se han reportado casos en que el cuadro clínico es leve, donde no se encuentran las amputaciones o la queratodermia es leve, haciendo el diagnóstico difícil (3, 4). Por lo anterior, el Síndrome de Olmsted debe ser diferenciado de otras enfermedades caracterizadas por queratodermia palmoplantar. Actualmente, se han descrito ~50 casos en la literatura, en los cuales se han descrito familias con un patrón de herencia dominante y recesivo por mutaciones en el gen TRPV3 y un patrón de herencia ligado al X por mutaciones en el gen MBTPS2 (3, 5).

El objetivo de éste trabajo es resaltar la importancia del uso de tecnologías como la secuenciación del exoma en el diagnóstico de enfermedades raras con heterogeneidad genética y fenotípica.

**Material:** Se describe el caso clínico de una familia con 3 miembros afectados. Paciente 1, masculino de 2 años de edad acude con diagnóstico paquioniquia congénita. Nacimiento a las 39 semanas de gestación con peso de 2200 gr y talla de 41 cm. Desarrollo psicomotor adecuado. Se observó pelo rubio, escaso, corto y ralo; placas de hiperqueratosis en plantas y dedos de los pies. Paciente 2, femenina de 39 años, madre del probando, con diagnóstico previo de epidermólisis bulosa simple, se observó pelo escaso e hiperqueratosis en los talones de ambos pies. Paciente 3, femenina 5 años, hermana del probando, referida con pelo escaso y delgado, se observó alteraciones del esmalte dental, hiperqueratosis plantar leve y onicodistrofia.

**Métodos:** Ante éste cuadro clínico variable entre cada familiar, pero caracterizado por la presencia de queratodermia palmoplantar se propone realizar, a los 3

miembros de la familia, secuenciación masiva de los exones y regiones de empalme dirigido a genes con un fenotipo similar (queratodermia) y herencia autosómica dominante: *GJB2*, *GJB6*, *LOR*, *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT6C*, *KRT16*, *KRT17*, *TRPV3* y *AAGAB*.

**Resultados:** Al analizar estos genes se encontró solo una variante patogénica en el gen *TRPV3*, c.2076G>T que origina un cambio en la proteína, p.Trp692Cys. Mutaciones en éste gen se han asociado solo al Síndrome de Olmsted. Éste mismo cambio de aminoácido fue reportado previamente en un paciente diagnosticado con Síndrome de Olmsted, pero con un cuadro clínico grave. Con esto se confirma un diagnóstico específico dentro de un grupo amplio de enfermedades como son las queratodermias palmoplantares.

**Conclusiones:** La secuenciación del exoma es imprescindible en el diagnóstico de enfermedades raras, donde solo con el cuadro clínico es imposible llegar a un diagnóstico específico y secuenciar un solo gen sería ineficaz, debido a la variabilidad clínica de la enfermedad y su similitud con otras enfermedades, en este caso por la similitud del caso con el grupo de enfermedades con queratodermia palmoplantar. Esto da paso a un mejor asesoramiento genético y manejo.

**Bibliografía:** 1. Danso-Abeam D, Zhang J, Dooley J, Staats KA, Van Eyck L, Van Brussel T, et al. Olmsted syndrome: exploration of the immunological phenotype. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2013;8(1):1-8.

2. Lin Z, Chen Q, Lee M, Cao X, Zhang J, Ma D, et al. Exome Sequencing Reveals Mutations in TRPV3 as a Cause of Olmsted Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*. 2012;90(3):558-64.

3. Duchatelet S, Hovnanian A. Olmsted syndrome: clinical, molecular and therapeutic aspects. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2015;10(1):1-10.

4. Nofal A, Assaf M, Nassar A, Nofal E, Shehab M, El-Kabany M. Nonmutilating palmoplantar and periorificial kertoderma: a variant of Olmsted syndrome or a distinct entity? *International Journal of Dermatology*. 2010;49(6):658-65.

5. Duchatelet S, Pruvost S, de Veer S, et al. A new trpv3 missense mutation in a patient with olmsted syndrome and erythromelalgia. *JAMA Dermatology*. 2014;150(3):303-6.



## Sesión 2: FARMACOGENÉTICA Y TRATAMIENTO; GENÉTICA Y CÁNCER

Salón 301d

Jueves 10 de noviembre de 2016 de 10:40 a 11:55 h

**Coordinadores:** Dra. María Guadalupe García Escalante, Dr. Ángel Lugo Trampe

CLAVE	HORA	AUTORES	TÍTULO
FT O-1	10:40– 10:55	<b>Reséndiz Galván Juan Eduardo</b> , Medellín Garibay Susanna Edith, Milán Segovia Rosa del Carmen, Niño Moreno Perla del Carmen, Isordia Segovia Javier, Romano Moreno Silvia	ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO Y FARMACOGENÉTICO DE TACROLIMUS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL
FT O-2	10:55– 11:10	<b>Yescas Gómez Petra</b> , Zúñiga Santamaría Tirso, López López Marisol, Fricke Galindo Ingrid, Martínez Cuevas Frida, Damián García Evelyn, Ortega Vázquez Alberto	IMPACTO DE LAS VARIANTES DE <i>APOE</i> EN LA RESPUESTA A FÁRMACOS INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
GC O-1	11:10 11:25	<b>Cervantes Díaz María Teresa de Jesús</b> , Muñoz Granados Agni Jaim, Velázquez Velázquez Cindy Karina, Olguín Cruces Víctor, Ramírez Torres Nicolás, Gutiérrez Osorio Verónica, Salamanca Gómez Fabio, Piña Sánchez Patricia, López Muñoz Eunice.	EXPRESIÓN PROTEICA DE BIK, GRP78 Y BECN1 COMO MARCADORES DE PRONÓSTICO EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO
GC O-2	11:25– 11:40	<b>Monsivais Ovalle Daniela Estefanía</b> , Camarillo Cárdenas Karen Paola, Villarreal Vela Mónica Patricia, Gutiérrez Orozco Gabriela, Pérez Maya Antonio Alí, González Guerrero Juan Francisco, Barrera Saldaña Hugo Alberto, Garza Rodríguez María de Lourdes	ESTUDIO DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES <i>MMP7</i> , <i>TOX3</i> , <i>ADIPOQ</i> Y <i>LEPR</i> ASOCIADOS A RIESGO DE CÁNCER DE MAMA
GC O-3	11:40– 11:55	<b>Gutierrez Uribe Janet</b> , Serna Guerrero Delia, Serna Saldívar Sergio, Santos García Arturo, Ríos Ibarra Clara Patricia	INHIBICIÓN DE LOS BIOMARCADORES ONCOLÓGICOS miR31 y miR92a EN CÉLULAS DE CÁNCER DE COLON EXPUESTAS A KAEMPFEROL AISLADO DE FRIJOL NEGRO

## ANÁLISIS FARMACOCINÉTICO Y FARMACOGENÉTICO DE TACROLIMUS EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL

Juan Eduardo Reséndiz-Galván<sup>1</sup>, Susanna Edith Medellín-Garibay<sup>1</sup>, Rosa del Carmen Milán-Segovia<sup>1</sup>, Perla del Carmen Niño-Moreno<sup>1</sup>, Javier Isordia-Segovia<sup>2</sup>, Silvia Romano-Moreno<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí.

<sup>2</sup>Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”, San Luis Potosí, México.

Responsable: [juaneduardoresendizgalvan@gmail.com](mailto:juaneduardoresendizgalvan@gmail.com); Asesor principal: [srm.28@hotmail.com](mailto:srm.28@hotmail.com)

*Palabras clave: Farmacocinética, Farmacogenética, Tacrolimu*

**Introducción.** El tacrolimus (TAC) es un inhibidor de la calcineurina empleado en trasplante renal (TXRX), su margen terapéutico comprende un ámbito de concentraciones mínimas de 5 a 15 ng/mL. La identificación de polimorfismos de *CYP3A* y la determinación de los parámetros farmacocinéticos es fundamental para la prevención de rechazo agudo, infecciones, nefrotoxicidad y disfunción del injerto a largo plazo (1-3).

El objetivo del estudio fue caracterizar el comportamiento farmacocinético del tacrolimus en pacientes con TXRX y desarrollar un modelo farmacocinético poblacional de TAC.

**Materiales y métodos.** Para el desarrollo del modelo farmacocinético poblacional se incluyeron 52 pacientes con TXRX. A partir de muestras de mucosa oral se obtuvo ADN con el kit comercial Wizard® Genomic DNA Purification Kit. PROMEGA. Se analizaron los polimorfismos *CYP3A4\*22* (522-191 C>T) rs35599367, *CYP3A5\*3* (6986 A>G) rs776746 y *ABCB1\*T* (3435 T>C) rs1045642 mediante qPCR y el uso de sondas TaqMan. La genotipificación se realizó en un control de 150 voluntarios sanos y en los pacientes incluidos en el estudio. Se desarrolló un modelo farmacocinético empleando el programa NONMEM (4), aplicando las subrutinas ADVAN2 TRANS2, para un modelo monocompartmental. Se analizó la influencia de covariables bioquímico-clínicas, genéticas, antropométricas y de comedición. El modelo final se validó de forma interna mediante la técnica de Bootstrap y de forma externa en un grupo adicional de 13 pacientes. Se realizaron simulaciones para establecer regímenes de dosificación de TAC con base al modelo final.

**Resultados.** La distribución de los SNP se representa en la Tabla 1. El genotipo *CYP3A5* influye sobre la farmacocinética del TAC, aquellos pacientes portadores del alelo silvestre en homocigosis tendrán un mayor aclaramiento con respecto a los genotipos heterocigoto y homocigoto polimórfico (Tabla 2); la marca de TAC

administrada a cada paciente influye sobre la biodisponibilidad del fármaco, por lo tanto, la dosis adecuada estará determinada por el *CYP3A5* y la marca del genérico. Se propusieron dosis de TAC necesarias para alcanzar el rango terapéutico en base al modelo farmacocinético poblacional obtenido (Fig. 1).

**Tabla 1. Frecuencias alélicas y genotípicas de los SNP *CYP3A4\*22*, *CYP3A5\*3* y *ABCB1\*T* en 150 voluntarios sanos.**

Genotipo	<i>CYP3A4*22</i> (n, %)	<i>CYP3A5*3</i> (n, %)	<i>ABCB1*T</i> (n, %)
Homocigoto silvestre	139, 92.7	8, 5.3	33, 22
Heterocigoto	11, 7.3	45, 30	68, 45.3
Homocigoto polimórfico	0, 0	97, 64.7	49, 32.7

**Tabla 2. Influencia del *CYP3A5\*3* sobre el aclaramiento del tacrolimus en pacientes con trasplante renal.**

Genotipo <i>CYP3A5</i>	Aclaramiento de TAC (L/h)
Homocigoto silvestre	30.75
Heterocigoto	21.23
Homocigoto polimórfico	14.06

$$CL = \theta_{CYP3A5} * \exp^{(n)}$$

$$F = \theta_{Genérico}$$

**Fig. 1. Modelo farmacocinético poblacional de tacrolimus obtenido.**

**Conclusiones.** La aplicación en la práctica clínica de este modelo farmacocinético poblacional de TAC presentará una mejor capacidad predictiva en nuestra población que los parámetros descritos en la literatura.

**Agradecimientos.** Fondos FOMIX y FAI-UASLP.

### Bibliografía.

1. Fredj BN, et al. (2013) *Transplant Immunology*, 28: 198–202.
2. Larriba J, et al. (2010) *Transplantation Proceedings*, 42: 257–259.
3. Elens L, et al. (2011) *Clinical Chemistry*, 57: 1574–1583.
4. Sheiner L, Beal S. (1981) *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. 9: 503-512.

# IMPACTO DE LAS VARIANTES DE *APOE* EN LA RESPUESTA A FÁRMACOS INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Petra Yescas Gómez<sup>1</sup>, Tirso Zúñiga Santamaría<sup>1,2,3</sup>, Marisol López López<sup>3</sup>, Ingrid Fricke Galindo<sup>4</sup>, Frida Martínez Cuevas<sup>1</sup>, Evelyn Damián García<sup>1</sup>, Alberto Ortega Vázquez<sup>3</sup>. tirzozzu@hotmail.com

<sup>1</sup>Depto. de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”; <sup>2</sup>Maestría en Ciencias Farmacéuticas, Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) Unidad Xochimilco; <sup>3</sup>Depto. de Sistemas Biológicos, UAM Unidad Xochimilco; <sup>4</sup>Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM Xochimilco, México, D.F.

Palabras clave: *APOE*, farmacogenética, enfermedad de Alzheimer.

**Introducción.** Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (ICE) (donepezilo, galantamina y rivastigmina) son el tratamiento de primera elección en la enfermedad de Alzheimer (EA), no obstante, existe una variabilidad interindividual en la respuesta a estos fármacos, con una tasa calculada de 27.8%<sup>1</sup>.

Estudios farmacogenéticos han reportado la asociación de alelos de *APOE*, *ABCBI*, *CYP2D6*, *CHAT*, *ACHE* y *BCHE*, entre otros, con la variabilidad en la respuesta a ICE<sup>2,3</sup>; sin embargo, no hay reportes en pacientes mestizos mexicanos, los cuales presentan un acervo genético característico.

El objetivo de este trabajo fue estudiar el impacto de alelos de *APOE* en la respuesta a fármacos ICE en pacientes mestizos mexicanos con EA.

**Sujetos y métodos.** Cumpliendo con los requerimientos éticos y previa firma de la carta de consentimiento informado se estudiaron 36 pacientes con EA (27 tratados con donepezilo, y 9 con galantamina, edad promedio 61 años, 56% mujeres).

Se consideraron respondedores aquellos pacientes que presentaron mejora en la puntuación de pruebas neuropsicológicas (MMSE, FVS, FVF, Clock, Katz, GDS y Lawton-Brody) después de al menos 6 meses de iniciado el tratamiento. Asimismo, los pacientes fueron clasificados sobre si habían presentado alguna reacción adversa a los medicamentos (RAMs).

Los genotipos de *APOE* se determinaron por PCR-RFLP. Para el análisis estadístico se utilizó prueba exacta de Fisher.

**Resultados.** De los 36 pacientes, 56% fueron considerados no respondedores y 14% reportaron RAMs (náusea, vómito, diarrea, cefalea).

Se encontró una mayor frecuencia del alelo *APOE*  $\epsilon$ 3 en los pacientes que no presentaron RAMs al tratamiento con donepezilo o galantamina ( $p=0.0172$ ,  $OR=0.08$ ,  $IC\ 95\%=0.01-0.55$ ).

El alelo *APOE*  $\epsilon$ 4 sólo se encontró en pacientes no respondedores al tratamiento farmacológico, sin embargo, no se encontró diferencia significativa ( $p=0.0614$ ).

**Conclusiones.** El gen *APOE* puede ser un potencial biomarcador farmacogenético para predecir reacciones adversas a fármacos ICE y así contribuir a un uso más seguro de la terapéutica de EA.

**Agradecimientos.** Estancia posdoctoral CONACYT “Estudio farmacogenético en pacientes mexicanos con enfermedad de Alzheimer”.

## Bibliografía.

1. Miranda LF, Gomez KB, Silveira JN et al. 2015. J Alzheimer Dis 45(2): 609–20.
2. Braga IL, Silva PN, Furuya TK, et al. 2015. Am J Alzheimers Dis Other Demen 30(2):139-44.
3. Patterson CE, Todd SA, Passmore AP. 2011. Pharmacogenomics J. 11(6):444-50.

## EXPRESIÓN PROTEICA DE BIK, GRP78 Y BECN1 COMO MARCADORES DE PRONÓSTICO EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA LOCALMENTE AVANZADO

Cervantes-Díaz MT<sup>1</sup>, Muñoz-Granados AJ<sup>2</sup>, Velázquez-Velázquez C<sup>3</sup>, Olguín-Cruces V<sup>4</sup>, Ramírez-Torres N<sup>2</sup>, Gutiérrez-Osorio V<sup>5</sup>, Salamanca-Gómez F<sup>6</sup>, Piña-Sánchez P<sup>3</sup>, López-Muñoz E<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, Coordinación de Investigación en Salud, IMSS; <sup>2</sup>Servicio de Ginecología Oncología, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3, CMN La Raza, IMSS; <sup>3</sup>Laboratorio de Oncología Molecular, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS; <sup>4</sup>Servicio de Patología, UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, IMSS; <sup>5</sup>Servicio de Patología, Hospital de Gineco Obstetricia No. 3 CMN La Raza, IMSS; <sup>6</sup>Coordinación de Investigación en Salud, IMSS.

Correo del responsable del trabajo: [mariterecd@gmail.com](mailto:mariterecd@gmail.com); correo del asesor principal: [astridkaryme2001@yahoo.com.mx](mailto:astridkaryme2001@yahoo.com.mx)

*Palabras clave: cáncer de mama, pronóstico, proteómica*

**Introducción.** El cáncer de mama es un problema de salud pública global por el aumento en su incidencia y tasas de mortalidad. La sobreexpresión de GRP78 se ha asociado con resistencia a quimioterápicos y menor periodo libre de enfermedad. La baja expresión de BECN1 a nivel de mRNA se ha asociado con mal pronóstico. Recientemente, la sobreexpresión de BIK se asoció con menor periodo libre de enfermedad y menor supervivencia global.

El objetivo del estudio fue evaluar la asociación de la expresión proteica de BIK, GRP78 y BECN1 con respuesta clínica, patológica y supervivencia a 3 años en mujeres con cáncer de mama localmente avanzado.

**Material.** Se incluyeron 109 biopsias de tejido mamario embebidas en parafina, obtenidas previo a recibir tratamiento, de mujeres con cáncer de mama localmente avanzado. Se utilizaron anticuerpos Ventana Breast Markers (Roche) para ER $\alpha$ , PR y HER2; para ER $\beta$ , BIK, GRP78 y BECN1, anticuerpos específicos Abcam.

**Métodos.** Estudio observacional, analítico, retrospectivo. Se contruyeron microarreglos de tejido con biopsias de tejido tumoral embebido en parafina. Se realizaron inmunohistoquímicas automatizadas para ER $\alpha$ , PR, HER2, ER $\beta$ , BIK, GRP78 y BECN1. ER $\alpha$ , PR y HER2 se evaluaron de acuerdo a la ASCO; las otras proteínas se evaluaron por intensidad de la tinción (1, débil; 2, moderada; 3, intensa) y porcentaje de células teñidas (1, 0 a <10%; 2, 10 a <50%; 3, 50-100%). La evaluación total fue positiva cuando ambas puntuaciones fueron  $\geq 2$ . La asociación entre BIK, GRP78, BECN1 y respuesta clínica, respuesta patológica y supervivencia a 3 años fueron evaluados mediante análisis de Kaplan-Meier.

**Resultados.** El promedio de edad en las pacientes fue de 57.3  $\pm$  13.1 años. Recibieron QT neoadyuvante 63/109 pacientes (57.7%). Se observó respuesta patológica parcial en 61.2% y completa en 19.3%. HER2 se encontró positivo en 14 (15.5%) tumores, ER $\alpha$  en 63.3% y PR en 48.3%. ER $\beta$  nuclear fue positivo en 44.2% de las muestras y ER $\beta$  citoplásmico en 67.4%. BIK se expresó en 80.8% de las muestras, GRP78 en 76.7% y BECN1 en 60.7%. La supervivencia global a 3 años fue del 69.7%. La tinción intensa de BECN1 se asoció con peor supervivencia ( $p=0.020$ ). Tuvieron menor respuesta clínica quienes expresaban BIK ( $p=0.029$ ) y tinción de ER $\beta$  citoplásmico  $\geq 50\%$  de células ( $p=0.018$ ). La tinción intensa de BECN1 se asoció con recidiva local y sistémica ( $p=0.006$  y  $p=0.044$ , respectivamente); la expresión de GRP78 se asoció con recidiva local ( $p=0.024$ ). La ausencia de expresión de BIK se asoció con mayor respuesta patológica ( $p=0.005$ ).

**Conclusiones:** En mujeres con cáncer de mama localmente avanzado, la expresión de BECN1 se asoció con una peor supervivencia global. La expresión de BIK y ER $\beta$  citoplásmico se asoció a menor respuesta clínica; mientras que las pacientes que no expresaron BIK tuvieron mayor respuesta patológica.

### Bibliografía

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics, 2016. CA Cancer J Clin. 2016;66(1):7–30.
2. Lee E, Nichols P, Groshen S, Spicer D, Lee AS. GRP78 as potential predictor for breast cancer response to adjuvant taxane therapy. Int J Cancer. 2011;128(3):726–31.
3. John S, Nayvelt I, Hsu HC. Regulation of estrogenic effects by beclin 1 in breast cancer cells. Cancer Res 2008; 68(19):7855-7863.
4. Pandya V, Glubrecht D, Vos L, Hanson J, Mackey J, Hugh J, et al. The pro-apoptotic paradox: the BH3-only protein Bcl-2 interacting killer (Bik) is prognostic for unfavorable outcomes in breast cancer. Oncotarget [Internet]. 2016 [16 mayo 2016]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27120789>.

## ESTUDIO DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES *MMP7*, *TOX3*, *ADIPOQ* Y *LEPR* ASOCIADOS A RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Monsivasis Ovalle Daniela Estefanía, Camarillo Cárdenas Karen Paola, Villarreal Vela Mónica Patricia, Gutiérrez Orozco Gabriela, Pérez Maya Antonio Alí, González Guerrero Juan Francisco, Barrera Saldaña Hugo Alberto, Garza Rodríguez María de Lourdes, Universidad Autónoma de Nuevo León,

[karencamarillo01@gmail.com](mailto:karencamarillo01@gmail.com), [monicavv2@gmail.com](mailto:monicavv2@gmail.com),  
[lulugarza87@gmail.com](mailto:lulugarza87@gmail.com) <mailto:lulugarza87@gmail.com>

*Palabras clave: biomarcadores, cáncer de mama, polimorfismos*

**Introducción.** Actualmente se ha establecido que la predisposición heredada al cáncer de mama (CM) involucra genes de susceptibilidad de alta, moderada y baja penetrancia. Estos últimos, han sido de gran interés dada su utilidad diagnóstica en diversas poblaciones y etnias, a pesar, de que confieren un bajo riesgo para el desarrollo de CM, ya que estos genes son muy frecuentes en la población y podrían explicar el 22 % de los casos de CM (1). Se han identificado diferentes polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) asociados a CM, como el rs1943779 (*MMP7*) implicado a metástasis (2), el rs3803662 (*TOX3*) (3), el rs1501299 (*ADIPOQ*) y rs1137100 (*LEPR*) relacionados con obesidad, en mujeres europeas y afroamericanas (4, 5), sin embargo, la contribución de estas variantes en población mexicana es desconocida.

El objetivo del presente estudio, fue evaluar mediante un diseño de casos-controles, la asociación de los SNPs rs1943779 (*MMP7*), rs3803662 (*TOX3*), rs1501299 (*ADIPOQ*) y rs1137100 (*LEPR*) con riesgo de CM en mujeres mexicanas.

**Material.** Enzimas de digestión HpyCH4IV 5 U/ $\mu$ L y Bpu 10I 5 U/ $\mu$ L (New England Biolabs). Sondas Taqman Genotyping Assays 1 X (C\_7497299\_10 y C\_518168\_20, Thermo Fisher Scientific).

**Métodos.** La población la conformaron 974 muestras de ADN de mujeres con expediente completo, pertenecientes a un Biobanco. Los SNP's que fueron incluidos en este estudio fueron de cuatro genes: *MMP7* (rs1943779), *TOX3* (rs3803662), *ADIPOQ* (rs1501299) y *LEPR* (rs1137100). Se genotificaron 543 casos (con CM) y 431 controles (sin CM) para cada SNP. El genotipado del rs1943779 y rs3803662 se llevó a cabo mediante la técnica de RFLPs, mientras que para los SNPs rs1501299 y rs1137100 se realizó PCR-tiempo real mediante la metodología TaqMan® Pre-Designed SNP Genotyping Assays. Se utilizó el programa MAXLIK para determinar las

frecuencias génicas y el equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) de cada polimorfismo y el programa EPISOD para la estimación del riesgo relativo (Odds ratio OR) para cada polimorfismo.

**Resultados.** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los casos y controles en el polimorfismo rs1501299 y el rs3803662. El SNP rs1501299 reportó que el genotipo heterocigoto (T/G) aumenta en 1.57 veces el riesgo de CM (OR=1.57, 95% IC: 1.20; 2.06); y 1.68 veces más riesgo de CM para los portadores homocigotos del alelo G (G/G). Para el rs3803662 se identificó un efecto protector para CM. El genotipo (A/G) disminuye el riesgo de padecer CM (OR=0.80, 95% IC: 0.52; 1.24) y se disminuye aún más el riesgo para los portadores homocigotos del alelo G (G/G) (OR: 0.47, 95% IC: 0.29; 0.78). No se encontró asociación de los genotipos del rs1943799 y rs1137100 con CM ( $p=0.521$  y  $p=0.175$ ) y además se encontró que ambos polimorfismos están en desequilibrio de Hardy-Weinberg.

**Conclusiones.** El SNP rs1501299 y el rs3803662 pueden ser considerados como biomarcadores de CM. Estos resultados podrían ayudar a diagnosticar oportunamente factores de riesgo genéticos de CM en mujeres mexicanas para su prevención.

**Agradecimientos.** A las mujeres que decidieron donar sus datos y muestras de sangre para realizar este estudio. A todos los investigadores que formaron parte de este estudio y la Unidad de Biotecnología Médica, de la Facultad de Medicina, U.A.N.L.

### Bibliografía.

1. Nathanson KL, Weber BL. 2001. Human molecular genetics 10(7):715-720.
2. Tapper W, Hammond V, Gerty S, Ennis S, Simmonds P, et al. 2008. Breast Cancer Research 10(6):1-10.
3. Ruiz-Narváez EA, Rosenberg L, Cozier YC, Cupples LA, Adams-Campbell LL, Palmer JR. 2010. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 19 (5):1320-1327.
4. Kaklamani VG, Hoffmann TJ, Thornton TA, Hayes G, Chlebowski R, Van Horn L, et al. 2013. Breast cancer research and treatment 139(2):461-468.
5. Liu C, Liu L. 2011. Tumor biology 32(6):1233-1240.

## INHIBICIÓN DE LOS BIOMARCADORES ONCOLÓGICOS miR31 y miR92a EN CÉLULAS DE CÁNCER DE COLON EXPUESTAS A KAEMPFEROL AISLADO DE FRIJOL NEGRO

Gutierrez-Urbe Janet, Serna-Guerrero Delia, Serna-Saldívar Sergio, Santos-García Arturo, Ríos-Ibarra Clara Patricia ([clara\\_rios\\_ibarra@yahoo.com.mx](mailto:clara_rios_ibarra@yahoo.com.mx)). Centro de Investigación y Desarrollo de Proteínas (CIDPRO) del Tecnológico de Monterrey, campus Monterrey. Departamento de Bioingenierías del Tecnológico de Monterrey, Campus Guadalajara.

**Palabras clave:** *microRNAs, cáncer de colon, kaempferol de frijol negro, terapia anti-tumoral en células RKO.*

**Introducción.** A nivel internacional, el cáncer de colon representa la segunda causa de tumores malignos; en nuestro país, el cáncer de colon también constituye un problema de salud pública importante, ya que de acuerdo al último reporte del INEGI, aproximadamente el ~3.2% de las defunciones registradas en México, están asociadas a esta patología.

Los miRNAs son pequeñas moléculas de 19-23 nucleótidos de RNA que actúan como reguladores de la expresión de proteínas en células eucariotas, mediante la detención de la traducción y de la degradación de los RNA mensajeros además de ser controladores potentes de la diferenciación y el desarrollo, y su desregulación se ha relacionado con muchas enfermedades, se estima que más del 60% de los genes humanos son regulados por los microRNAs (miRNAs). Se han reportado en el genoma humano más de 600 miRNAs maduros hasta la fecha; sin embargo, la predicción computacional estima que esto podría aumentar a más de 1,000. Los miRNAs son codificados en ambas regiones, intrónicas e intergénicas del genoma; son RNAs no codificantes que se unen a sitios parcialmente complementarios, principalmente en la región 3'UTR; los miRNAs son transcritos por la RNA polimerasa II y posteriormente procesados por Drosha, DGCR8 y Dicer, los cuales se incorporan al complejo de silenciamiento génico.

Por otra parte, nuestro grupo de investigación demostró previamente un descenso en la proliferación *in vitro* de células MCF-7 (mama), Caco-2 (colon) y HepG2 (hígado) a partir de un extracto de frijol negro (**PATENTE EP2311476 (A2)-2011-04-20**); con base a lo anterior, decidimos evaluar el efecto inhibitorio del Kaempferol (flavonoide) aislado y purificado de frijol negro sobre los niveles de expresión de miR31 y miR92a cuya actividad es oncológica.

**Objetivo.** Evaluar el efecto inhibitorio del Kaempferol aislado de frijol negro sobre los biomarcadores oncológicos miR31 y miR92a.

**Métodos.** Post-tratamiento con 1 uM de kaempferol aislado de frijol negro en células RKO de cáncer de colon, se evaluó mediante PCR en tiempo real el nivel de expresión de miR-31 y miR-92a, utilizando sondas TaqMan; se utilizó la cuantificación de mir191 como constitutiva; adicionalmente se cuantificaron mediante el uso de SybrGreen, dos oncogenes (KRAS y c-MYC) y dos supresores de tumor (AMPK y APC); los resultados fueron analizados mediante ANOVA de una vía, siendo estadísticamente significativa la diferencia con un valor de  $p < 0.05$ .

**Resultados.** Los niveles de expresión de mir31 y mir92a fueron cuantificados mediante PCR en tiempo real y normalizados con mir191, fueron estadísticamente sub-expresados 72 hr post-tratamiento con el kaempferol aislado de frijol negro: miR31 (~54%,  $p = 7.6 \times 10^{-5}$ ) y miR92a (~64%,  $p < 0.005$ ); para los oncogenes KRAS (~76%,  $p < 0.001$ ) y c-MYC (~65%,  $p < 0.001$ ); para los supresores de tumor, se observó una sobre-expresión, la cual reportamos en número de veces, AMPK (~4.85,  $p = 0.005$ ) y APC (~2.71,  $p = 0.066$ ).

**Conclusión.** Nuestros resultados muestran el efecto inhibitorio del Kaempferol (flavonoide) aislado de frijol negro, sobre los biomarcadores oncológicos: mir31 y mir92a; basados en nuestros resultados, podría plantearse una nueva estrategia terapéutica y/o profiláctica para combatir cáncer de colon.

### Bibliografía

1. Batra, P., & Sharma, A. K. (2013). Anti-cancer potential of flavonoids: recent trends and future perspectives. *3 Biotech*, 3(6), 439–459.
2. Chahar, M. K., Sharma, N., Dobhal, M. P., & Joshi, Y. C. (2011). Flavonoids: A versatile source of anticancer drugs. *Pharmacognosy Reviews*, 5(9), 1–12.
3. Drusco et. al. (2012). MicroRNA Profiles Discriminate among Colon Cancer Metastasis. *PLOS One*.



# Sesión 3: TOXICOLOGÍA GENÉTICA; CITOGENÉTICA

Salón A 301

Jueves 10 de noviembre de 2016 de 10:40 a 11:55 h

**Coordinadores:** Q.F.B. Renata Rivera Juárez, Dra. Mabel Cerrillo Hinojosa

CLAVE	HORA	AUTORES	TÍTULO
TG O-1	10:40– 10:55	<b>Mendoza Lopez Ana Laura</b> , Morales Velázquez Gabriela, Ortiz García Yveth Marlene, Guerrero Velázquez Celia, Gómez Mireles Carlos, Martínez Rodríguez Vianeth, Villalvazo Velasco Carlos, Sánchez de la Rosa Susana, Morones Lucia Lilia, Zamora Perez Ana Lourdes	DISMINUCIÓN DEL DAÑO NUCLEAR Y OXIDATIVO AL ADN EN PACIENTES CON PERIODONTITIS DESPUÉS DE LA INGESTA DE ÁCIDO FÓLICO
TG O-2	10:55– 11:10	<b>Morales Velazquez Gabriela</b> , Zamora Perez Ana Lourdes, Lazalde Ramos Blanca Patricia, Araujo Espino Diana Isela, Gómez Meda Belinda Claudia, Zúñiga González Guillermo, Ortiz García Yveth Marlene, Reyes Estrada Claudia Araceli, Gutiérrez Hernández Rosalinda	DETERMINACIÓN DE LA GENOTOXICIDAD Y CITOTOXICIDAD DEL EXTRACTO ACUOSO DE <i>Jatropha dioica</i> POR MEDIO DEL ENSAYO DE MICRONÚCLEOS EN SANGRE PERIFÉRICA DE RATÓN
CG O-1	11:10 11:25	<b>Hinojosa Amaya Ana Beatriz</b> , Campos Acevedo Luis Daniel, Gómez Puente Viviana M., García Castañeda Gloria Beatriz, Lugo Trampe José, Martínez de Villarreal Laura Elia	FAMILIA PORTADORA DE TRANSLOCACIÓN 8;12 CON AFECTACIÓN DE DOS INDIVIDUOS EN TERCERA GENERACIÓN.
CG O-2	11:25– 11:40	<b>Avila Flores Silvia Margarita</b> , Esmer María del Carmen, Gallegos Mayra Celina, Fernández Toral Joaquín, Castrillo Diez José Luis	PATRONES DE VARIANTES DE NUMERO DE COPIA IDENTIFICADOS MEDIANTE MICROARREGLOS DE CGH DE ALTA RESOLUCIÓN EN SEIS PACIENTES CON ALTERACIONES ESTRUCTURALES CROMOSOMICAS
CG O-3	11:40– 11:55	<b>Martinez Martinez Miguel Angel</b> , Sánchez Silvia, Frías Sara	BÚSQUEDA DE MOSAICISMO DE BAJA PROPORCIÓN EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN MEDIANTE HIBRIDACIÓN IN SITU CON FLUORESCENCIA (FISH) EN CÉLULAS EN INTERFASE

## DISMINUCIÓN DEL DAÑO NUCLEAR Y OXIDATIVO AL ADN EN PACIENTES CON PERIODONTITIS DESPUÉS DE LA INGESTA DE ÁCIDO FÓLICO

Ana Laura Mendoza López, Gabriela Morales Velázquez, Yveth Marlene Ortiz García, Celia Guerrero Velázquez, Carlos Gómez Mireles, Vianeth Martínez Rodríguez, Carlos Villalvazo Velasco, Susana Sánchez de la Rosa, Lilia Morones Lucia, Ana Lourdes Zamora Perez. [anazamora@gmail.com](mailto:anazamora@gmail.com)

Instituto de Investigación en Odontología, Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales, U de G. Clínica de la Especialidad en Periodoncia, Departamento de Clínicas Odontológicas Integrales, U de G.

*Palabras Claves; Periodontitis, micronúcleos, 8-OHdG.*

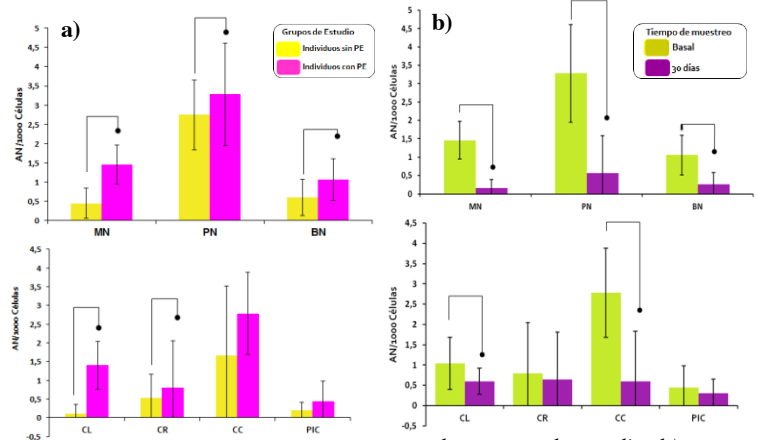
**Introducción.** La periodontitis (PE) es una enfermedad inflamatoria que afecta a los tejidos que soportan los dientes (1), cursa con incremento en la producción de estrés oxidativo y radicales libres (RL), lo que puede causar daño al ADN (2). Los antioxidantes como el ácido fólico (AF) pueden actuar como una terapia coadyuvante para reforzar el sistema de defensa antioxidante y prevenir el daño que pueden causar los RL en la PE (3). Por lo que el objetivo del presente trabajo es determinar la modificación del daño nuclear y oxidativo al ADN en pacientes con PE después de la ingesta de AF mediante el ensayo de micronúcleos (MN) y anomalías nucleares (AN) y la cuantificación de 8-hidroxi-2-desoxiguanosina (8-OHdG).

**Material.** Para el desarrollo de este trabajo se fue necesario el uso de fosfatos  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ , colorante naranja de Acridina, Kit 8-OHdG Cayman Chemical (No. de catálogo 589320), ácido fólico de 5mg, entre otros insumos; así mismo equipo como microscopio de fluorescencia Olympus modelo CX31, lector de ELISA Powean, modelo WHY101.

**Métodos.** Se formaron dos grupos: grupo 1 (n=30) individuos sin PE y grupo 2 (n=35) individuos con PE. Ambos grupos fueron expuestos a 5 mg vía oral de ácido fólico tres veces al día durante 30 días. A todos los participantes se les tomaron muestras de mucosa bucal y de saliva, una al inicio del estudio y la segunda muestra 30 días después. El daño nuclear se determinó por medio del ensayo de micronúcleos (MN) y anomalías nucleares (AN) en células de mucosa bucal. El daño oxidativo se determinó por medio de la cuantificación de niveles de 8-OHdG en saliva por el ensayo de ELISA.

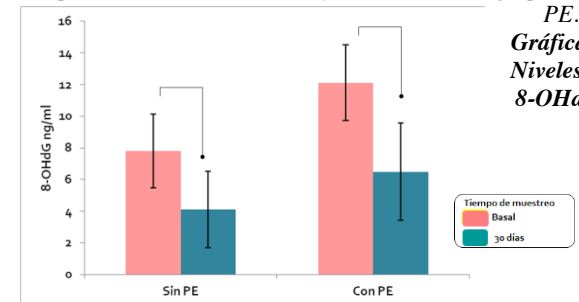
**Resultados.** El grupo con PE presentó incremento significativo ( $p < 0.05$ ) en el número de MN y AN, así como en los niveles de 8-OHdG en la muestra basal comparado con el grupo sin PE. Después de la ingesta de AF, los valores de MN, AN y 8-OHdG disminuyeron de manera estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) al compararlos con los valores basales en ambos grupos.

**Gráfica 1. Valores de MN y AN en células de mucosa bucal en los grupos de estudio. a) Comparación de muestra basal en**



los grupos de estudio; b) Comparación de muestra basal y de 30 días en el grupo con PE.

**Gráfica 2. Niveles de 8-OHdG.**



Diferencias en los valores de 8-OHdG antes y después de la ingesta de ácido fólico en el grupo con y sin PE.

**Conclusión.** El número de MN y AN así como los niveles 8-OHdG disminuyeron significativamente en individuos con PE, al igual que en el grupo sin PE después de la ingesta de AF.

**Agradecimientos.** Agradecemos al Laboratorio Valdecasas S.A., por proporcionarnos el producto para la realización de este trabajo.

### Bibliografía.

1. Canakci CF, Cicek Y, Yildirim A, Sezer U, Canakci V. 2009. Eur J Dent.; 3: 100-106
2. Zamora AL, Ortiz YM, Lazalde BP, Guerrero C, Gómez BC, et al. 2015. J Periodontal Res.; 50: 28-36.
3. Zúñiga GM, Batista CM, Gómez BC, Ramos ML, Zamora AL et al. 2007. Mutat Res; 634: 126-134.



## DETERMINACIÓN DE LA GENOTOXICIDAD Y CITOTOXICIDAD DEL EXTRACTO ACUOSO DE *Jatropha dioica* POR MEDIO DEL ENSAYO DE MICRONÚCLEOS EN SANGRE PERIFÉRICA DE RATÓN

Gabriela Morales Velazquez <sup>a</sup>, Ana Lourdes Zamora Perez <sup>a</sup>, Blanca Patricia Lazalde Ramos <sup>b</sup>, Diana Isela Araujo Espino <sup>b</sup>, Belinda Claudia Gómez Meda <sup>d</sup>, Guillermo Zúñiga González <sup>c</sup>, Yveth Marlene Ortiz García <sup>a</sup>, Claudia Araceli Reyes Estrada <sup>b</sup>, Rosalinda Gutiérrez Hernández <sup>b</sup>. gmoralesv63@gmail.com.

<sup>a</sup> Instituto de Investigación en Odontología, CUCS, U de G; <sup>b</sup> Doctorado en Farmacología Médica y Molecular, Unidad Académica de Medicina Humana, UAZ; <sup>c</sup> Laboratorio de Mutagénesis, CIBO, IMSS; <sup>d</sup> Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica, CUCS, U de G.

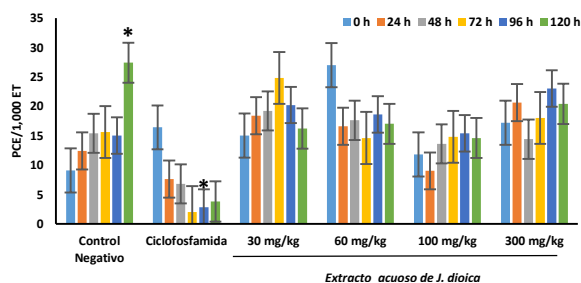
Palabras clave: *Genotoxicidad, Citotoxicidad, Jatropha dioica*

**Introducción:** Las plantas han sido empleadas con propósitos curativos incrementando su uso de forma considerable, estas contienen principios activos, que si bien son responsables de las propiedades terapéuticas, también de intoxicaciones y reacciones adversas si se emplea de forma inadecuada <sup>(1)</sup>. Una de ellas es *Jatropha dioica*, nativa de México; utilizada en medicina tradicional para evitar la caída del cabello, tratamiento de vrices, infección de piel y disminución de la movilidad dental, entre otros <sup>(2)</sup>. La evaluación del riesgo del uso de plantas naturales conlleva a la realización de ensayos toxicológicos incluyendo los de genotoxicidad <sup>(3)</sup>, dentro de los cuales se encuentra el ensayo de micronúcleos (MN) en sangre periférica de ratón, el cual permite evaluar la genotoxicidad y citotoxicidad de un compuesto de manera fácil y con resultados contundentes <sup>(4)</sup>. Por lo que el objetivo del trabajo es determinar la genotoxicidad y citotoxicidad del extracto acuoso de *J.dioica* por medio del ensayo de micronúcleos en sangre periférica de ratón.

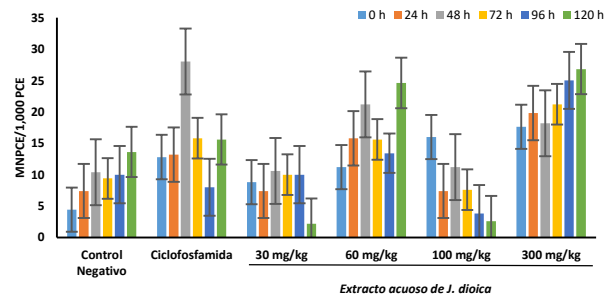
**Material:** Se utilizaron 30 ratones Balb-c, machos de 3 meses de edad; así mismo raíces secas de *J.dioica* como material vegetal para obtener el extracto acuoso.

**Métodos:** Se realizó la administración del extracto acuoso de *J. dioica* en diferentes concentraciones a distintos tiempos, tomando muestra de sangre periférica de ratón en cada tiempo de muestreo, posteriormente se analizaron las muestras de sangre de acuerdo a la técnica del ensayo de micronúcleos <sup>(4)</sup>.

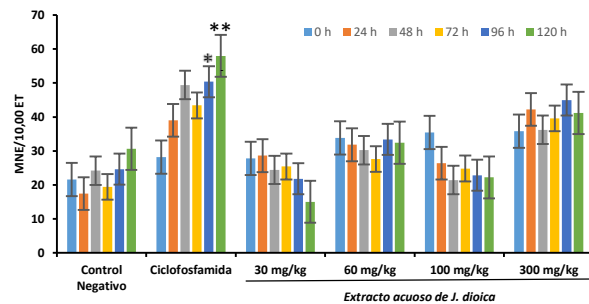
### Resultados:



**Gráfica 1.** Proporción de eritrocitos policromáticos en sangre periférica de ratón en los diferentes grupos de estudios. PCE: eritrocitos policromáticos; TE: eritrocitos totales. \* $p < 0,05$ .



**Figura 2.** Proporción de eritrocitos policromáticos micronucleados en sangre periférica de ratón en los diferentes grupos de estudios. EPCMN: Eritrocitos policromáticos micronucleados; EPC: Eritrocitos policromáticos. \*  $p < 0,05$ .



**Figura 3.** Proporción de eritrocitos micronucleados en sangre periférica de ratón en diferentes grupos de estudios. EMN: Eritrocitos micronucleados; ET: Eritrocitos totales. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,001$ .

**Conclusión:** El extracto acuoso de *J. dioica* a las diferentes dosis no presenta decremento en el número de EPC ni incrementa el número de EPCMN y EMN en sangre periférica de ratón, por lo que no presenta efecto genotóxico ni citotóxico por medio del ensayo de micronúcleos.

**Agradecimientos:** Obtención de financiamiento por el fondo otorgado por la SEP en la convocatoria de integración de Redes Temáticas de la Colaboración Académica 2015.

### Bibliografía:

- Garzón M et al., 1999. *Revi Soc Quím Mex.* 43(2): 75-78.
- Manzanero M et al., 2009. *Polibotánica* (27), 191-228.
- Linde K et al., 2001. *BMC Complement Altern Med.* 1:5.
- Zúñiga G et al. 2003a. *Arch Med Res.* 34: 141-44.

## FAMILIA PORTADORA DE TRANSLOCACIÓN 8;12 CON AFECTACIÓN DE DOS INDIVIDUOS EN TERCERA GENERACIÓN.

Dra. Ana Beatriz Hinojosa Amaya, Dr. Luis Daniel Campos Acevedo, MC Viviana M. Gómez Puente, QCB  
Gloria Beatriz García Castañeda, QFB José Lugo Trampe, Dra. med. Laura Elia Martínez de Villarreal  
Universidad Autónoma de Nuevo León  
Hospital Universitario “José Eleuterio González”  
Departamento de Genética

[ana.hinojosa89@gmail.com](mailto:ana.hinojosa89@gmail.com), [luisdanielc@yahoo.com](mailto:luisdanielc@yahoo.com)

*Palabras clave: translocación hereditaria, síndrome dismórfico, CGH*

**Introducción.** Las translocaciones recíprocas son aberraciones cromosómicas frecuentes en el ser humano. Tienen una prevalencia de una en 600 individuos y una de cada 300 parejas está en riesgo de tener descendencia cromosómicamente desbalanceada.<sup>1</sup> Los casos reportados con rearrreglos entre 8p y 12p se caracterizan principalmente por macrocefalia, retraso en el desarrollo con acentuado retraso en lenguaje, crisis convulsivas, dismorfias craneofaciales y recientemente se ha asociado a obesidad, micropene y criptorquidia. Además se han descrito malformaciones cerebrales (atrofia) y alteraciones neurológicas (hipotonía y crisis convulsivas). En el presente trabajo se describe una familia con una translocación 8;12 hereditaria en la cual se encuentran dos individuos afectados en la tercera generación cuyo cuadro clínico difiere de lo que se ha reportado en la literatura.

### **Presentación de caso.**

**Caso índice.** Femenina de 22 meses de edad, cuyo motivo de consulta es retraso psicomotor. Producto de la cuarta gesta, padres no consanguíneos, sanos. Antecedente de embarazo ectópico materno. Embarazo normoevolutivo y control ultrasonográfico normal. Culmina a las 40 sdg vía parto eutócico. Peso y talla dentro de percentiles para edad gestacional, reflejos primarios presentes. Se da de alta conjunta como niña sana. Al año de edad se detecta retraso psicomotor. Se envía a genética para evaluación por antecedente de hermano con misma afectación. A la EF: Microcefalia (-2.9DS), braquicefalia, implantación de cabello adecuada, frente rectangular, cejas bien pobladas, arqueadas, aperturas palpebrales orientadas hacia arriba, puente recto, ancho, punta nasal ganchuda, filtrum marcado, labio superior en arco de cupido, paladar alto. Pabellones auriculares de implantación baja, displásicos. Cuello cilíndrico, tórax normolíneo, cardiopulmonar íntegro, abdomen blando depresible sin megalias, genitales femeninos Tanner 1, extremidades simétricas.

Se evalúa al hermano mayor de 8 años de edad con retraso psicomotor, producto de segunda gesta. Amenaza de aborto en primer trimestre con tratamiento médico. Culmina a las 38 sdg vía parto eutócico. Se obtiene producto masculino vivo, respira al nacer con peso y talla adecuados para edad gestacional. Hipotonía y pobre succión. Internamiento por hiperbilirrubinemia por 5 días. Inicia su padecimiento a los seis meses cuando madre nota retraso en adquisición de hitos de desarrollo. Al año 10 meses acude consultar con retraso psicomotor y de lenguaje, que es diagnosticado como con hipotonía por kernicterus por neuropediatria. A la EF: Microcefalia (-2.8DS). Braquicéfalo. Implantación adecuada de cabello,

cejas rectas, aperturas palpebrales oblicuas hacia arriba, puente recto, punta ganchuda, alas nasales anchas, filtrum marcado, frenillo corto, incisivos centrales inferiores fusionados. Paladar ojival, úvula central. Pabellones auriculares de implantación baja, displásicos. Manchas hipopigmentadas en abdomen, testículos retráctiles, adecuada fuerza y tono.

El abordaje diagnóstico incluyó: cariotipo, aGCH y FISH en ambos casos. Los pacientes fueron enviados a terapia de rehabilitación y lenguaje.

**Resultados.** Cariotipo en caso índice 46,XX,der(8)t(8;12)(p23;p12) y en hermano 46,XY,der(8)t(8;12)(p23;p12). Con este resultado se solicita microarreglos de CGH y FISH en los cuales se reporta en el caso 1: 46,XY,del(8)(p23).ish del(8)(p23p23)(D8S504-),dup(12)(p12).arr[GRCh37] 8p23.3p23.2(191530\_5038258)x1,12p13.3p12.2(230421\_19505513)x3 mat.\* Con estos resultados se solicita a ambos padres cariotipo GTG para identificación de estado de portador de rearrreglo. Cariotipo materno: 46,XX,t(8;12)(p23;p12) y paterno: 46,XY. Se realizó cariotipo a hermano, abuelos y tíos maternos encontrándose estado de portador en dos tíos y abuelo. Se dio asesoramiento genético a la familia.

**Conclusiones.** Existen poco reportes de rearrreglos heredados entre 8p y 12p como el del presente estudio, en donde se presenta en tres generaciones. A diferencia de lo reportado en la literatura, nuestros pacientes presentan microcefalia y adecuado peso para la edad, lo cual pudiera deberse a diferencias entre los sitios de corte. La presencia de dos individuos afectados en la misma familia sugiere una condición de origen hereditario por lo tanto la importancia de extender el estudio a otros miembros de la familia para ofrecer un adecuado asesoramiento genético.

**Agradecimientos.** Se agradece al personal del laboratorio de citogenética del departamento y de manera especial a la familia de los pacientes por su apoyo en el estudio y seguimiento de los casos.

\*Origen materno de rearrreglo se determinó posterior al estudio de ambos padres.

### **Bibliografía**

- 1.- Ou Z, Stankiewicz P, Xia Z, Breman A, Dawson B, et al. 2011. *Genome Res* 21: 33-46
- 2.- Margari L, Di Cosola M, Buttiglione M, Pansini A, Buonadonna A, et al. 2012. *Am J Med Genet Part A*. 158A:1713-1718
- 3.- Goldlust I, Hermetz K, Catalano L, Barfield R, Cozad R, et al. 2013. *PNAS* vol. 110 no. 37;14990-14994
- 4.- D'Angelo C, Moller M, Alonso L, Koiffmann C. 2015. *Mol Syndromol*;6:63-70

## PATRONES DE VARIANTES DE NUMERO DE COPIA IDENTIFICADOS MEDIANTE MICROARREGLOS DE CGH DE ALTA RESOLUCIÓN EN SEIS PACIENTES CON ALTERACIONES ESTRUCTURALES CROMOSOMICAS

Silvia Margarita Ávila Flores (1), María del Carmen Esmer (2), Mayra Celina Gallegos (3), Joaquín Fernández-Toral (4) y José Luis Castrillo Díez (1)

(1) Laboratorios GENETADI, Bilbao, Bizkaia (España); (2) Hospital Central, San Luis Potosí, SLP (México); (3) UMAE #48-IMMS, León, GTO (México); (4) HUCA, Oviedo (España).

[savila@genetadi.com](mailto:savila@genetadi.com)

*Palabras clave: microarreglos, aCGH, CNVs*

**Introducción.** La utilización más reciente en la rutina clínica de microarreglos de alta resolución (400K o superiores), está permitiendo identificar variantes de número de copia (CNVs) de diversos tamaños e incluso menores de 200Kb asociadas a discapacidad intelectual con o sin otras malformaciones congénitas. En los últimos años, esta tecnología está empezando a ser utilizada como primera opción, prescindiendo de un cariotipo con bandas G.

**Material.** Se utilizó 1µg de DNA genómico de los pacientes. Linfocitos de sangre periférica y en algunos casos de sus progenitores, para cariotipos y FISH.

**Métodos.** En los pacientes y sus progenitores se realizó: 1) Microarreglos de Hibridación Genómica Comparativa (aCGH, Agilent 400K), 2) Cariotipo de alta resolución, y 3) FISH con sondas subteloméricas específicas.

**Resultados.** En este trabajo presentamos 5 pacientes con discapacidad intelectual y/o con características dismórficas (1,2,4,5,6) y un caso (3) con hipotonía en la infancia que remitió, sin discapacidad intelectual posterior. En todos estos pacientes se observaron reordenamientos estructurales cromosómicos. A los pacientes (1-3) se les realizó inicialmente cariotipo, y posterior aCGH. A los pacientes (4-6), se les realizó primero aCGH y posteriormente el cariotipo y/o FISH. El paciente (1) presentó un marcador inv dup (18)(p11.21-pter). En el paciente (2) se detectó un cromosoma en anillo, con dos deleciones terminales en las bandas 18p11.32 (0.97Mb) y 18q23 (1.25Mb), así como una duplicación intersticial en 18p11.32 (1.20Mb). El paciente (3) presentó una deleción de 12.2Mb a nivel de las bandas 18q22.1-18q23. En el paciente (4) se detectó una microdeleción de 23,7Kb a nivel de la banda 18q22.3, en el gen ZNF407 (OMIM #615894). Este paciente

presentaba discapacidad intelectual y anomalías en su comportamiento (crisis psicóticas). El paciente (5) presentó un recombinante del cromosoma 8p, con una deleción de 6,7 Mb a nivel de las bandas 8p23.3-p23.1, y una duplicación de 27,1 Mb a nivel de las bandas 8p23.1-p11.22. En el paciente (6) se detectó en el aCGH una duplicación en el cromosoma 4p16.3-p15.33 (11,8 Mb) y una deleción el cromosoma 22q13.31-q13.33 (4 Mb), con un aparente cariotipo normal. Finalmente, se confirmó con FISH subtelomérico que se trataba de un derivativo de los cromosomas 4 y 22, proveniente de una traslocación críptica balanceada de origen paterno.

**Conclusiones.** Todas estas alteraciones cromosómicas muestran un patrón de CNVs muy característico, indicando qué tipo de alteración genómica presentan aunque no se disponga previamente de un cariotipo con bandas G. Sin embargo, la presencia de alteraciones estructurales complejas, requiere la combinación de todas las técnicas citogenéticas para entender los mecanismos involucrados, y por tanto ofrecer al paciente un asesoramiento genético más completo.

**Agradecimientos.** Agradecemos atentamente a los profesionales clínicos que colaboraron con nosotros en este trabajo.

### Bibliografía.

1. Zlotina A, et. al. Ring chromosome 18 in combination with 18q12.1 (DTNA) interstitial microdeletion in a patient with multiple congenital defects. *Mol Cytogen* [Internet]. 2016; 9:18. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26893613>
2. Jafari-Ghahfarokhi H, et. al. Small supernumerary marker chromosomes and their correlation with specific syndromes. *Adv Biomed Res*. 2015 Jul 27;4:140. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26322288>

## BÚSQUEDA DE MOSAICISMO DE BAJA PROPORCIÓN EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN MEDIANTE HIBRIDACIÓN *IN SITU* CON FLUORESCENCIA (FISH) EN CÉLULAS EN INTERFASE.

Miguel Ángel Martínez Martínez<sup>1</sup>, Silvia Sánchez<sup>1</sup>, Sara Frías<sup>1,2</sup>,

1. Instituto Nacional de Pediatría, 2. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. [miguel\\_14mor@comunidad.unam.mx](mailto:miguel_14mor@comunidad.unam.mx) ; [sarafrias@biomedicas.unam.mx](mailto:sarafrias@biomedicas.unam.mx)

Palabras clave: *Trisomía 21, mosaicismo, FISH.*

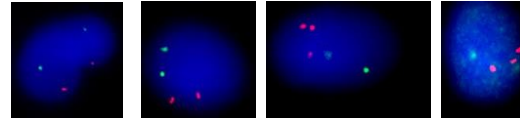
**Introducción:** La aneuploidía es la anomalía cromosómica más frecuente en humanos y la causa principal de algunos defectos de nacimiento y abortos espontáneos, (sólo un 5% de los embriones aneuploides nacen)(1). El Síndrome de Down (SD), es la aneuploidía más frecuente así como la principal causa de discapacidad intelectual, en México tiene una prevalencia de 1/650 recién nacidos vivos. Su causa es una trisomía total o parcial del cromosoma 21. 95% se deben a una trisomía completa, 3% a mosaicismo y 2% a translocaciones no balanceadas. El mosaicismo es la condición donde coexisten dos o más líneas celulares con distinta composición cromosómica en un mismo organismo(2). El nivel de mosaicismo depende de la etapa del desarrollo en la que ocurre el error en la división celular. Para detectar el mosaicismo es óptimo examinar tejidos derivados de diferente origen embrionario, los más comúnmente estudiados son sangre periférica de origen mesodérmico y mucosa bucal de origen ectodérmico(3).

**Objetivo:** Determinar mediante FISH en interfase la presencia de una línea celular de composición cromosómica normal y de baja proporción, en pacientes con SD, con trisomía 21 regular.

**Material:** Muestras de sangre periférica y mucosa bucal, jeringas e hisopos, soluciones y equipo de trabajo, porta y cubre objetos, sondas Vysis 13q15 y 21q22, DAPI y microscopio de epifluorescencia.

**Método:** Se incluyeron 29 pacientes, diagnosticados con SD, a los cuales se les tomó una muestra de sangre periférica y de mucosa bucal para proceder a realizar una cosecha directa de ambos tejidos. A las células obtenidas se les realizó la técnica de FISH en interfase y se procedió a un análisis de 1000 núcleos por tejido, de acuerdo a *Vorsanova*(4), se consideró mosaicismo a partir del 5% en adelante.

**Resultados:** Se detectó mosaicismo en 3 de los 29 pacientes estudiados.



A)SP/1

B)MB/1

C)SP/2

D)MB/2

**Figura 1.** Células del paciente NV151T21. SP: sangre periférica, MB: mucosa bucal, 1: Célula disómica, 2: Célula trisómica. Verde: sonda control 13q15 Rojo: sonda problema 21q22.

**Tabla 1.** FISH en pacientes con SD en dos tejidos

Resumen de pacientes con mosaicismo.			
Paciente	% Mosaicismo en SP (células disómicas)	% Mosaicismo en MB (células disómicas)	
NV151T21	49	16.2	
NV222T21	64.5	No-mosaico (2.5)	
NV227T21	98.1	81.7	

**Conclusiones:** Fue posible determinar estado de mosaico en 3/29 (10.4%) en pacientes con cariotipo previo 47,X,+21, este alto porcentaje de mosaicos debe sumarse al mosaicismo determinado sólo en un tejido, que de acuerdo a la literatura fluctúa entre 1-8.5% (5), lo que indica que el mosaicismo en SD está subdiagnosticado. Los porcentajes de células normales, sugieren que el error mitótico ocurrió tardíamente en el desarrollo.

**Agradecimientos:** FONCICYT 95419, Estudio integral del genoma proteoma y metaboloma en abortos y nacidos vivos con aneuploidías.

Búsqueda de biomarcadores no invasivos. CONACYT-FOSISS142040, Búsqueda de CNVs en individuos con trisomía 21 y monosomía X.

### Bibliografía:

- Hassold T., Hall H., Hunt P. 2007 Human Molecular Genetics. 16:203-208
- Griffiths, A., Gelbart, W. M., Miller, J., Lewontin, R. 1999. Genética Moderna. Editorial McGraw-Hill. Interamericana. Madrid.
- Barch, M.J., Knutsen, T., Spurbeck, J. 1997. Lippincott-Raven publishers.
- Vorsanova, et al. 2005. J Histochem Cytochem. 53: 375.
- Guardiño-Zarazúa LM, et al. 2013 Bol Med Hosp Infant Mex. 70:29-34

## Sesión 4: GENÉTICA MÉDICA 2

Salón 301c

Viernes 11 de noviembre de 2016 de 10:40 a 11:55 h

**Coordinadores:** Dra. Verónica Morán Barroso, Dra. Cristina Villanueva Mendoza

CLAVE	HORA	AUTORES	TÍTULO
GM O-6	10:40– 10:55	<b>Olvera Molina Sandra</b> , Rivera Vargas Jehú, Martínez Macías Francisco Javier, Arnaud López Lisette, Cruz Cigudosa Juan, Bobadilla Morales Lucina, Corona Rivera Alfredo, Corona Rivera Jorge Román	HALLAZGOS CLÍNICOS, Y CITOGENÉTICOS Y MOLECULARES EN UN RECIÉN NACIDO CON CARIOTIPO 47,XY,t(5:20)(q22;p11.2),t(8;18;?)(q22;q11.2;?),+18
GM O-7	10:55– 11:10	<b>Corona Rivera Jorge Román</b> , Peña Padilla Christian, Mendoza Londono Roberto, Marshall C, Tavares Macías Gerónimo M, Razo Jiménez Gladys, Bobadilla Moralesa Lucina, Acosta Fernández Elizabeth, Corona Rivera Alfredo	IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES HETEROCIGOTAS COMPUESTAS EN EL GEN <i>IFT140</i> COMO CAUSA DEL SÍNDROME DE TRIGONOCEFALIA C DE OPITZ EN UN PACIENTE CON MANIFESTACIONES TÍPICAS DE CILIOPATÍA
GM O-8	11:10 11:25	<b>Díaz Cuéllar Sinhué</b> , Dauber Andrew, González del Ángel Ariadna	TALLA BAJA PROPORCIONADA CON EDAD OSEA ADELANTADA DEBIDO A UNA AGRECANOPATIA
GM O-9	11:25– 11:40	<b>Cervantes Barragán David Eduardo</b> , Vizzuet Mendoza Erika Gabriela, Navarrete Martínez Juana Inés, Gaytán García María de Jesús, Flores Lagunes Leonardo, Carrillo Sánchez Karol, Alaez Carmen	UNA NUEVA MUTACIÓN HOMOCIGOTA EN EL GEN <i>LTBP2</i> EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE MICROESFEROFAQUIA/MEGALOCORNEA, ECTOPIA LENTIS, CON O SIN GLAUCOMA SECUNDARIO.
GM O-10	11:40– 11:55	<b>Barragán Arévalo Tania</b> , Buentello Volante Beatriz, Chacón Camacho Oscar, Guerrero Becerril Jesús, Zenteno Ruiz Juan Carlos"	ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN DEL GEN <i>MAB21L2</i> EN PACIENTES CON MICROFTALMIA Y/O ANOFTALMIA

## HALLAZGOS CLÍNICOS, CITOGENÉTICOS Y MOLECULARES EN UN RECIÉN NACIDO CON CARIOTIPO 47,XY,t(5:20)(q22;p11.2),t(8;18;?)(q22;q11.2;?),+18

Sandra Olvera-Molina<sup>1</sup>, Jehú Rivera-Vargas,<sup>1</sup> Francisco Javier Martínez-Macías<sup>2</sup>, Lisette Arnaud-López<sup>1</sup>, Juan Cruz-Cigudosa<sup>3</sup>, Lucina Bobadilla-Morales<sup>1,2</sup>, Alfredo Corona-Rivera<sup>1,2</sup>, Jorge Román-Corona Rivera<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Unidad de Citogenética y <sup>2</sup>Servicio de Genética, Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"; <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana, Universidad de Guadalajara, México; <sup>3</sup>Grupo de Citogenética Molecular, Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, España  
alcoronar@gmail.com

*Palabras clave: Trisomía 18, prune-belly, array-CGH*

**Introducción.** El síndrome Edwards (SE) es un aneuploidía común producida por un cromosoma 18 adicional, con prevalencia de 1 en 6,000 RN y alta mortalidad temprana (1). Por otro lado, la anomalía de prune-belly (APB) se caracteriza por la triada de desarrollo deficiente de músculos abdominales, criptorquidia bilateral y anomalías del tracto urinario y afecta a 1 de cada 30-35 mil nacimientos, 96% de los cuales son varones (2). En nuestra revisión de la literatura, encontramos 8 casos reportados de APB asociado con SE (4,5,6), por lo que esta asociación puede considerarse como rara, además en un estudio multicéntrico Europeo de 3,624 RN con SE, ninguno tuvo APB. (3)

El objetivo es presentar un paciente con SE y APB asociado a un cariotipo complejo y su comprobación con array-CGH.

**Reporte clínico.** El *propositus* es producto de madre de 26 años de edad G3, A1, C2 y padre de 27 años, no consanguíneos. El padre tiene hipoplasia renal derecha y reflujo vesico-ureteral, el último presente también en una tía abuela y el tatarabuelo paterno. El ultrasonido prenatal reportó megavejiga y polihidramnios. Nació por vía cesárea a las 31 semanas de gestación, Apgar 6-4, peso 725 g, talla 30 cm y perímetro cefálico 26 cm, todos debajo del percentil 3. Exploración física: occipucio prominente, hipertriosis frontociliar, fisuras palpebrales estrechas, pabellones auriculares simplificados, cuello corto, piel redundante en nuca, soplo cardíaco, esternón corto, abdomen en batracio, flácido, con piel delgada y arrugada, defecto de línea media infraumbilical de aspecto cicatricial, criptorquidia bilateral, clinodactilia bilateral V dedos, pliegues palmares aberrantes, retroflexión primer orjeo y pie equinovaro bilateral. Radiográficamente con tórax estrecho, 11 pares costales, costillas delgadas y rectificadas, asas centralizadas y huesos tubulares adelgazados. No se contó con estudios adicionales. El paciente falleció el mismo día de su nacimiento y no se realizó autopsia. Su cariotipo en sangre periférica fue: 47,XY,t(5:20)(q22;p11.2),t(8;18;?)(q22;q11.2;?),+18.

Resultado array-CGH (ISCN 2013): arr(18)x3. Pese al asesoramiento genético otorgado, los padres no desearon realizarse por el momento el estudio citogenético.

**Conclusiones.** La presencia de APB en fetos con SE y APB pudiera no ser tan inusual, pero su letalidad prenatal alta la hace raramente observable al nacimiento (3,4). Revisamos reportes de APB con anomalía cromosómica y encontramos uno de APB en una paciente con síndrome Langer-Giedion con una delección intersticial en 8q (7), así como el de un niño con APB y material adicional del cromosoma 20 (20p+) (8), sin coincidencia completa con los puntos de ruptura de los cromosomas involucrados en el cariotipo complejo de nuestro paciente. Además, debido a que el *array-CGH* mostró que la translocación compleja de nuestro paciente fue balanceada, consideramos que la asociación observada entre APB y SE es fortuita, aunque la existencia de desbalances menores a la capacidad de detección media de la plataforma de *array-CGH* utilizada no pudieron ser descartados.

**Agradecimientos.** Al apoyo del Programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

### Bibliografía

1. Cereda A, Carey C. 2012. Orphanet J Rare Dis 7:81.
2. Tonni G, Ida V, Alessandro V, Bonasoni MP. 2012. Fetal and Pediatric Pathology 31:13-24.
3. Springett A, Wellesley D, Greenlees R, Loane M, Addor C, *et al.* 2015. Am J Med Genet 167A:3062-3069.
4. Frydman M, Magenis E, Mohandas T, Kaback M. 1983. Am J Med Genet 15:145-148.
5. Nivelon A, Feldman P, Justrabo E, Turc C. 1985. J Genet Hum 33:469-474.
6. Hoagland H, Frank A, Hutchins M. 1988. Arch Pathol Lab Med 11:1126-1128.
7. Ramos F, McDonald D, Beverly S, Zackai E. 1992. Am J Med Genet 44:790-794.
8. Picardo C, Ramos C, Bello J, Morán A, Sánchez A. 1987. An Esp Pediatr. 4:291-294.

## IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES HETEROCIGOTAS COMPUESTAS EN EL GEN *VIFT140* COMO CAUSA DEL SÍNDROME DE TRIGONOCEFALIA C DE OPITZ EN UN PACIENTE CON MANIFESTACIONES TÍPICAS DE CILIOPATÍA

Corona-Rivera Jorge Román<sup>1,2</sup>, Christian Peña-Padilla<sup>1</sup>, Roberto Mendoza-Londono<sup>3</sup>, C. Marshall<sup>3</sup>, Gerónimo M. Tavares-Macias<sup>4</sup>, Gladys Razo-Jiménez<sup>4</sup>, Lucina Bobadilla-Morales<sup>1,2</sup>, Elizabeth Acosta-Fernández<sup>1</sup>, Alfredo Corona-Rivera<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCG JIM); <sup>2</sup>Division of Clinical and Metabolic Genetics, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; <sup>3</sup>Servicio de Patología, HCG JIM; <sup>4</sup>Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México  
rocorona@cucs.udg.mx

*Palabras clave:* Trigonocefalia, ciliopatía, displasia renal-hepato-pancreática

**Introducción.** El síndrome de trigonocefalia C de Opitz (STCO, MIM #211750) es una entidad rara, caracterizada por trigonocefalia, retraso mental, hipotonía, defectos cardíacos, piel redundante y dismorfia facial (fisuras oblicuas superiores, epicantero, puente nasal deprimido, orejas displásicas), frenillos supernumerarios y polidactilia postaxial.<sup>1</sup> La mutación del gen *CD96* ha sido propuesta como responsable del STCO en un solo paciente,<sup>2</sup> aunque no fue confirmada en estudios posteriores.<sup>3</sup> Presentamos la identificación mediante *WES* de una mutación heterocigota compuesta del gen *IFT140* en un paciente con STCO con manifestaciones típicas de ciliopatía y se propone como responsable del STCO.

**Reporte clínico.** El *propositus* es producto de madre G3 de 26 años y padre de 29 años, sanos y no consanguíneos. Nació a las 39 semanas. Apgar de 8. Al examen físico: peso 2430 g (<P3), talla 48 cm (P10) y PC 33 cm (P10); hipotonía, trigonocefalia, fontanela anterior amplia, metópica prominente, orejas implantadas bajas y rotadas, fisuras oblicuas superiores, puente nasal ancho, paladar ojival, crestas alveolares engrosadas, frenillos supernumerarios, macrostomía, micrognatia, cuello corto con piel redundante. Rizomelia superior, dedos cortos, clinodactilia, pliegues ausentes en dedos 2 y 5 y polidactilia postaxial; orfejos cortos y zigodactilia. Radiografías con costillas cortas, malpuestas; techos acetabulares en tridente; metacarpos y falanges cortas, proximales cónicas y medias ausentes en dedos 2 y 5; metatarsos cortos, malmodelados con epifisis cónicas, falanges proximales cortas y medias ausentes orfejos 2 y 5. TAC de cráneo: ventriculomegalia e hipoplasia del cuerpo calloso. Reconstrucción 3D: sinostosis de sutura metópica y parcial de la sagital. Ecocardiograma normal. USG renal: aumento bilateral de la ecogenicidad. Cariotipo: 46,XY. El paciente falleció a los 31 días por neumonía, convulsiones e insuficiencia renal. La autopsia mostró doble ureter derecho, múltiples quistes renales pequeños, histológicamente con pocos conductos colectores en la medula, rodeados de tejido mixoide y fibroso; fibrosis

hepática congénita y colangitis; páncreas agrandado con quistes grandes, dilación del conducto y fibrosis extensa alrededor de los quistes, pérdida del tejido exócrino, islotes de Langerhans pequeños. El *WES* identificó dos variantes en estado heterocigoto compuesto en el gen *IFT140*, confirmadas por secuenciación Sanger: c.723+1G>T en el exón 24 (NM\_014714.3, posición genómica chr16(GRCh37):g1,574,552C>A) -variante muy rara del sitio de empalme (frecuencia alélica 0.000008515, ExAC) y que predice un salto del exón 24- y la delección c.-11\_6del en el exón 3 (NM\_014714.3, posición genómica chr16:1657262-1657278del), que implica una delección del codón de inicio que impide el inicio de la traducción, no encontrada en *dbSNP* ni en *1000 Genomes*. Ambas se consideraron con pérdida de función por *SIFT* y *POLYPHEN-2*. La variante de empalme la heredó de la madre y la delección del padre.

**Conclusiones:** Nuestro paciente presenta un fenotipo típico de STCO pero con manifestaciones de ciliopatía, tanto no esqueléticas como esqueléticas. Identificamos manifestaciones de ciliopatía en al menos 11/44 reportes de pacientes con STCO, resaltando el Weber et al. (2000)<sup>4</sup> que incluyó retinitis pigmentosa, síndrome de Caroli, pancreatitis recurrente, quistes corticales renales múltiples e insuficiencia renal. Concluimos la mutación de *IFT140* como causante del STCO y que explica además, sus manifestaciones ciliopáticas, que deberán ser evaluadas en futuros estudios confirmatorios.

**Agradecimientos.** Al apoyo del Programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

### Bibliografía

1. Opitz JM, Putnam AR, Comstock JM, Chin S, Byrne JL, et al. 2006. Fetal Pediatr Pathol 25:211-31.
2. Kaname T, Yanagi K, Chinen Y, Makita Y, Okamoto N, et al. 2007. Am J Hum Genet 81:835-41.
3. Urreiziti R, Roca-Ayats N, Trepas J, Garcia-Garcia F, Aleman A, et al. 2016. Am J Med Genet A170:24-31.
4. Weber P, Kuwertz-Bröking E, Majewski F, Zimmer KP, Bulla M. 2000. Klin Padiatr 212:31-4



## TALLA BAJA PROPORCIONADA CON EDAD OSEA ADELANTADA DEBIDO A UNA AGRECANOPATIA

Sinhué Díaz Cuéllar<sup>(1)</sup>, Andrew Dauber<sup>(2)</sup>, Ariadna González del Ángel<sup>(3)</sup>.

Departamento de Genética Humana<sup>(1)</sup>, Laboratorio de Biología Molecular<sup>(3)</sup>, Instituto Nacional de Pediatría.

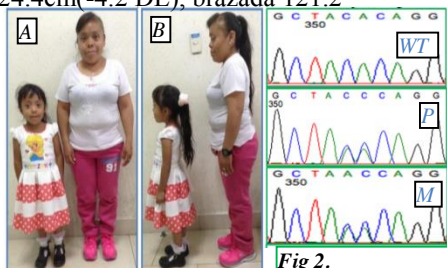
Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital<sup>(2)</sup>.

sdiaz314@gmail.com

*Palabras clave: agrecanopatías, talla baja proporcionada, edad ósea adelantada*

**Introducción.** El gen *ACAN* (15q26.1) codifica para agrecan, principal componente proteico del cartilago después del colágeno, con un papel determinante en el desarrollo metafisiario de los huesos largos<sup>(1,2)</sup>. Variantes génicas sin sentido, de sentido erróneo y cambio del marco de lectura en este gen, se han relacionado a tres displasias esqueléticas muy poco frecuentes: displasia espándilo-epi-metafisiaria (DEEM, OMIM 612813), displasia espándiloepifisiaria de tipo Kimberly (DEEK, OMIM 608361) y osteocondritis disecante familiar (ODF, OMIM 165800), caracterizadas por talla baja (proporcionada y desproporcionada), macrocefalia, osteoartritis severa y alteraciones espándilo-epimetafisiarias<sup>(1)</sup>. Recientemente, por secuenciación de exoma se asoció el fenotipo de talla baja proporcionada, edad ósea adelantada y una facies característica (TBP/EOA/FC) como parte de este espectro, al identificar nuevas variantes patogénicas en *ACAN* en 4 familias<sup>(2, 3)</sup>. Estas 4 entidades se consideraron como agrecanopatías en la clasificación de displasias esqueléticas 2015. Reportamos la primera familia mexicana con este fenotipo. **Material y métodos.** Exploración física completa, medición de segmentos corporales, edad ósea, serie ósea y secuenciación tipo Sanger de los 19 exones y bordes exón-intrón de *ACAN* de acuerdo a lo descrito en literatura<sup>(4)</sup>. **Probando.** Femenino de 5 años 9 meses con talla baja prenatal proporcionada. Antecedente de madre, abuelo, 4 tíos y dos primos maternos con fenotipo similar. Sin antecedentes perinatales o patológicos de importancia. Parto a término con peso de 1800grs (-3.9 DE) y talla 43cm (-4.1 DE), edad ósea de 4 años a la edad cronológica de 2 y serie ósea sin alteraciones. Actualmente con adecuado desarrollo psicomotor, peso de 13.3 kg (-2 DE), talla 95.7cm (-4.1 DE), brazada 92.5cm, perímetro cefálico (P. Cef) 48cm (-2.55 DE) y relación de segmentos (SS/SI) 1.25. EF con frente prominente, puente nasal ancho, hipoplasia mediofacial y braquidactilia. Se encuentra en valoración para definir inicio de tratamiento con hormona de crecimiento (GH). **Madre.** Femenino de 34 años con peso 43 kg (-2.5DE), talla 124.4cm (-4.2 DE), brazada 121.2

cm, P. Cef 51.3 cm (-2.5 DE), SS/SI 0.99, refiere al interrogatorio detención del crecimiento a los 12 años, desarrollo intelectual normal y EF con frente prominente, puente nasal ancho, hipoplasia mediofacial y braquidactilia (Fig1).



**Fig 1.** Características clínicas del probando y madre en visión frontal (A) y de perfil (B). Se aprecian talla baja proporcionada, frente amplia, puente ancho y deprimido, narinas antevertidas, hipoplasia mediofacial y braquidactilia.

**Fig 2.** Electroferograma de la secuencia silvestre (WT), probando (P) y madre (M). El cambio c.1047\_1048delinsA C, produce una proteína trunca p.(Tyr349\*).

**Resultados.** La paciente y su madre presentaron la variante NM\_013227.3:c.1047\_1048delinsAC, p.(Tyr349\*), la cual no está reportada en el 1,000 Genomes Project, ExAC, EVS, dbSNP ni ClinVar (Fig. 2). Esta variante produce un codón de paro en el exón 6 y predice una degradación del mRNA. **Discusión.** *ACAN* se compone de un dominio N-terminal, dos globulares (G1 y G2), dos interglobulares de unión a glucosaminoglucanos (CSD y KSD), uno tipo selectina (G3) y uno C-terminal. El fenotipo de la familia que reportamos concuerda con los 4 casos ya descritos de TBP/EOA/FC, sin embargo, en las agrecanopatías, no ha podido establecerse una relación genotipo-fenotipo al ser entidades poco frecuentes. Variantes que alteran el marco de lectura y generan un codón de paro prematuro se han observado en la única familia reportada con DEEK y tres familias con TBP/EOA/FC, incluyendo el caso que reportamos. Por otro lado, tres variantes de sentido erróneo localizadas en el mismo dominio (G3), son causantes del fenotipo severo observado en DEEM y de los fenotipos leves de ODF y las dos familias restantes con TBP/EOA/FC. Esta heterogeneidad clínica sugiere diferentes mecanismos patogénicos, lo que es apoyado por estudios *in vitro* que sugieren que esta variación podría deberse a la falta de unión de agrecan a distintas proteínas de la matriz extracelular, como fibulina y tenascina<sup>(3)</sup>, alterando las placas de crecimiento por maduración prematura de condrocitos, ocasionando talla baja; además de causar inestabilidad generalizada del cartilago provocando osteocondritis disecante<sup>(1)</sup>. Sin embargo, esto no ha sido corroborado a nivel clínico, por lo que se requieren más estudios para determinar porque algunas entidades cursan con alteraciones esqueléticas, osteocondritis disecante o edad ósea adelantada y en otras no hay afección a este nivel, incluso ante la presencia de variantes génicas que afectan el mismo dominio proteico. Por otro lado, las alteraciones del cartilago articular observadas en estas entidades, sugiere que agrecan podría estar involucrado en la fisiopatología de la osteoartritis en la población general. **Conclusiones.** El espectro de manifestaciones esqueléticas y articulares de las agrecanopatías parece ser muy amplio; sin embargo, dado el bajo número de casos descritos podrían estar subdiagnosticadas. La descripción de nuestra paciente como primer caso en nuestro país, nos indica que es una entidad que se debe considerar en pacientes con talla baja proporcionada. Se requiere una mayor descripción de casos y estudios para definir los mecanismos causales del cierre prematuro de la placa de crecimiento en esta entidad, una correlación fenotipo-genotipo y la opción de manejo con GH, que ya ha sido mencionada en un paciente, pero sin datos sobre respuesta al mismo.

**Bibliografía.** 1.- Gibson B, OJRD. 2016 11(86):2-8. 2.- Nilsson O. J Clin Endocrinol Metab. 2014 99(8):E1510-8. 3.- Quintos J. J Pediatr Endocr Met. 2015 28(7-8):927-32. 4.- Stattin E. Am J Hum Genet. 2010 12;86(2):126-37.



## UNA NUEVA MUTACIÓN HOMOCIGOTA EN EL GEN *LTBP2* EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE MICROESFEROFAQUIA/MEGALOCORNEA, ECTOPIA LENTIS, CON O SIN GLAUCOMA SECUNDARIO.

David Eduardo Cervantes Barragán<sup>1</sup>, Erika Gabriela Vizzuet Mendoza<sup>2</sup>, Juana Inés NavarreteMartínez<sup>1</sup> María de Jesús Gaytán García<sup>1</sup>, Leonardo Flores-Lagunes, Karol Carrillo-Sánchez<sup>3</sup>, Carmen Alaez<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Genética y <sup>2</sup>Servicio de Oftalmología. Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX. México, D.F. <sup>3</sup>Laboratorio de Medicina Traduccional. Instituto Nacional De Medicina Genómica, México DF.

david.eduardo.cervantes@pemex.com

*Palabras clave: Luxación de cristalino, glaucoma, LTBP2,*

**Introducción.** El síndrome de microesferofoquia/megalocornea, ectopia lentis, con o sin glaucoma secundario (MSPKA) (MIM#251750) es una entidad autosómica recesiva rara causada por mutaciones en el gen *LTBP2* ubicado en 14q32. La microesferofoquia se caracteriza por un cristalino mas pequeño, redondo y engrosado en su diametro anteroposterior. Esta entidad fue descrita inicialmente en casos consanguineos de microesferofoquia negativos para mutaciones en el gen *ADAMTS10*, sin datos clínicos de Síndrome de Marfan o síndrome de Weill-Marchesani. El gen *LTBP2* codifica para la proteína “latent TGFβ binding protein” tipo 2 que interactua fibrilina y se expresa principalmente en a malla trabecular y procesos ciliares. Hasta la fecha se han descrito mutaciones en este gen en casos de glaucoma congenito A.R., síndrome de Weill Marchesani y en el síndrome MSPKA (1)(2)(3). El objetivo del presente trabajo es presentar un caso con síndrome de MSPKA, con una mutación nueva en estado homocigoto, detectada por medio de NGS **Material:** Paciente masculino conocido a los 6 años con antecedente de luxacion de cristalina derecha y subluxacion izquierda con glaucoma bilateral. Producto de adopción se desconocen antecedentes de los padres. Peso 3kg, no se conoce talla. Sin datos de discapacidad intelectual. Inicia a los 2 años con iridodonesis, diagnosticando glaucoma y subluxación del cristalino. E.F.Talla 1.27, Peso 38.5kg, talla proporcionada, sin braquidactilia, facies redonda, enoftalmos y buftalmos bilateral, camara anterior formada y muy amplia, ojo izquierdo con cristalino con subluxacion inferior, papila con excavación de 40%. Valoración cardiaca normal. Cariotipo y niveles de metionina normales. **Métodos:** Se realizó abordaje por secuenciación de nueva generación. El ADN se extrajo de sangre periférica. Se realizó la preparación de librerías conteniendo los exones y regiones de empalme de los genes incluidos en el panel, por el método de captura. La secuenciación masiva NGS se efectuó empleando un panel comercial de más de 500 genes relacionados con padecimientos hereditarios (Illumina). Para la anotación

de las variantes se emplearon los programas Mutation Taster, SIFT, Polyphen, así como bases de datos poblacionales y bases de datos gen específicas. **Resultados:** No se identificaron variantes en los genes *FBNI*, *CBS* y *ADAMTS10*. La secuenciación permitió identificar la variante **NM\_00428.2:c.364delC** en estado homocigoto, que origina un corrimiento del marco de lectura del gen, con un codón de terminación prematuro, **NP\_00419.1:p.Arg122GlyfsTer158**. De acuerdo a la búsqueda realizada en la literatura internacional y en las bases de datos: LOVD (Leiden Open Variation Database), HGMD (The Human Genome Mutation Database (agosto 2016), así como en las bases de datos ExAc (Exome aggregation consortium) así como ausente en la base de datos de los 1000 genomas, por lo que esta variante no ha sido identificada previamente. **Discusión y Conclusión.** Inicialmente el síndrome MSPKA se reportó por Kumar et al. en 2010 en 2 familias consanguíneas indias con microesferofoquia negativas para mutaciones en *ADAMTS10*. Posteriormente Désir et al. en tres hermanos de origen marroquí consanguíneos y una familia macedonia y Khan et al. en miembros de familias arabes ampliaron el fenotipo con megalocornea, luxación del cristalino y glaucoma. Nuestro paciente presenta características similares al espectro amplio, con una mutación homocigota no descrita previamente. Este caso permite ampliar el espectro mutacional y fenotípico a los casos previamente reportados.

### Bibliografía

1. Kumar A, Duvvari MR, Prabhakaran et al. An homozygous in *LTBP2* causes isolated microspherophakia. 2010. Hum Genet. 128:365-371.
2. Désir J, Sznajer Y, Depasse F, et al. *LTBP2* null mutations in autosomal recessive ocular syndrome with megalocornea, spherophakia and secondary glaucoma. 2010. Eur J Hum Genet. 18:761-767.
3. Khan AO, Aldahmesh MA, Alkuraya FS. Congenital megalocornea with zonular weakness and childhood lens-related glaucoma. 2011 Mol Vis 17:2570-79.

# ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN DEL GEN *MAB21L2* EN PACIENTES CON MICROFTALMIA Y/O ANOFTALMIA

**Tania Barragán Arévalo, Beatriz Buentello Volante, Oscar Chacón Camacho, Jesús Guerrero Becerril, Juan Carlos Zenteno Ruiz, Instituto de Oftalmología “Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”, [jzenteno@institutodeoftalmologia.org](mailto:jzenteno@institutodeoftalmologia.org)**

*MAB21L2, microftalmia, anoftalmia.*

## Introducción

La microftalmia se define como un defecto en el cual el tamaño total del globo ocular es más pequeño de lo normal, considerándose una longitud axial menor a dos desviaciones estándar, en relación con lo normal para el grupo de edad de referencia, lo que equivale a una longitud axial menor de 19.2 mm al año de edad, y menor de 20.0 mm en el adulto. (1)

La malformación ocular más severa es la anoftalmia, definida por la ausencia congénita del globo ocular con presencia de anexos oculares (párpados y conductos lagrimales) (2)

*MAB21L2* es un gen asociado recientemente como causal de malformaciones oculares congénitas en particular con microftalmia-anoftalmia. (3)

Las mutaciones reportadas están implicadas de manera activa en el desarrollo ocular (4), sin embargo, no existe un estudio en nuestro país donde se conozca la frecuencia de mutaciones en este gen y que explique su participación en el desarrollo de malformaciones oculares congénitas.

**Objetivo:** Identificar mutaciones en el gen *MAB21L2* en pacientes mexicanos con microftalmia y/o anoftalmia.

## Material y Métodos

Se realizó un muestreo consecutivo de los casos que acudieron a consulta en el Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana” I.A.P en el periodo de enero a octubre de 2015. Se incluyeron a los casos esporádicos y familiares con diagnóstico clínico de microftalmia y/o anoftalmia. La muestra del estudio incluyó 80 pacientes. Se realizó la amplificación por PCR de toda la región codificante del gen *MAB21L2*, la secuenciación directa automatizada de los amplicones de PCR se realizó con el

kit de secuenciación “BigDye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing kit”. Para la genotipificación se utilizó un secuenciador ABI Prism 3130 (Applied Biosystems). Las secuencias obtenidas se compararon de forma manual con la reportada en Ensembl para el gen *MAB21L2*.

## Resultados

De los 80 pacientes estudiados no se encontró ninguna mutación en el gen *MAB21L2*.

## Conclusiones

Existe heterogeneidad genética en las enfermedades estudiadas, esto explica la falta de resultados en la población mexicana.

## Agradecimientos

Se agradece a la Unidad de Investigación, a los investigadores involucrados en dicho trabajo y el financiamiento por parte del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana.

## Bibliografía

- 1.- Morrison D, FitzPatrick D, Hanson I, Williamson K, van Heyningen V, et. al. National study of microphthalmia, anophthalmia, and coloboma (MAC) in Scotland: investigation of genetic aetiology. *J Med Genet* 2002; 39: 16-22.
- 2.- Bardakjian TM, Schneider A. The genetics of anophthalmia and microphthalmia. *Curr Opin Ophthalmol* 2011; 22:309-313.
- 3.- Rainger J, Pehlivan D, Johansson S, Bengani Hemant, Sanchez-Pulido Luis, et. al. Monoallelic and Biallelic Mutations in *MAB21L2* Cause a Spectrum of Major Eye Malformations. *AJHG* 2014; 94:915-923.
- 4.- Fuhrmann S. Eye Morphogenesis and Patterning of the Optic Vesicle. *Curr Top Dev Biol* 2010; 93: 61-84.

## Sesión 5: GENÉTICA REPRODUCTIVA, PRENATAL Y PERINATAL

### Salón 301d

Viernes 11 de noviembre de 2016 de 10:40 a 11:55 h

**Coordinadores:** Dra. Arely López Uriarte, Dra. Mayra Celina Gallegos

CLAVE	HORA	AUTORES	TÍTULO
GR O-1	10:40– 10:55	<b>Sevilla Montoya Rosalba</b> , Aguinaga Rios Mónica, Martínez Juárez Alejandro, Zavaleta Abreu María de Jesús, Salvador Ibañez Juan Carlos, Patricia Grether González	BÚSQUEDA DE MOSAICISMO DE SEXO CROMOSOMAS EN UROTELIO DE PACIENTES CON FALLA OVÁRICA PREMATURA
GR O-2	10:55– 11:10	<b>Gaytan Garcia Maria De Jesus</b> , Cervantes Barragán David Eduardo, Martínez Zermeño Ana Lucia, Trujillo Castañeda Luz Elena, Navarrete Martínez Juana Inés	REARREGLOS ESTRUCTURALES BALANCEADOS EN CUATRO PACIENTES CON INFERTILIDAD FEMENINA SECUNDARIA
GR O-3	11:10 11:25	<b>Cervantes Sodi María</b> , Valdespino Vázquez María Yolotzin, Zavaleta Abreu María de Jesús, Acevedo Gallegos Sandra, Aguinaga Ríos Mónica	COMPLICACIONES POCO FRECIENTES EN EMBARAZO GEMELAR
GR O-4	11:25– 11:40	<b>Jiménez Morales Silvia</b> , Bárceñas López Diego A, Núñez Enríquez Juan Carlos, Bekker Mendez Carolina, Jiménez Hernández Elva, Rodríguez Zepeda María C, Medina Sansón Aurora, Reyes Zepeda Nancy C, Peñaloza-González José G, Bolea Murga Victoria, Núñez Villegas Nora N, Flores Lujano Janet, Espinosa Elizondo Rosa M, Pérez Saldivar María L, Torres Nava José R, Flores Villegas Luz V, Martín Trejo Jorge A, Martínez Morales Gabriela B, Rosas Vargas Haydeé, Mejía Aranguré Juan Manuel, Hidalgo Miranda Alfredo	ESTUDIO DE PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y RECAÍDA MUY TEMPRANA
GR O-5	11:40– 11:55	<b>Ramírez Arroyo Eva</b> , Meléndez Hernández Ricardo, Sosa Sánchez David Arturo, Garduño Zarazúa Luz María, Paz Martínez Antonio, Mayén Molina Dora Gilda	EMPLEO DE MARCADORES STR PARA LA DETECCIÓN DE CÉLULAS MATERNAS EN TEJIDOS DE PÉRDIDA GESTACIONAL

## BÚSQUEDA DE MOSAICISMO DE SEXO CROMOSOMAS EN UROTELIO DE PACIENTES CON FALLA OVÁRICA PREMATURA

Sevilla-Montoya Rosalba<sup>1</sup>, Aguinaga Rios Mónica,<sup>1</sup> Martínez Juárez Alejandro<sup>1</sup>, Zavaleta Abreu María de Jesús<sup>2</sup>, Salvador Ibañez Juan Carlos<sup>2</sup>, Patricia Grether González<sup>1</sup>. Departamento de <sup>1</sup>Genética y Genómica Humana, <sup>2</sup> Laboratorio de Citogenética. Instituto Nacional de Perinatología. Mail: rosalsbasevilla@hotmail.com

*Palabras clave: Falla ovárica prematura, mosaicismo, urotelio.*

### Introducción.

La falla ovárica (FOP) prematura en una entidad que puede afectar hasta el 1% de la población femenina menor de 40 años. En México se calcula que el promedio de edad para la menopausia es entre los 48 y 50 años (1), la presencia de este fenómeno antes de esa edad, acompañada de elevación de la FSH por arriba de las 40UI/ml nos permite el diagnóstico de falla ovárica prematura. A pesar de su alta frecuencia y de los esfuerzos multidisciplinarios para detectar su etiología, ésta permanece como idiopática hasta en el 90 % de los casos (2). No en todos los centros hospitalarios es abordada adecuadamente y no se tienen los recursos pertinentes para descartar otra situación biológica que puede presentarse en esta enfermedad: el mosaicismo cromosómico. Éste fenómeno común en nuestro organismo puede o no tener una traducción biológica. Se ha reportado que la frecuencia de mosaicismo del cromosoma X en mujeres con FOP es de 9.92% (0.64% a 19.2%) para monosomía del X y de 6% (0% a 12%) para trisomía del X (3). Sin embargo la relación genotipo-fenotipo aún es no clara. Algunos autores consideran que el mosaicismo de baja proporción con implicaciones clínicas es aquel que contiene de 5 a 10% de células aneuploides 45,X (3). Otro aspecto importante, es el conocimiento de que el cromosoma X puede fácilmente perderse, que se relaciona con la edad aún en mujeres sanas y que la prevalencia de monosomía X en mujeres mayores de 50 años puede alcanzar hasta el 3.1% (4)

**Materiales y Métodos.** Se realizó un estudio de casos y controles, transversal, descriptivo y prolectivo en la población de pacientes con diagnóstico de Falla ovárica prematura atendida en el Departamento de Genética y Genómica del Instituto Nacional de Perinatología IER, durante el período comprendido del 06 de julio de 20015 al 06 de julio de 2016. Se registraron hasta el momento las características clínicas y hormonales de 10 mujeres con FOP idiopática y 10 controles pareadas por edad +/- 3-6 meses. Se investigó la presencia de alteraciones cromosómicas mediante cariotipo en sangre periférica en 30 metafases, posterior a lo cual se realizó FISH alfa satélite para los cromosomas X, Y y 18 (AneuVysion Multicolor DNA ProbeKit, Vysis, Abbott Molecular) en mucosa oral y orina contando 1000 núcleos y se estimó su prevalencia.

### Resultados.

<b>Tabla 1. Características clínicas de pacientes con falla ovárica prematura y controles</b>		
Media de edad	33 años	
Edad (años) ± DE	4.5	Rango: 25-38
	CASOS	CONTROLES
Edad a la menarca (años)	11.8	13
Total de células aneuploides (Media)		
45,X en mucosa oral	10.4	2.7
47,XXX en mucosa oral	8.9	6.7
Total	19.3	9.4
45,X en sangre periférica	9	7.6
47,XXX en sangre periférica	3.1	1
Total	12.1	8.6
45,X en orina	12.7	4.9
47,XXX en orina	3.3	3.5
Total	16	8.4

### Conclusiones.

Este es un esfuerzo para tratar de detectar alguna asociación con el mosaicismo de baja proporción y la falla ovárica prematura. En este estudio no se encontraron pacientes con mosaicismo de sexocromosomas en sangre y mucosa oral mayores al 5% pero vale la pena fijar la atención al elevado número de células aneuploides detectadas en orina; así como la comparación individual entre tejidos de la misma paciente. Consideramos que el estudio de FISH en células uroteliales es un estudio no invasivo, que nos proporciona un tejido diferente al clásicamente estudiado y que puede referir una proporción mayor de aneuploidías. Estas pacientes forman parte de un protocolo de investigación registrado en el INPer.

**Agradecimientos.** Proyecto apoyado por el INPer, protocolo No. 212250-3140-1109-04-15.

### Bibliografía.

1. Bassol-Mayagoitia. La edad de la menopausia en México. 2006. Rev Endocrinol Nutr;14(3):133-136
2. Poursmaeili F, Fazeli Z. Premature ovarian failure. 2014. Int J Fertil Steril;8(1):1-12
3. Gersak K, Veble A. Low-level X chromosome mosaicism in women with sporadic premature ovarian failure. 2011. Reprod Biomed Online; 22: 399-403.
4. Stone J, Sandberg A. Sex chromosome aneuploidy and aging. 1995. Mutat Res; 338: 107-113.

## REARREGLOS ESTRUCTURALES BALANCEADOS EN CUATRO PACIENTES CON INFERTILIDAD FEMENINA SECUNDARIA.

María de Jesús Gaytán García<sup>1</sup>, David Eduardo Cervantes Barragán<sup>1</sup>, Ana Lucía Martínez Zermeño<sup>2</sup>, Luz Elena Trujillo Castañeda<sup>3</sup>, Juana Inés Navarrete Martínez<sup>1</sup>. 1 Departamento de Genética y 2 Servicio de Ginecología. Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX. 3 Estudiante de la Facultad de Medicina, UNAM.

[maria.jesus.gaytan@pemex.com](mailto:maria.jesus.gaytan@pemex.com)

*Palabras clave: rearreglos esctructurales balanceados, infertilidad secundaria, PGD.*

**Introducción.** El concepto de infertilidad primaria se define como la imposibilidad de una pareja para concebir un embarazo, posterior a un año de relaciones sexuales constantes (1) (2). La infertilidad es una condición que afecta del 10-20% de las parejas en edad reproductiva (2) (3). En la población general 1:500 RNV tiene un rearreglo cromosómico balanceado que contribuye a la infertilidad. Se calcula que el 6 al 8% de las parejas con infertilidad secundaria son portadoras de translocaciones balanceadas o robetsoninas, lo cual contribuye a un riesgo incrementado de segregación anómala de gametos, con mayor o menor material genético, que pueden provocar abortos o productos con malformaciones.

El objetivo de este trabajo es mostrar los hallazgos cromosómicos en cuatro pacientes con infertilidad secundaria.

**Material y Métodos.** Se estudiaron cuatro diferentes casos de mujeres con infertilidad secundaria (Tabla 1). Se realizó cariotipo en sangre periférica con bandas GTG en los pacientes involucrados. Se realizó FISH en metafase a las portadoras de los casos 2 y 3. En el caso 2 se utilizó la sonda LSI WHS/CEP4 y en el caso 3 la sonda LSI TUPLE 1 (22q11)/ARSA (22q13.3) ambas de Vysis.

### Resultados

**Tabla1.Historia reproductiva y Resultados citogenéticos**

EDAD (AÑOS)	HISTORIA	MOTIVO	RESULTADO
1. 37	GII,A0,P0,C2	Falla ovárica prematura	46,X,t(X;12)(q22;q13)
2. 28	GII,A1,P0,C1	Infertilidad Femenina	46,XX,t(2;4)(p11;p11) nuc.ish(WHS X2,CEP4 X2)200 ish(WHS X2)(CEP4 X2)10
3. 31	GIII,A3,P0,C0	Pérdida Gestacional Recurrente (PGR)	46,XX,t(16;22)(q11.2;q11.2) Nuc.ish(TUPLE X2,ARSA X2)200 /ish(TUPLE X2,ARSA X2)15
4. 31	GII,C1,P0,A1	US alterado e hijo previo malformado	46,XX,t(2;15)(p21?;q26) Producto 46,XX,add(15)(q26)

**Discusión y Conclusión.** Las parejas con translocaciones balanceadas pueden generar gametos desbalanceados con un alto riesgo de perderse durante la implantación, por su gran letalidad, o presentar un fenotipo alterado al nacimiento. Esto se demuestra en los casos 2 y 3 con perdidas gestacionales y en el caso 4, con el antecedente de multiples malformaciones (Tetralogía de Fallot, entre otras). En el caso 1, en particular, aunque no hubo antecedente de PGR, la disminución de la reserva ovárica con menopausia precoz, pudo ser secundaria a disrupción del gen *POF2*, afectado por la translocación Xq22. En el estudio de la pareja infertil debe considerarse el factor genético antes de indicar cualquier tratamiento de Técnicas de Reproducción Asistida (TRA). El hallazgo de una etiología genética en la pareja con infertilidad secundaria implica la utilización de técnicas específicas, así como brindar toda la información para intentar lograr un producto viable. El estudio genético de primera elección a toda pareja con infertilidad secundaria debe ser cariotipo. Posteriormente en caso de ofrecerse TRA se debe incluir el Diagnóstico Genético Preimplantación (PGD) mediante microarreglos a los embriones, así como ovodonación con cariotipo, según sea el caso, en portadores de translocaciones balanceadas (2)(3)(4).

**Agradecimientos.** A los pacientes, que gracias a ellos he aprendido mucho.

### Bibliografía

- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. 2013. Definition of Infertility and Recurrent Pregnancy Loss. *Fertil Steril* 99-63.
- Antonio Mackenna Iñiguez. 2013. Reproducción Humana e Infertilidad. Editorial Mediterráneo. Chile. Pag172-191.
- Zev Rosenwars, Paul M.Wassarman. 2014. Human Fertility. Methods and Protocols. Humana Press. Springer Science N.Y.
- Romero TS, Juárez EB, Galindo GCG, Mendoza RM, Sánchez URA. 2009. Prevalencia de alteraciones cromosómicas en pacientes infértiles estudiadas en una clínica de reproducción asistida. *Ginecol Obstet Mex* 2009; 77(3):128-35.

## COMPLICACIONES POCO FRECUENTES EN EMBARAZOS GEMELARES

María Cervantes Sodi, María Yolotzin Valdespino Vázquez, María de Jesús Zavaleta Abreu,  
Sandra Acevedo Gallegos, Mónica Aguinaga Ríos

Instituto Nacional de Perinatología, Isidro Espinosa de los Reyes, [maria.c.sodi@gmail.com](mailto:maria.c.sodi@gmail.com)

*Palabras Claves: mola, TRAP, Malformaciones*

**Introducción:** La incidencia de embarazos gemelares espontáneos es variable, siendo ésta de 8-17/1,000 nacimientos. Existen complicaciones fetales poco frecuentes, las cuales se presentan en embarazos monocoriales y dicoriales <sup>(1)</sup>. Una alteración poco frecuente en embarazo gemelar dicorial es la coexistencia de mola hidatiforme completa con feto sin alteraciones, lo cual se presenta en 1 de cada 22,000-100,000 embarazos. El manejo depende del tiempo gestacional, los niveles maternos de  $\beta$ -hCG por el riesgo de coriocarcinoma, así como la afectación al feto sin alteraciones <sup>(2)</sup>. Las complicaciones de embarazos monocoriales son más comunes, una de ellas es la secuencia TRAP (por sus siglas en inglés de perfusión arterial reversa en gemelos), presente en 1% de estos embarazos. Se debe a una anastomosis arterio-arterial placentaria en donde uno de los gemelos presenta acardia <sup>(3)</sup>. Por último la presencia de malformaciones congénitas es 3 veces mayor en embarazos gemelares en comparación con embarazos unicos. La discordancia para los defectos congénitos se puede presentar en el 80% de los casos <sup>(4)</sup>. En este trabajo presentaremos 4 casos que ejemplifican estas complicaciones poco frecuentes

**Método:** *Caso 1:* Madre de 25 años, padre de 26 años no consanguíneos ni con endogamia. G4, P3. Gesta actual con embarazo de 18.2 SDG por fetometría, placenta corporal posterior lateralizada a la derecha; en cavidad uterina del lado izquierdo se observa imagen irregular, bien delimitada de contextura heterogénea con áreas sólidas y quísticas en su interior con escasa vascularidad. Cuenta con determinación de  $\beta$ -hCG con más de 450,000 mUI/mL. Feto localizado del lado derecho del abdomen con membrana amniótica separada, sin alteraciones estructurales aparentes. Se decide la interrupción del embarazo donde se observa mola completa y feto sin malformaciones. Se realiza cariotipo en la mola y aborto reportados como 46, XX en ambos.

*Caso 2:* Paciente femenina de 31 años de edad, pareja de 30 años, sanos. No consanguíneos. Embarazo gemelar doble con secuencia TRAP. Ultrasonido prenatal que refiere: Gemelo receptor acárdico sin desarrollo de polo cefálico, gemelo donador sin alteraciones estructurales. Se obtiene por cesárea a las 29.3 semanas gemelo acárdico con desarrollo parcial de polo cefálico, masa quística en región facial. Presencia de extremidades con oligodactilia y desviación medial en manos, tórax y abdomen íntegros. Implantación alta de cordón umbilical, ano permeable, extremidades inferiores presentes.

*Caso 3:* Madre de 24 años originaria de Italia, padre de 28 años mexicano, sin antecedentes familiares G1, C1.

Embarazo gemelar monocorial monoamniótico. Gemelo A: con genitales ambiguos, agenesia radial y alteraciones digitales bilaterales. Atresia esofágica tipo III, atresia duodenal, seno urogenital, MAR tipo fistula recto-perineal, PCA sin dilatación auricular. Estudio de microarreglos prenatal normal. Aberraciones cromosómicas negativas para anemia de Fanconi, MLPA con kit p290 normal, cariotipo: 46, XX. Gemelo B: sin dismorfias externas, genitales externos femeninos, ventrículo único, hipoplasia de la aorta, riñón derecho hipoplásico, agenesia renal izquierda, recto con fistula a saco, útero hipoplásico, atresia vaginal. Aberraciones cromosómicas negativas para anemia de Fanconi, MLPA con kit p290 normal.

*Caso 4:* Madre de 16, padre de 19 años de edad, niegan endogamia y consanguinidad. G1, C1. Monocorial biamniótico. Gemelo 1: Facies Potter, dorso con escoliosis y xifosis dorsal, se palpa con falta de la continuidad de vértebras lumbares, con masa blanda de 2x2cm del lado derecho de la columna, cintura pélvica se palpa hipoplásica, pie equino varo bilateral, genitales externos ambiguos, falo de menos de 1cm, se observa masa labioescrotal prominente, ano imperforado. En las radiografías se observa desorganización costo vertebral generalizada. Huesos iliacos situados en posición más arriba de lo normal, huesos tubulares sin alteraciones. Gemelo 2 con vertebra T4 hendida. Sin otras malformaciones.

**Resultados:** Se exponen 4 casos de complicaciones poco frecuentes de embarazos gemelares. En el primer caso se realizó el diagnóstico de embarazo molar coexistente con feto sin alteraciones, en el 2º caso: secuencia TRAP y en el 3º y 4º casos se presentan gemelos discordantes para asociación VACTER y para el síndrome de Casamassima-Morton-Nance, respectivamente.

**Conclusiones:** Las complicaciones de los embarazos gemelares son comunes. Estas alteraciones pueden coincidir en un embarazo gemelar o ser secundario a la formación del mismo. En algunos casos se puede observar una expresión variable de la misma enfermedad o ser secundarios a alteraciones genéticas y ambientales poco conocidas.

**Bibliografía:** 1) Santana DS, et al. 2016. Obstetricians and Gynecologists. 127: 631-641. 2) Vimercati A, et al. 2014. Journal of Prenatal Medicine. 7(1): 1-4. 3) Marginean C, Marginean MO, Muresan D, Zahui L, Horváth E. 2016. Rom J Morphol Embryol. 57(1): 259-265. 4) Gratacos E, Ortiz JU, Martínez JM. 2012. Fetal Diagn Ther. 32:145-155



## ESTUDIO DE PERFILES DE EXPRESIÓN GÉNICA EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA Y RECAIDA MUY TEMPRANA

Silvia Jimenez-Morales<sup>1</sup>, Diego A. Bárcenas-López<sup>2</sup>, Juan Carlos Núñez-Enríquez<sup>3</sup>, Carolina Bekker-Mendez<sup>4</sup>, Elva Jiménez-Hernández<sup>4</sup>, María C. Rodríguez-Zepeda<sup>4</sup>, Aurora Medina-Sansón<sup>5</sup>, Nancy C. Reyes-Zepeda<sup>6</sup>, José Gabriel Peñaloza-Gonzalez<sup>7</sup>, Victoria Bolea-Murga<sup>8</sup>, Nora N. Núñez-Villegas<sup>4</sup>, Janet Flores-Lujano<sup>3</sup>, Rosa M. Espinosa-Elizondo<sup>8</sup>, María L. Pérez-Saldivar<sup>3</sup>, José R. Torres-Nava<sup>9</sup>, Luz V. Flores-Villegas<sup>6</sup>, Jorge A. Martín-Trejo<sup>7</sup>, Gabriela B. Martínez-Morales<sup>3</sup>, Haydeé Rosas-Vargas<sup>3</sup>, Juan Manuel Mejía-Arangur<sup>3</sup>, Alfredo Hidalgo-Miranda<sup>1</sup>

1) Instituto Nacional de Medicina Genómica; 2) Posgrado en Ciencias Biológicas; UNAM, 3) Centro Médico Nacional SXXI, IMSS; 4) Centro Médico Nacional (CMN) "La Raza", IMSS, 5) Hospital Infantil de México; 6) Centro Médico Nacional (CMN) "20 de Noviembre", ISSSTE; 7) Hospital Juárez de México; 8) Hospital General de México; 9) Hospital Pediátrico de Moctezuma, SS, D.F.

Email: sjimenez@inmegen.gob.mx

*Palabras clave:* leucemia linfoblástica. Aguda, microarreglos de expresión, biomarcadores

**Introducción.** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia infantil de mayor incidencia en México (1). Aunado a ello, esta entidad constituye una de las principales causas de mortalidad por padecimientos oncológicos (2). Nuestro grupo, ha observado que la recaída ( $\geq 25\%$  de blastos en médula ósea) muy temprana ( $< 18$  meses de iniciado el tratamiento antileucémico) se encuentra entre las principales razones de muerte (3).

**Objetivo.** Identificar biomarcadores de recaída muy temprana en niños con LLA.

**Diseño y población de estudio.** Se realizó un estudio de cohorte incluyendo 59 muestras de médula ósea de niños con LLA. De todas ellas, 48 fueron tomadas al diagnóstico y 11 a la recaída. El diagnóstico y estratificación de riesgo se realizó con base a criterios clínicos, inmunológicos y moleculares (*TEL-AML*, *E2A-PBX1* and *BCR-ABL*) del National Cancer Institute, USA (3).

**Método.** Mediante microarreglos de expresión HTA 2.0 (Affymetrix) se evaluó la expresión génica de 67528 genes entre los grupos de pacientes con recaída y sin recaída y b) recaída con muerte y recaída sin muerte. Valores de expresión diferencial (Fold Change: FC)  $> 2$ , valor de  $P < 0.001$  y FDR  $< 0.05$ , fueron considerados como significativos y los genes se evaluaron con los programas GO, KEGG y DAVID.

**Resultados.** De los 54 pacientes incluidos, 25 (46%) fueron mujeres y 29 (54%) varones, con rango de edad de 2 a 195 meses (promedio en meses  $89 \pm 10$ ). Once (20%) casos fueron positivos a *TEL-AML1* (20%), 6 (11%) a *E2A-PBX1* y tres (6%) a *BCR-ABL*. En el análisis comparativo de recaída, se identificaron 312 genes sobreexpresados y 141 subexpresados ( $P < 0.001$ ). Dos recaídas ocurrieron en sistema nervioso central y cinco en médula ósea. Entre los potenciales biomarcadores de recaída muy temprana se identificó al factor de transcripción *ZCCHC7*, cuya función en la biología de la

célula B, aún se desconoce. Otros genes encontrados fueron *STAT3*, *BLNK* y *EBF1* (Fig. 1).

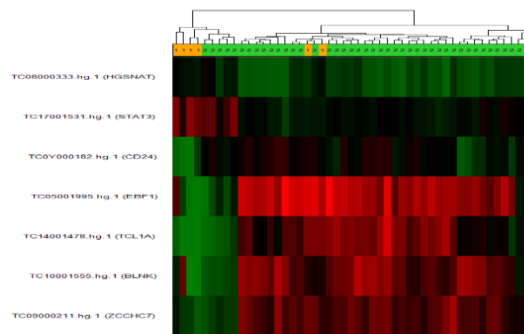


Fig. 1. Heatmap mostrando genes diferencialmente expresados entre muestras con recaída (amarillo) y sin recaída (verde). Genes sobreexpresados en rojo y subexpresados en verde (Fold change  $> 2$ ,  $P = 0.001$ ).

*EBF1* juega un papel central en la diferenciación de linfocitos B regulando la transcripción de diversos genes como *BLNK*.

**Conclusiones.** Presentamos el primer análisis del transcriptoma en niños mexicanos con LLA. Los datos sugieren que *EBF1*, *BLNK* y *ZCCHC7* son potenciales biomarcadores de recaída temprana.

**Agradecimientos.** A los pacientes, al personal técnico de la UE, INMEGEN y al CONACyT (PDCPN2013- 01-215726).

### Referencias

1. Pérez-Saldivar ML, et al. 2011. BMC Cancer; 11:355.
2. Rivera-Luna R, et al. 2012. Int J Cancer doi:10.1002/ijc.27771
3. Jiménez-Hernández et al. 2015. BioMed Research International; 2015:576950.
4. Smith M, et al. 1996. J Clin Oncol; 14(1):18-2

## EMPLEO DE MARCADORES STR PARA LA DETECCIÓN DE CÉLULAS MATERNAS EN TEJIDOS DE PÉRDIDA GESTACIONAL

Eva Ramírez Arroyo, Ricardo Meléndez Hernández, David Arturo Sosa Sánchez, Luz María Garduño Zarazúa, Antonio Paz Martínez, Dora Gilda Mayén Molina.

Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas [era\\_ugamol@yahoo.com.mx](mailto:era_ugamol@yahoo.com.mx)

*Palabras claves:* contaminación células maternas, pérdida gestacional, marcadores STR

**Introducción.** En más de la mitad de los casos, las alteraciones cromosómicas son causa de pérdida gestacional temprana. En diversos estudios se ha encontrado dentro de los casos normales una proporción 2:1 de fórmulas cromosómicas XX:XY, no así en los casos normales en donde la proporción es 1:1 (1,2). Existen diversas estrategias moleculares con las cuales se puede distinguir entre tejidos que provengan de uno u otro individuo (3). Tal es el caso de los marcadores Repetidos Cortos en Tandem (STR inglés Short Tandem Repeats). En este trabajo se presenta la utilidad del uso de marcadores STR para detectar la presencia de células maternas y su impacto en el resultado del análisis de tejidos de pérdida gestacional temprana.

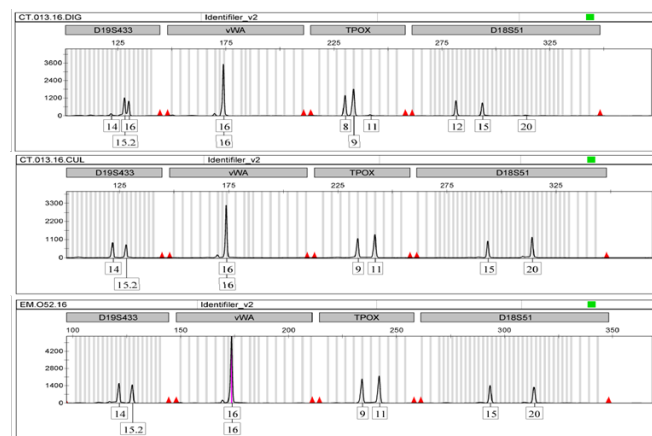
**Material.** Se consideraron los tejidos de pérdidas gestacionales recibidos en el periodo comprendido del 1° de Enero de 2015 al 31 de Agosto de 2016. Se solicitó muestra de sangre materna en EDTA, previo consentimiento informado. Para el análisis de STRs se empleó el estuche comercial AmpFISTR Identifier (Applied Biosystems), un secuenciador automático 3130 Genetic Analyzer de Applied Biosystems y el programa GeneMapper ID v3.2

**Método.** Las muestras se procesaron de forma habitual para su análisis citogenético. De las muestras de pérdidas gestacionales, se seleccionó el tejido embrionario, el cual fue procesado para cultivo (muestra digerida), de esta fracción seleccionada se tomó una alícuota para estudio molecular. Una vez terminado el tiempo de cultivo, se obtuvo una alícuota para estudio molecular (muestra de cultivo). Se extrajo ADN de forma automatizada con el equipo Maxwell. Se realizó amplificación por PCR tiempo final, la separación de amplificadas por electroforesis capilar y el análisis bioinformático. Se analizaron 15 marcadores genéticos STR de trece cromosomas incluyendo 13, 18, 21, 16 y amelogenina para la identificación del sexo cromosómico de la muestra.

**Resultados.** Se procesaron un total de 89 tejidos embrionarios de los cuales 12 (0.13) no presentaron crecimiento en algunos de ellos se realizó FISH o STRs para descartar alteraciones cromosómicas frecuentes, 40 presentaron alteraciones citogenéticas por bandas GTG y 37 presentaron cariotipo normal: 25(46,XX) y 12(46,XY). La proporción de resultados 46,XX con respecto a 46,XY fue 2:1 en los casos normales. En 16 de los casos con cariotipo 46,XX: 5 fueron tejido embrionario (0.31), 3 tejido materno (0.19) , 5 mezcla de ambos individuos

(0.31) y 3 no fueron concluyentes (0.19) debido a que no se contaba con la muestra materna.

Existen casos en los cuales la selección exhibió muy bajo contenido de células maternas (digerido) mientras que la muestra de cultivo una proporción mayor de células maternas, Figura 1.



**Figura 1. Análisis de Fragmentos**  
*Ejemplo de proliferación diferencial entre el tejido de pérdida gestacional y tejido materno.*

**Conclusiones.** La obtención de un resultado citogenético 46,XX en un tejido de pérdida gestacional debe complementarse con estudios moleculares que descarten la presencia de tejido materno.

Se corrobora que a pesar de realizar una adecuada selección del tejido para cultivo las características de del tejido materno favorecen su proliferación respecto a las células embrionarias

El uso de herramientas moleculares en conjunto con el análisis citogenético permite mejorar la certeza en los resultados obtenidos, lo cual impacta directamente en el asesoramiento genético de la pareja.

### Bibliografía.

- Gardner R, Sutherland G. Reproductive failure. In Chromosome abnormalities and genetic counseling. Oxford University. 2011(4): 339-362
- García A, Bermejo S, Hernández R. Diagnóstico citogenético en aborto espontáneo del primer trimestre. Ginecol Obstet Mex 2011;79(12):779-784
- Vanden Berg M, Van Maarle M, Van Wely M, Goddijn M. Genetics of early miscarriage. Biochimica et Biophysica Acta 1822 (2012)1951-1959.



# Sesión 6: ENFERMEDADES METABÓLICAS

Salón A301

Viernes 11 de noviembre de 2016 de 10:40 a 11:55 h

**Coordinadores:** Dra. Beatriz de la Fuente Cortéz, Dra. Yuritzi Santillán Hernández

CLAVE	HORA	AUTORES	TÍTULO
EM O-1	10:40– 10:55	<b>Fernández Hernández Liliana</b> , Alcántara Ortigoza Miguel Ángel, Fernández Lainez Cynthia, González del Ángel Ariadna, Ibarra González Isabel, Guillén López Sara, Vela Amieva Marcela	ESPECTRO MUTACIONAL EN PACIENTES MEXICANOS CON DEFICIENCIA DE 6-PIRUVOILTETRAHIDROPTERINA SINTASA (PTPS)
EM O-2	10:55– 11:10	<b>Juárez Osuna Jesús Alejandro</b> , Mendoza Ruvalcaba Sandra del Carmen, García Ortiz José Elías	DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LEUCODISTROFÍA METACROMÁTICA EN MÉXICO
EM O-3	11:10 11:25	<b>Hernández Orozco Angélica Alejandra</b> , Vázquez Avelar Sandra, del Real Guerrero Jesús, García Ortiz José Elías	ESPECTRO MUTACIONAL PARA FENILCETONURIA EN EL ESTADO DE JALISCO
EM O-4	11:25– 11:40	<b>Fernández Gancedo Andrés Oscar</b> , Cruz Realme Evelyn, Serrano Garza Adriana Mabel, Amaro Lara Melanie, Campos Acevedo Luis Daniel, Ibarra Ramírez Marisol, De la Fuente Cortez Beatriz Elizabeth, Martínez de Villareal Laura Elia, De la O Cavazos Manuel Enrique,	SEGUIMIENTO DE PACIENTES DE LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSOMAL HOSPITAL UNIVERSITARIO “JOSÉ E. GONZÁLEZ”
EM O-5	11:40– 11:55	<b>Navarrete Martínez Juana Inés</b> , Gaytán García María de Jesús, Cantú Consuelo, Cruz Héctor, Pérez Méndez Ayari, Mendoza Ibañez Oscar Isaac, Cervantes Barragán David Eduardo	SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE FABRY CON MUTACION p.Arg363Hys DETECTADOS POR TAMIZ METABÓLICO LISOSOMAL EN LOS SERVICIOS DE SALUD DE PETRÓLEOS MEXICANOS

## ESPECTRO MUTACIONAL EN PACIENTES MEXICANOS CON DEFICIENCIA DE 6-PIRUVOILTETRAHIDROPTERINA SINTASA (PTPS)

Liliana Fernández Hernández<sup>1</sup>, Miguel Ángel Alcántara Ortigoza<sup>1</sup>, Cynthia Fernández Lainez<sup>2</sup>, Ariadna González del Ángel<sup>1</sup>, Isabel Ibarra González<sup>3</sup>, Sara Guillén López<sup>2</sup>, Marcela Vela Amieva<sup>2</sup>

[dralilianafernandez@gmail.com](mailto:dralilianafernandez@gmail.com)

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Molecular, <sup>2</sup>Laboratorio de Errores del Metabolismo, Instituto Nacional de Pediatría. <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

*Palabras clave:* Deficiencia tetrahidropterina BH4, pacientes mexicanos, hiperfenilalaninemia

**Introducción.** La PTPS participa en la biosíntesis *de novo* de tetrahidropterina (BH4), cofactor de la fenilalanina hidroxilasa (PAH) que convierte fenilalanina (Phe) a tirosina. Su deficiencia (PTPSD, MIM#612719) se hereda como un rasgo autosómico recesivo y se caracteriza por hiperfenilalaninemia (HPA), hipotonía muscular, distonía, crisis convulsivas, trastornos del movimiento, discapacidad intelectual y ausencia de respuesta al tratamiento (1). El diagnóstico bioquímico se confirma por análisis de pterinas urinarias. La PTPSD es la forma más común (65.3%) de los desórdenes de BH4, con más de 650 casos reportados a la fecha (2) y >81 variantes patogénicas descritas en el gen responsable (*PTS*, 11q22.3-11q23.3). Se describe por primera vez el fenotipo y el genotipo *PTS* en pacientes mexicanos con PTPSD.

**Material.** Se incluyeron 3 pacientes no relacionados y un par de hermanos afectados mexicanos originarios del sureste de México (n=4, Huimanguillo, Tabasco, una familia consanguínea) y de la Ciudad de México (n=1) con diagnóstico inicial de fenilcetonuria (PKU) clásica por HPA, pero cuyo daño neurológico progresivo a pesar del manejo dietético, obligo a descartar PTPSD. Tres pacientes, previo al estudio molecular, contaron con diagnóstico bioquímico confirmatorio mediante pterinas.

**Métodos.** Se realizó PCR y secuenciación automatizada de los 6 exones y bordes exón-intrón del gen *PTS* (NM\_000317.2 NG\_008743.1 RefSeqGene). Las variantes nuevas fueron sometidas a análisis *in silico* y buscadas de forma dirigida en 176 controles sanos. En los familiares de primer grado disponibles (n= 3) se realizó el análisis dirigido de las variantes identificadas.

**Resultados.** En la **Tabla 1** se muestra el genotipo, así como los datos prenatales, neonatales y manifestaciones clínicas predominantes al momento de la sospecha diagnóstica de los 5 casos. Destaca en todos ellos el antecedente de la disminución en la percepción de movimientos fetales. Se identificaron tres variantes patogénicas diferentes. Las variantes c.73C>T o p.(Arg25\*) y c.393del o p.(Val132Tyrfs\*19) han sido previamente reportadas en estado heterocigoto, pero sin establecer una correlación clínica. La evaluación *in silico* de la variante novel c.331G>T o p.(Ala111Ser) identificada en 4/8 alelos *PTS*, se predice como benigna (Polyphen), tolerada (SIFT) y patogénica (MutationTaster), además de no identificarse en los 176

controles (352 alelos). Se confirmó el estado de portador en los padres del caso 4 y en la madre del 5.

**Tabla 1. Características clínicas, bioquímicas y genotipo de los pacientes con deficiencia de PTPS.**

Paciente	1	2	3 (hermano 2)	4	5
	Genotipo				
	c.73C>T; [331G>T]; p.(Arg25*); [Ala111Ser]	c.73C>T]; [331G>T]; p.(Arg25*); [Ala111Ser]	c.73C>T]; [331G>T]; p.(Arg25*); [Ala111Ser]	c.[393delA]; [393delA]; p.[Val132Tyrfs*19]; [Val132Tyrfs*19]	c.[331G>T]; [331G>T]; p.[Ala111Ser]; [Ala111Ser]
	Perfil bioquímico				
Phe (TN) (<120µM)	ND	419	1027	820	738
Phe (<120µM) al diagnóstico	1387	215	140	2626	290
	Manifestaciones clínicas				
Movimientos fetales disminuidos	+	+	+	+	+
Distress respiratorio	+	+	+	+	+
Irritabilidad	+	+	+	+	+
Sialores	+	+	+	+	+
Hipotonía	+	+	+	+	+
Crisis convulsivas	+	+	+	+	+
Distonía	+	+	+	+	+
Trastornos del movimiento	+	+	+	+	+
Falla para crecer	+	+	+	+	+
Discapacidad intelectual	+	+	+	+	+

**Conclusiones.** Se reporta por primera vez la presentación clínica y los genotipos *PTS* responsables en una muestra de pacientes mexicanos con PTPSD. Todos ellos tuvieron un diagnóstico tardío, lo que pudo favorecer las manifestaciones neurológicas severas, aunado al posible efecto del genotipo identificado. La variante novel p.(Ala111Ser) conformó el 50% de los alelos y aunque la evaluación *in silico* resultó contradictoria, la presentación clínica severa documentada en un caso homocigoto (paciente 5) y tres heterocigotos compuestos (dos casos índice y hermano) con un alelo amorfo (pacientes 1-3) apoya su efecto patogénico. El origen de 3 familias con la variante p.(Ala111Ser) de una misma población, sugiere un efecto fundador en el sureste mexicano, lo cual deberá corroborarse mediante haplotipos *PTS*.

**Agradecimientos.** El estudio molecular de *PTS* fue financiado por los “Recursos Fiscales del Programa E022” del INP.

### Bibliografía.

- Leuzzi V, Carducci CA, Carducci CL, Pozzessere S, Burlina A, et al. 2010. ClinGenet77(3):249-257.
- Han B, Zou H, Han B, Zhu W, Cao Z, Liu Y. 2015. BrainDev37(6):592-598.
- Blau N. 2016. HumMutat37(6):508-15  
Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, et al. 2015. GenetMed 17(5):405-424.

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE LEUCODISTROFÍA METACROMÁTICA EN MÉXICO

Jesús Alejandro Juárez Osuna(1,2), Sandra del Carmen Mendoza Ruvalcaba(2) , José Elías García Ortiz(2).

1) Instituto de Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco; 2) Laboratorio de Bioquímica IB, División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco.

[dghalejandrojuarez@gmail.com](mailto:dghalejandrojuarez@gmail.com)

*Palabras clave: Actividad enzimática, Arilsulfatasa A, ARSA, Leucodistrofia Metacromática.*

**Introducción.** La Leucodistrofia Metacromática (MLD; OMIM#250100), es una patología neurodegenerativa y autosómica recesiva que forma parte del grupo de enfermedades lisosomales. Se caracteriza por el acúmulo intralisosomal de esfingolípidos en diversos tejidos del organismo debido a la deficiencia de la enzima arilsulfatasa-A (ASA; EC 3.1.6.8). La deficiencia de ASA es causada principalmente por mutaciones en el gen *ARSA*. Se han identificado diversas variantes alélicas del gen *ARSA*, de ellas las más comunes son g.459+1 G>A (presente en un 25%), g.1204+1 G>A, P426L (presente en un 25%) e I179S (presente en un 12.5%). Por otro lado, aproximadamente 1 de cada 15 individuos sanos en México (7.5%) presenta una deficiencia sustancial de ASA. Estos individuos expresan hasta una décima parte de la actividad enzimática normal, sin desarrollar la enfermedad. La pseudodeficiencia de ASA (PD-ASA) se ha asociado principalmente a la presencia de dos alelos: c.1055A>G (p.N352S; rs207142)1 y c.\*96A>G (rs6151429).

El objetivo de este trabajo fue realizar el diagnóstico bioquímico e identificar las mutaciones presentes en *ARSA*, en pacientes con sospecha clínica de MLD.

**Material.** Se incluyeron muestras de 63 pacientes con sospecha clínica de MLD, en las cuáles se realizó la determinación de actividad enzimática en leucocitos de ASA, con el sustrato 4-nitrocatecol sulfato (Sigma® LifeScience). Para las variantes de pseudodeficiencia se utilizaron las enzimas de restricción *BsrI* y *DdeI* (Time-Saver™ New England, BioLabs® Inc.) , mientras que para las demás variantes se emplearon los iniciadores necesarios para la amplificación de los 8 exones del gen *ARSA* así como de sus regiones flanqueantes, además del kit Big Dye Primer (Applied Biosystems) y el equipo ABI Prism 310 (Applied Biosystems).

**Métodos.** Se obtuvieron leucocitos con ACD-Dextran y se determinó la concentración de proteínas totales [1]. El ensayo de actividad enzimática se llevó a cabo con una modificación al ensayo de Percy [2]. Si el ensayo bioquímico resultó positivo, se procedió a descartar la

presencia de una pseudodeficiencia por medio de RFLP de las dos variantes asociadas, así como el ensayo de otra sulfatasa (ASB) con la finalidad de descartar deficiencia múltiple de sulfatasas (MSD). Las demás variantes se identificaron por secuenciación Sanger de la región codificante y flanqueante de *ARSA*.

**Resultados.** 4 pacientes (6.35%) resultaron positivos para la deficiencia de ASA, ninguno de ellos fue deficiente de otra sulfatasa, y solo uno presentaba la variantes de pseudodeficiencia en estado heterocigoto, por lo que las 4 se incluyeron al diagnóstico molecular, los resultados de actividad enzimática y las variantes encontradas se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. *Resultado del diagnóstico bioquímico de ASA e identificación de mutaciones en ARSA.*

Paciente	nmol/mg de proteína/min*	c.1055 A>G	c.*96 A>G	Alelo A	Alelo B
1	0.2764	AA	AA	c.293 C>T	c.1283 C>T
2	0.3390	AG	AG	c.465+1 A>G	c.1462 C>T <sup>‡</sup>
3	0.2292	AA	AA	c.293 C>T	x
4	0.1700	AG	AA	c.465+1 A>G	c.677 C>T

\*Rango control (0.7-5.3 nmol/mg de proteína/min).

<sup>‡</sup>Variante asociada a pseudodeficiencia.

x Mutación no encontrada.

**Conclusiones.** Los cuatro individuos que se incluyeron al diagnóstico molecular presentaron mutaciones, sin embargo, uno de las mutaciones encontradas en el paciente 2 (c.1462 C>T<sup>‡</sup>), ha sido asociada a pseudodeficiencia y en el caso del paciente 3, solo se encontró una mutación. En los pacientes 1 y 4 se confirmó el diagnóstico bioquímico con la presencia de dos mutaciones patogénicas, mientras que en los pacientes 1 y 3 es necesario revisar nuevamente las secuencias con la finalidad de encontrar una segunda mutación patogénica.

### Bibliografía.

- Lowry OH, et al. 1951. J Biol Chem. 193(1):265-75.
- Percy AK, Brady RO.1968. Science161(3841):594-5.
- Barth, et al. 1994. J Med Genet. 31(9):667-71.

## ESPECTRO MUTACIONAL PARA FENILCETONURIA EN EL ESTADO DE JALISCO

Angélica Alejandra Hernández Orozco<sup>1</sup>, Sandra Vázquez Avelar<sup>2</sup>, Jesús del Real Guerrero<sup>2</sup>, José Elías García Ortiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO - IMSS), <sup>2</sup>Hospital General Regional No. 46, Servicio de Pediatría (IMSS). angelica\_hdez@live.com, jose.elias.garcia@gmail.com

*Palabras clave:* Fenilcetonuria, PAH, c.60+5 G>T, PKU

**Introducción.** La fenilcetonuria (PKU; OMIM 261600) es un error innato del metabolismo producido por la deficiencia de la enzima fenilalanina hidroxilasa (PAH; EC 1.14.16.1), el gen se ubica en el cromosoma 12q23.2<sup>(1)</sup>, con una incidencia de 1: 10,000 en recién nacidos vivos<sup>(2)</sup>. Su deficiencia induce elevadas concentraciones sanguíneas de fenilalanina (Phe) y tirosina (Tyr). La hiperfenilalanemia (HAP) es ocasionada en un 98% de los casos por mutación en el gen *PAH*, el resto son por mutaciones en las enzimas involucradas en la tetrahydrobiopterina (BH4)<sup>(3)</sup>. El daño neurológico severo, déficit intelectual y la neurodegeneración es característico en estos pacientes<sup>(4)</sup>. El diagnóstico confirmatorio debe ser realizado en todo neonato con niveles bioquímicos alterados, siendo el tamizaje neonatal el diagnóstico temprano<sup>(3)</sup>. El estado de Jalisco presenta una alta prevalencia de PKU, especialmente la región de los Altos; el objetivo de este trabajo es describir las mutaciones asociadas a PKU en los pacientes detectados por tamizaje metabólico neonatal en el Instituto Mexicano de Seguro Social (IMSS) en el estado de Jalisco.

**Material y Métodos.** Se recopiló la información de 22 pacientes con diagnóstico de PKU por tamizaje metabólico neonatal, provenientes del estado de Jalisco, en el Hospital General Regional No. 46 (IMSS), durante el periodo del 01/01/05 hasta el 30/06/2016. Estos individuos fueron sometidos a análisis bioquímico para la cuantificación de Phe, una vez identificada la deficiencia en la actividad enzimática, se realizó el diagnóstico molecular. Todos los pacientes fueron referidos a la División de Genética del Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO-IMSS, para asesoramiento genético.

**Resultados.** Se analizaron 22 pacientes con diagnóstico de PKU, originarios del estado de Jalisco, de los cuales el 4.5% fueron negativos para mutaciones más frecuentes y el 18.18% no fueron sometidos a análisis molecular por diversas causas. De los pacientes analizados molecularmente, encontramos que el 45.05% de los pacientes fueron positivos para la mutación c.60+5G>T, mientras que el 54.95% presentaron 11 mutaciones

diferentes en porcentajes distintos (Figura 1); de éstos se encontró el alelo c.791A>G no descrito en la base de datos Biopku<sup>(5)</sup>. El 29.41% de los pacientes son homocigotos y el 70.58% heterocigotos compuestos. Los tipos de mutaciones encontradas fueron 67.64% de corte y empalme, el 29.41% de sentido equivocado y sólo el 2.94% con delección. El 29.41% son candidatos para la terapia con BH4.

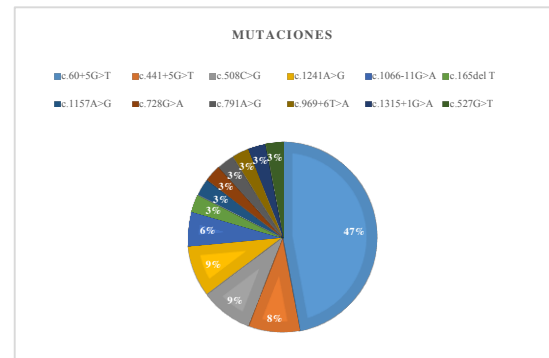


Figura 1. Mutaciones encontradas en la muestra de pacientes con PKU en el estado de Jalisco.

**Conclusiones.** La mutación más frecuente encontrada fue c.60+5G>T. Se encontró una variante no descrita, c.791A>G. La relación genotipo-fenotipo es del 82.35%. De acuerdo con el estudio de predicción de respuesta al tratamiento, solo el 29.41% de los individuos son candidatos para terapia con BH4. La mutación c.60+5G>T encontrada en población jalisciense es más frecuente en comparación con el resto del país<sup>(6)</sup>. Con base en datos epidemiológicos, se calcularon las prevalencias e incidencias por regiones en el estado además de las frecuencias de portadores de PKU por área geográfica, los cuales se presentan en el trabajo *in extenso*.

### Bibliografía.

1. Online Mendelian Inheritance in Man®. Revisado 28 Agosto 2016.
2. Patel D, Kopec J, Fitzpatrick F, McCorvie TJ, Yue W. *Sci Rep.* 2016 Apr 6;6:23748.
3. Belmont-Martínez L, Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Guillén-López S, Monroy-Santoyo S, et al. *Acta Pediatr Mex* 2012; 33(6):296-300.
4. Schuck PF, Malgarin F, Cararo JH, Cardoso F, Streck EL, et al. *Aging and Disease* 2015, Volume 6 (5).
5. Database of Pediatric Neurotransmitter Disorders, Biopku. Revisado 28 Agosto 2016.
6. Vela-Amieva M, Abreu-González M, González-delAngel A, Ibarra-González I, Fernández-Lainez C, et al. *Clin Genet* 2015, 88: 62-67.

## SEGUIMIENTO DE PACIENTES DE LA CLÍNICA DE ENFERMEDADES POR ALMACENAMIENTO LISOSOMAL HOSPITAL UNIVERSITARIO “JOSÉ E. GONZÁLEZ”

Dr. Andrés Fernández Gancedo<sup>1</sup>, Dra. Evelyn Cruz Realme<sup>1</sup>, Dra. Adriana Mabel Serrano Garza<sup>1</sup>, Dra. Melanie Amaro Lara<sup>1</sup>, Dr. Luis Daniel Campos Acevedo<sup>1</sup>, Dra. Marisol Ibarra Ramirez<sup>1</sup>, Dra. Beatriz Elizabeth de la Fuente Cortez<sup>1</sup>, Dra. Laura Elia Martínez de Villareal<sup>1</sup>, Manuel Enrique De la O Cavazos<sup>2</sup> [laelmar@yahoo.mx](mailto:laelmar@yahoo.mx)

<sup>1</sup>Departamento de Genética, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González Monterrey, N.L. México

<sup>2</sup>Departamento de Pediatría, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González Monterrey, N.L. México  
Mucopolisacaridosis, Seguimiento, Tratamiento

**Introducción.** Las enfermedades por atesoramiento lisosomal, son causadas por deficiencias en las enzimas lisosomales. Se han descrito más de 50, entre las que se encuentran las mucopolisacaridosis (MPSs), las cuales se deben al acumulo de glucosaminoglucanos en diferentes tejidos (hueso, cartílago, tendones, córnea, piel y tejido conectivo). La aparición de los síntomas, inicia en la vida posnatal, evidenciándose meses o inclusive años después del nacimiento provocando daños irreversibles. La terapia de reemplazo enzimático (TRE) ha probado ser efectiva para las manifestaciones periféricas (1). El objetivo de este trabajo es presentar la experiencia en el Hospital Universitario con pacientes afectados por MPSs que se encuentran actualmente en TRE.

**Pacientes y Métodos.** Pacientes del Noreste de México, que fueron valorados por un genetista y en los que se confirmó el diagnóstico de MPS I y MPS II. (GAGs en orina, estudio molecular)

Para la inclusión y seguimiento de pacientes se siguió el protocolo del Hospital, así como las guías de CENETEC (2, 3). Se llevó a cabo el registro y evaluación de: somatometría, estudios de laboratorio y de gabinete, basales y de seguimiento: radiografías, RM de cerebro y evaluaciones médicas por: pediatría, genética, neurología, ortopedia y rehabilitación, oftalmología, otorrinolaringología.

**Resultados.** De enero de 2011 a julio de 2016, se han ingresado 7 pacientes, 2 con MPSI y 5 con MPSII. El rango de edad de inicio es de 2-9 años. El número de ciclos promedio que han recibido es de 2.5 por mes (rango 1.6-4). A su ingreso ambos pacientes con MPSI presentaban compromiso cardíaco sin daño neurológico, uno con condición leve (edad: 10 años) que ha presentado avance de la enfermedad (5 años de terapia con 58.7% de apego) y otro con grado avanzado (edad: 2 años) que permanece igual (2 meses de terapia, 80% de apego).

De los casos de MPSII, 3 presentaban compromiso neurológico y grado avanzado al inicio, 2 de los cuales han tenido progresión de la enfermedad con 58-78% de apego en 5 años de tratamiento (edad de inicio de la TRE 8 y 11 años) y uno (edad de inicio 8 años) permanece igual (2

años de terapia y 33.6% de apego); los otros 2 casos leves (edad de inicio TRE 3 años de edad) con 5 años y 6 meses de tratamiento, cada uno y apego mayor del 85%, permanecen estables.

**Conclusiones.** Los pacientes tuvieron mayor apego al tratamiento durante los primeros años de la terapia. En los casos de MPSII que ingresaron con un estado avanzado de la enfermedad, ésta parece seguir su curso ya que los de mayor tiempo de tratamiento actualmente se encuentran con traqueostomía, gastrostomía, medidas de sostén y cuidados paliativos; En los casos leves, ingresaron de menor edad y con mejor apego, con aparente mejor evolución. Los pacientes con MPSI el de mayor edad a su ingreso presentó deterioro de la condición, con un apego cercano al 60%. El segundo caso es muy prematuro hacer una evaluación.

Los pacientes que iniciaron a menor edad y con mejor apego, son los que presentan estabilidad en los síntomas, por lo que es necesario realizar esfuerzos por la detección temprana de los casos, asegurar la asistencia a las terapias y tomar en cuenta los criterios de inclusión y suspensión de tratamiento, lo cual llevaría a la optimización de recursos.

**Agradecimientos.** A los médicos del departamento de pediatría por su apoyo en el tratamiento y seguimiento de los pacientes de la clínica.

### Bibliografía

1. Roberto Giugliani, Andressa Federhen, Maria Verônica Muñoz Rojas, Taiane Vieira, Osvaldo Artigalás, et al. 2010, Genetics and molecular Biology 33, 4, 589-604.
2. Juan Carlos Carpio Hernandez, Mario Gonzalez Vite, Miguel Arturo Marquez Gutierrez, Marta Ortiz Aranda, Leticia Rodriguez Ocon. Detección oportuna, diagnóstico y tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo I en edad pediátrica. México. Secretaria de Salud 2010
3. Carmen Amor Avila Rejon, Francisco Cruz Olivo, Miguel Arturo Marquez Gutierrez, Lamberto Moreno, Gomez, Diagnóstico y tratamiento de mucopolisacaridosis tipo II. México. Secretaria de Salud 2011.



## SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON ENFERMEDAD DE FABRY CON MUTACION p.Arg363Hys DETECTADOS POR TAMIZ METABÓLICO LISOSOMAL EN LOS SERVICIOS DE SALUD DE PETRÓLEOS MEXICANOS

Juana Inés Navarrete Martínez<sup>1</sup>, María de Jesús Gaytán García<sup>1</sup>, Consuelo Cantú<sup>2</sup>, Héctor Cruz<sup>2</sup>, Ayari Pérez Méndez<sup>3</sup>, Oscar Isaac Mendoza Ibañez<sup>3</sup>, David Eduardo Cervantes Barragán<sup>1</sup>. 1. Departamento de Genética. Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, 2 Laboratorio Genomi-k, Monterrey, Nuevo León. 3 Facultad de Medicina, Tercer año, UNAM.

[juana.ines.navarrete@pemex.com](mailto:juana.ines.navarrete@pemex.com)

*Palabras clave: enfermedad de Fabry, mutación p.Arg363Hys, tamizaje lisosomal*

**Introducción.** La enfermedad de Fabry es un trastorno del metabolismo lisosomal de los glicoesfingolípidos con un modo de herencia ligado al X, la cual produce por mutaciones en el gen *GLA* en Xq22.1 la cual genera la deficiencia de la enzima lisosomal  $\alpha$ -galactosidasa que es la responsable del catabolismo de globotriasilceramida (GL3), cuya deficiencia o ausencia condiciona el acumulo de este sustrato en los lisosomas de las células del endotelio vascular. (1)(2). Se han descrito más de 1000 mutaciones a lo largo de los 7 exones, del gen, la mayoría de ellas privadas y poco recurrentes. La mutación c.1088G>A (p.Arg363Hys) es una mutación poco frecuente descrita por Cooper *et al.* y caracterizada en pacientes con fenotipo contradictorios desde un fenotipo clásico, variante renal, hasta sugestivamente variante de pseudodeficiencia. Bioquímicamente presenta una actividad residual en promedio del 31% *in vitro*, mejorando hasta un 57.9% en tratamiento con chaperonas, sin un promedio de LysoGB3. Análisis *in silico* demuestran un efecto probablemente patológico. (3) **Objetivo:** Se pretende caracterizar mediante marcadores bioquímicos a pacientes positivos del tamizaje lisosomal con la mutación c.1088G>A (p.Arg363Hys) y familiares relacionados

**Material y Métodos.** A través de tamizaje lisosomal realizado a todos los recién nacidos de la población derechohabiente de PEMEX de toda la República Mexicana del 1 de julio de 2012 al 15 de abril de 2016, se realizó tamizaje. Se analizaron un total de 49,179 RNV.

**Resultados.** Se han encontrado 5 pacientes positivos para enfermedad de Fabry de los cuales 3 pacientes son no relacionados y presentan la mutación c.1088G>A. (Tabla 1)

**Tabla 1. Resultados de la actividad enzimática de los pacientes,**

#	Actividad enzimática	cDNA	Proteína
---	----------------------	------	----------

1	0.4	c.1088G>A	p.Arg363Hys
2	0.6	c.1088G>A	p.Arg363Hys
3	0.4	c.1088G>A	p.Arg363Hys

**Discusión y Conclusión.** La mutación c.1088G>A p.Arg363Hys es la mutación más frecuente hallada en el tamizaje lisosomal realizado en los servicios médicos de PEMEX en pacientes con Enfermedad de Fabry, con una frecuencia de 1 en 16,393 varones recién nacidos para esta mutación. A través del hallazgo en los recién nacidos se ha ampliado el estudio a diversos miembros de la familia mediante árbol genealógico, medición de la actividad enzimática y búsqueda de la mutación. En cada uno de ellos se ha realizado mediciones de lysoGb3, semestral, así como seguimiento clínico, por laboratorio y bioquímico. En un individuo de acuerdo a los criterios anteriores se inició terapia de reemplazo enzimático. Ya que esta mutación impresiona ser prevalente en nuestra población se pretende describir el comportamiento clínico y bioquímico de los pacientes con el fin de caracterizar el efecto patológico de esta variante con el fin de orientar el manejo de los pacientes y definir el espectro clínico de la patología.

### Bibliografía

- Desnick R.J. Ioannou Y. Eng Christine M. *Alfa Galactosidase A Deficiency: Fabry Disease. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. Vol. III 8<sup>th</sup> Edition 2001. 3733-3774*
- Cox T.M. Biomarkers in Lysosomal Storage Diseases Fabry Disease. Perspectives from 5 years of the Fabry Outcome Survey. 2010. 75-92.
- Ries M., Gal A. Genotype-Phenotype Correlation in Fabry Disease. Perspectives from 5 years of the Fabry Outcome Survey 2010. 331-338.

# Sesión 7: GENÉTICA DE POBLACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Salón 301c

Sábado 12 de noviembre de 2016 de 09:00 a 10:45 h

**Coordinadores:** Dra. Bertha Ibarra Cortés, Dr. Rodrigo Rubi Castellanos

CLAVE	HORA	AUTORES	TÍTULO
GP O-1	9:00 – 9:15	<b>Cortés Trujillo Irán</b> , Martínez Cortés Gabriela, Zúñiga Chiquette Fernando, Solís Rivera Adriana, Rangel Villalobos Héctor.	FRECUENCIAS HAPLOTÍPICAS DE CUATRO GRUPOS DE LIGAMIENTO INCLUIDOS EN EL INVESTIGADOR ARGUS X-12 KIT, EN VARONES MESTIZOS MEXICANOS
GP O-2	9:15 – 9:30	<b>Villarruel Vázquez Ricardo Emmanuel</b> , Macías Luis, León Paola, Villamil Hugo, López Blanca E, Morán Sofía, Ocampo Elvira, Aguilar Carlos A, Villarreal Teresa, Canizales Quinteros Samuel	ASOCIACIÓN DE VARIANTES EN EL GEN <i>NLRP3</i> DEL INFLAMASOMA CON LA HIPERTRIGLICERIDEMIA EN NIÑOS DE LA CIUDAD DE MÉXICO
GP O-3	9:30 – 9:45	<b>Ochoa Ramírez Luis Antonio</b> , Díaz Camacho Sylvia Páz, Becerra Loaiza Denisse Stephania, Servín Vázquez Luis Alfonso, Sánchez Zazueta Jorge Guillermo, Velarde Félix Jesús Salvador	ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN DEL RECEPTOR DE VITAMINA D ( <i>VDR</i> ) EN PACIENTES CON VITILIGO
GP O-4	9:45 – 10:00	<b>Ortiz Cruz Gabriela</b> , Aguayo Gómez Adolfo, Luna Muñóz Leonora, Sánchez Hernández Beatriz, Muñóz Téllez Luis, Mutchinick B Osvaldo	ESTIMACIÓN DE PERFILES DE RIESGO GENÓMICO ASOCIADOS AL MIELOMENINGOCELE EN MESTIZO-MEXICANOS: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO.
GP O-5	10:00 - 10:15	<b>Becerra Loaiza Denisse Stephania</b> , Sánchez Leyva Marina Guadalupe, Osuna Ramos Juan Fidel, Sánchez García Dulce Carolina, Ochoa Ramírez Luis Antonio, Félix Espinoza Rafael, Cázarez Salazar Silvestre Guadalupe, Sánchez Zazueta Jorge Guillermo, Velarde Félix Jesús Salvador.	ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA ( <i>TNF-<math>\alpha</math></i> ) EN PACIENTES CON DENGUE
GP O-6	10:15 - 10:30	<b>Zúñiga Castellanos Rubi Alejandra</b> , Rangel Villalobos Héctor, Martínez Cortés Gabriela	ANÁLISIS DE ANCESTRÍA GENÉTICA EN TRES POBLACIONES MESTIZAS DE MÉXICO A PARTIR DE 46 MARCADORES AUTOSÓMICOS AIM-INDELS

GP O-7	10:30 - 1045	<b>Martínez Cortés Gabriela,</b> Rangel Villalobos H, García Aceves M, López Hernández LB, Favela-Mendoza AF	ESTRUCTURA GENÉTICA DE POBLACIONES MESTIZAS DE MÉXICO INFERIDA A PARTIR DE 68 MARCADORES DE INSERCIÓN- DELECIÓN (Indels)
--------	-----------------	---	--



## FRECUENCIAS HAPLOTÍPICAS DE CUATRO GRUPOS DE LIGAMIENTO INCLUIDOS EN EL INVESTIGATOR ARGUS X-12 KIT, EN VARONES MESTIZOS MEXICANOS

Irán Cortés-Trujillo, Gabriela Martínez-Cortés, Fernando Zúñiga-Chiquette, Adriana Solís-Rivera, Héctor Rangel-Villalobos. Centro Universitario de la Ciénaga (UdeG). ([iran.cortru@gmail.com](mailto:iran.cortru@gmail.com) [hrangel13@hotmail.com](mailto:hrangel13@hotmail.com))

*Palabras clave: cromosoma-X, X-STRs, haplotipos*

**Introducción.** El cromosoma X presenta patrones únicos de transmisión respecto a los cromosomas autosómicos y al cromosoma sexual Y. Aunque las mujeres lo heredan igual que un autosómico, los varones lo heredan sólo a sus hijas en forma de haplotipo y prácticamente sin recombinar. Esta cualidad lo ha convertido en una alternativa eficaz para resolver casos complejos de parentesco donde al menos se incluya a una mujer, tales como hermandad, media hermandad, incesto, entre otros (1). Los marcadores de elección para realizar esta tarea son las repeticiones cortas en tándem o *short tandem repeats* del cromosoma X (X-STRs), loci multialélicos fácilmente analizables en la mayoría de laboratorios de genética forense. El único kit comercial para analizar X-STRs en identificación humana es el Investigator Argus X-12 (QIAGEN), el cual contiene cuatro bloques de ligamiento conformado por tres X-STRs que forman haplotipos por su escasa recombinación (2). Aunque la compleja interpretación de casos reales abordados con X-STRs se ha facilitado por la reciente implementación del software FamLinkX (3), éste requiere conocer las frecuencias haplotípicas de la población para obtener estimaciones correctas en casos forenses y de paternidad. Por lo tanto, nos propusimos reportar las frecuencias haplotípicas del kit Argus X-12 Kit en varones mestizos de diferentes regiones de México, para alimentar al software FamLink-X.

**Material.** 465 muestras de DNA de varones mestizos no emparentados: 247 de región noroeste y 218 de región sureste de México.

**Métodos.** El DNA fue extraído utilizando tarjetas FTA Whatman®. La amplificación se llevó a cabo con el Investigator Argus X-12 Kit QIAGEN™, seguida de EC en un analizador genético ABI-Prism 3130 con ayuda del software Genemapper 3.0 (Applied Biosystems, Foster City, CA). Se siguieron las recomendaciones del fabricante. Los haplotipos se estimaron por el método de conteo y fueron capturados manualmente en Microsoft Excel. El análisis inicial se llevó a cabo mediante estadística descriptiva; eventualmente se realizará un interoblacional.

**Resultados.** El número de haplotipos observados varió para cada grupo de ligamiento (de 96 a 164). Se observó que el grupo de ligamiento I presentó mayor número de haplotipos con 164 y 137 para cada región geográfica, respectivamente. Este grupo también presentó el mayor número de haplotipos únicos (n= 118). Destacó el haplotipo 13-32-16 para el grupo III por ser el más frecuente en población mexicana (n= 20; Tabla 1).

**Tabla 1.** Distribución de los haplotipos de los grupos de ligamiento del ki Argus X-12

Grupo de ligamiento (n total)	Haplotipos observados	Número de haplotipos únicos	Haplotipo más común (veces que aparece)	Frecuencia del haplotipo más común
REGIÓN NORTE-OCCIDENTE				
I (238)	164	118	10 21 18 (5) 10 15 18 (5) 11 20 18 (5)	0,02101
II (241)	137	73	14 16 20 (6)	0,02490
III (240)	124	80	13 33 16 (11)	0,04583
IV (242)	133	97	15 37 29 (8)	0,03306
REGIÓN CENTRO-SUR-SURESTE				
I (215)	137	102	10 23 25.1 (7)	0,03256
II (212)	132	81	13 17 14 (5) 13 17 20 (5) 14 18 21 (5) 15 17 14 (5)	0,02358
III (213)	96	56	13 32 16 (20)	0,09390
IV (215)	115	71	15 37 30 (9)	0,04186

**Conclusiones.** Se generó una base de datos con haplotipos X-STRs que permitirá la correcta aplicación del kit en identificación humana en México.

**Agradecimientos.** A Qiagen México y CONACYT (N°129693) por su apoyo conjunto al Dr. Rangel para este proyecto.

### Bibliografía

1. Pinto N, Gusmao L, Amorim A. 2010. Forensic Sci 5:27-32
2. Eddelman J, Lutz-Bonengel S, Hering S. 2012. J Forensic Sci: 6: 24–34.
3. Kling D, Dell'Amico B, Tillmar A. 2015. Forensic Sci 17:1–7.

## ASOCIACIÓN DE VARIANTES EN EL GEN *NLRP3* DEL INFLAMASOMA CON LA HIPERTRIGLICERIDEMIA EN NIÑOS DE LA CIUDAD DE MÉXICO

Ricardo Villarruel-Vázquez<sup>1</sup>, Luis Macías<sup>1</sup>, Paola León<sup>1</sup>, Hugo Villamil<sup>1</sup>, Blanca E. López<sup>1</sup>, Sofía Morán<sup>1</sup>, Elvira Ocampo<sup>1</sup>, Carlos A. Aguilar<sup>2</sup>, Teresa Villarreal<sup>3</sup>, Samuel Canizales-Quinteros<sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, Facultad de Química, UNAM/ INMEGEN,

<sup>2</sup>INCMNSZ; <sup>3</sup>INMEGEN, Ciudad de México, México.

ricardo.villarruel@gmail.com, cani@unam.mx\*

Palabras clave: metabolismo, inflamación, obesidad

### Introducción.

El inflamasoma es un complejo multiprotéico que en respuesta a cambios en la homeostasis metabólica activa a la caspasa-1, la cual promueve la liberación de interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ). Una de las proteínas más estudiadas que conforman al inflamasoma es el receptor tipo NOD dominio de pirina que contiene la proteína 3 (*NLRP3*)<sup>(1)</sup>. Se ha mostrado en modelos animales que la ausencia del gen *nlrp3* afecta el funcionamiento del inflamasoma. Esta deficiencia, genera alteraciones como aumento de la adiposidad y dislipidemias <sup>(2)</sup>. En humanos variantes en el gen *NLRP3* se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar diabetes e hiperuricemia<sup>(3)</sup>. Sin embargo, no hay estudios en humanos que hayan evidenciado si variantes en el gen *NLRP3* pueden generar las alteraciones metabólicas que se muestran en los modelos animales deficientes de este gen.

Por ello, el objetivo de este estudio es evaluar la asociación de variantes en el gen *NLRP3* con la obesidad y los rasgos del síndrome metabólico, en una muestra de población infantil de la Ciudad de México.

**Material.** Poblaciones de estudio: El análisis de asociación se realizó a través de un estudio de casos y controles, que incluyó a 658 niños delgados [ $15 \leq$  percentil del índice de masa corporal (pIMC)  $\leq 75$ ] y 556 niños obesos (pIMC  $\geq 95$ ). Los resultados obtenidos se replicaron en una población de 238 adultos delgados ( $18.5 \leq$  IMC  $\leq 24.9$ ) y 583 adultos obesos (IMC  $\geq 30$ ).

**Métodos.** Se analizaron 24 polimorfismos de un nucleótido (SNPs) que se encontraban en la región del gen *NLRP3*, los cuales presentaron una frecuencia alélica  $>0.1$  y fueron utilizados en los análisis de asociación con la obesidad y rasgos metabólicos. Los rasgos metabólicos se definieron de acuerdo a los criterios de de Ferranti para el síndrome metabólico en niños<sup>(4)</sup>. Los ajustes de mezcla étnica se realizaron por análisis de componentes principales considerando más de 500,000 SNPs provenientes del microarreglo

MEGA (Illumina). Para los análisis estadísticos se utilizó regresión logística multinomial en el programa SPSS v10.

**Resultados.** Las variantes analizadas del gen *NLRP3* no mostraron asociación con la obesidad o con los rasgos metabólicos en la población completa de niños. Sin embargo, al estratificar en obesos y delgados, el SNP rs12139701 ubicado en la región promotora del gen *NLRP3*, mostró asociación significativa con la hipertrigliceridemia (HTG), en ambos grupos. De manera interesante, el alelo menos frecuente se asoció con un riesgo aumentado de HTG en niños delgados (OR= 1.373;  $p=0.015$ ). En contraste, el mismo alelo se asoció con un menor riesgo de HTG en niños obesos (OR= 0.669;  $p=0.005$ ). El estudio en adultos replicó la asociación con mayor riesgo de HTG en los sujetos delgados (OR=1.870  $p=0.006$ ). Sin embargo, en los adultos obesos no se observó asociación con la HTG (OR=1.125  $p=0.346$ ). Un análisis combinado de sujetos delgados (niños y adultos) mostró un riesgo incrementado de HTG (OR= 1.704;  $p=5 \times 10^{-4}$ ).

### Conclusiones.

Estos hallazgos sugieren que la edad y el estado nutricional modifican el efecto de SNP rs12139701 en el desarrollo de la hipertrigliceridemia. En nuestro conocimiento, este es el primer estudio que muestra asociación de variantes en el gen *NLRP3* del inflamasoma con rasgos metabólicos en humanos.

**Agradecimientos.** Este proyecto fue realizado con los financiamientos CONACyT SALUD-2009-01-113861 y CONACyT PEI-213481.

### Bibliografía

1. Hanekalus M and O'Neill, L. 2015. Immunological Reviews. 265:53-62.
2. Stienstra R, van Diepen JA, Tack CS, Zaki MH, van de Veerdonk FL, et al. 2011. PNAS. 108:15324-15329.
3. Dinarello CA. 2011. Blood. 117:3720-3732.
4. de Ferranti SD, Gauvreau K, Ludwig DS, Neufeld EJ, Newburger JW, et al. 2004. Circulation. 110:2493-3497.

## ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN DEL RECEPTOR DE VITAMINA D (VDR) EN PACIENTES CON VITILIGO

Luis Antonio Ochoa-Ramírez,<sup>1</sup> Sylvia Páz Díaz-Camacho,<sup>1</sup> Denisse Stephania Becerra-Loaiza,<sup>1</sup> Luis Alfonso Servín-Vázquez,<sup>2</sup> Jorge Guillermo Sánchez-Zazueta,<sup>3</sup> Jesús Salvador Velarde-Félix<sup>1,2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Posgrado en Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa (UAS). <sup>2</sup>Hospital General de Culiacán, Servicios de Salud Sinaloa. <sup>3</sup>Cuerpo académico "Inmunogenética y Evolución" UAS-CA-265, Escuela de Biología, UAS

[luisochoaram@hotmail.com](mailto:luisochoaram@hotmail.com), [\\*jsvelfe@hotmail.com](mailto:*jsvelfe@hotmail.com)

Palabras clave: vitiligo, receptor de vitamina D, polimorfismo

**Introducción.** El vitiligo es un trastorno de la pigmentación adquirido y progresivo, caracterizado por la pérdida de melanocitos epidérmicos. La vitamina D posee funciones estimuladoras y protectoras en melanocitos ejercidas a través de la activación de su receptor nuclear.<sup>1</sup> Polimorfismos en el gen del receptor de vitamina D (VDR) han sido asociados a riesgo a vitiligo en población turca y egipcia, y a protección en población china.<sup>1-3</sup> El objetivo del presente estudio es determinar la asociación de los polimorfismos *BsmI*, *ApaI* y *TaqI* del gen VDR con vitiligo en población mexicana.

**Materiales y métodos.** Se realizó un estudio de casos y controles en 125 pacientes con diagnóstico de vitiligo y 135 individuos sin vitiligo ni antecedente familiar del mismo, ni enfermedades autoinmunes y/o tiroideas; ambos grupos con ancestría del noroeste de México. Los datos clínicos de los pacientes se colectaron mediante un cuestionario. Las frecuencias de los polimorfismos *BsmI*, *ApaI* y *TaqI* se determinaron por PCR-RFLP de acuerdo a condiciones ya descritas.<sup>3</sup> Las pruebas de equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) y de asociación fueron realizadas mediante  $\chi^2$  en el programa DeFinetti (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Las frecuencias haplotípicas fueron analizadas para desequilibrio de ligamiento y asociación mediante el programa SHEsis (<http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>).

**Resultados.** Las frecuencias de los polimorfismos del gen VDR se muestran en la tabla 1. Los polimorfismos cumplen con EHW en todos los grupos. No se encontró asociación de los polimorfismos con vitiligo *per se*. No obstante, al comparar las formas clínicas encontramos que el genotipo heterocigoto de *BsmI* se asocia a protección contra vitiligo activo, la forma progresiva de la enfermedad. El análisis de haplotipos muestra que los polimorfismos se encuentran en desequilibrio de ligamiento ( $D' > 0.97$ ,  $R^2 > 0.46$ ). No se observó asociación de los haplotipos con enfermedad *per se* o alguna variante clínica de la misma.

**Tabla 1. Frecuencia de los polimorfismos *BsmI*, *ApaI* y *TaqI* del gen VDR en individuos con y sin vitiligo.**

SNP/ Grupo	Casos (%)			Control es (%)*
	Activo	Estable	Totales	
<i>BsmI</i>	<i>n</i> =51	<i>n</i> =36	<i>n</i> =87	<i>n</i> =92
bb	28 (54.9)	13 (36.1)	41 (47.1)	45 (48.9)
** Bb	17 (33.3)	21 (58.3)	38 (43.7)	37 (40.2)
BB	6 (11.8)	2 (5.6)	8 (9.2)	10 (10.9)
B	0.311	0.35	0.31	0.31
<i>ApaI</i>	<i>n</i> =65	<i>n</i> =49	<i>n</i> =114	<i>n</i> =115
aa	21 (32.3)	14 (28.6)	35 (30.7)	35 (30.4)
Aa	30 (46.2)	23 (46.9)	53 (46.5)	57 (49.6)
AA	14 (21.5)	12 (24.5)	26 (22.8)	23 (20)
A	0.446	0.48	0.461	0.448
<i>TaqI</i>	<i>n</i> =70	<i>n</i> =55	<i>n</i> =125	<i>n</i> =135
TT	42 (60)	28 (50.9)	70 (56)	69 (51.1)
Tt	24 (34.3)	24 (43.6)	48 (38.4)	58 (43)
tt	4 (5.7)	3 (5.5)	7 (5.6)	8 (5.9)
t	0.229	0.273	0.248	0.274

\*Están en equilibrio de Hardy Weinberg

\*\*Activo vs. Estable:  $p=0.035$ ,  $OR=0.376$ ,  $CI=[0.15-0.941]$

**Conclusiones.** Nuestros resultados indican que los polimorfismos de VDR no están asociados a vitiligo *per se* en población del noroeste de México, pero podrían jugar un rol en sus manifestaciones clínicas. Se requieren estudios adicionales para corroborar nuestros hallazgos, así como estudios funcionales para evaluar el papel biológico de los polimorfismos en la patogénesis de vitiligo.

**Agradecimientos.** A todos los participantes del estudio. Financiado por PROFAPI2012/183 Universidad Autónoma de Sinaloa.

### Bibliografía.

1. Aydingöz IE, Bingül I, Doğru-Abbasoğlu S, Vural P, Uysal M. 2012. *Dermatology*;224:361-368
2. Sobeih S, Mashaly HM, Gawdat H, Amr K, Hamid MFA, Shaalan E. 2016. *Int J Dermatol*; doi:10.1111/ijd.13363
3. Li K, Shi Q, Yang L, Li X, Liu L, et al. 2012. *Br J Dermatol*;167:815-821

## ESTIMACIÓN DE PERFILES DE RIESGO GENÓMICO ASOCIADOS AL MIELOMENINGOCELE EN MESTIZO-MEXICANOS: UN ESTUDIO MULTICÉNTRICO

Gabriela Ortiz C, Adolfo Aguayo, Leonora Luna, Beatriz Sánchez, Luis Muñoz, Osvaldo Mutchinick B.  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán; osvaldo@unam.mx  
*Palabras clave: Epidemiología molecular, mielomeningocele, defectos del tubo neural.*

**Introducción.** Los defectos del tubo neural (DTN) son la segunda malformación congénita, siendo el mielomeningocele (MMC) una de las variedades más frecuentes. En México la prevalencia del MMC es alta (1/1000 RN), representando un problema de salud pública.<sup>(1)</sup> La estructura genética de la población Mestizo Mexicana representa el 80%≈ de la población Mexicana.<sup>(2)</sup> Considerando la falta de estudios genómicos en un grupo significativamente representativo de familias en México, desarrollamos este estudio multicéntrico con el objetivo de investigar en el MMC asociaciones de alelos de riesgo, desequilibrio de transmisión de alelos (DTA) de riesgo, interacciones gen-gen (IGG), posibles correlaciones genotipo-fenotipo y ciertos factores de riesgo ambiental.

**Material.** El estudio incluyó 500 tríos (paciente con MMC y sus progenitores) y 500 controles, provenientes de Centros de Rehabilitación Infantil Teletón de 15 diferentes estados del país. Se diseñó un microrreglo Golden Gate (Illumina®) de 768 variantes, incluyendo 656 variantes en 397 genes candidato de al menos 16 vías biológicas, además de 112 variantes para análisis de ancestría<sup>(3)</sup>.

**Métodos.** Se utilizó el software PLINK v.1.07<sup>(4)</sup> para el análisis de las asociaciones alélicas y genotípicas, IGG y DTA. Se estratificó la muestra en MMC-alto (afección de vertebras torácicas) y MMC-bajo (afección de vértebras lumbares y/o sacras). Para todas las comparaciones un valor de  $p < 0.01$  se consideró estadísticamente significativo.

**Resultados.** La comparación entre casos y controles mostró diferencias estadísticamente significativas (DES) para 4 genes: *SHROOM3*, *DVL2*, *LAMA5* y *APH1B*. Al

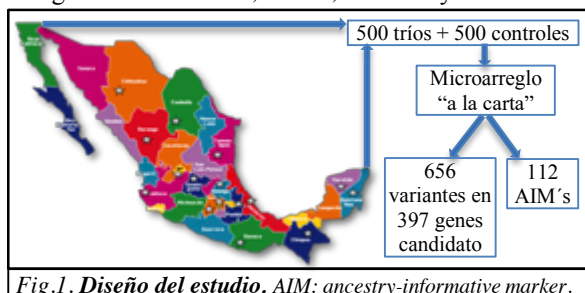


Fig.1. Diseño del estudio. AIM: ancestry-informative marker.

estratificar la muestra por localización las variantes que mostraron DES para el MMC-alto fueron completamente

diferentes a las encontradas para el MMC-bajo. De igual manera para el DTA las asociaciones con DES mostraban perfiles de alelos de riesgo que diferían entre el MMC-alto y el MMC-bajo. El análisis de IGG mostro DES para genes de las siguientes vías biológicas: folatos, Wnt-Notch-Hh, citoesqueleto, ciliogénesis-PCP, glucosa, metabolismo de ácidos grasos y otras. Resaltando que ninguna de las 19 IGG con DES para el MMC-alto se encontró en las 40 IGG con DES en el MMC-bajo.

Tabla 1. Resumen de los hallazgos significativos.

Fenotipo	Análisis <sup>(+)</sup>	Genes
Todos	Asociación casos y controles	<i>SHROOM3</i> <sup>(*)</sup> , <i>DVL2</i> , <i>LAMA5</i> , <i>APH1B</i>
	DTA	<i>PSMB9</i> , <i>MTRR</i>
	IGG	38 IGG
MMC-alto	Asociación casos y controles	<i>SHROOM3</i> <sup>(**)</sup> , <i>VANGL2</i> , <i>PLCB2</i>
	DTA	<i>NCAMI</i> , <i>C2CD3</i> , <i>NCAMI</i> , <i>GATAD2A</i> , <i>ERCC5</i>
	IGG	19 IGG
MMC-bajo	Asociación casos y controles	<i>SHROOM3</i> <sup>(*)</sup> , <i>DVL2</i> , <i>LAMA5</i> , <i>INVS</i> , <i>PAX3</i> , <i>CSNK1G3</i> , <i>PAX3</i>
	DTA	<i>PSMB9</i> , <i>LRP5</i> , <i>PSMB4</i>
	IGG	49 IGG

(+): Para IGG se indican el número de interacciones con DES / (\*): variante rs 344141 / (\*\*): variante rs3733242.

**Conclusiones.** Nuestros resultados sugieren que algunas de las 656 variantes incluidas en el microrreglo "a la carta" pueden ser consideradas como variantes génicas de riesgo para MMC. La caracterización en fenotipos más graves (MMC-alto) y menos graves (MMC-bajo) muestran perfiles ampliamente diferentes de variantes alélicas de riesgo que son confirmadas por el análisis de asociación, de DTA y de IGG, confirmando una remarcable correlación genotipo-fenotipo.

**Agradecimientos.** Al CONACYT (Salud 2013-1-201547), a la Fundación Teletón y a las familias de los pacientes con MMC.

### Bibliografía.

1. ICBDSR. 2014. Annual Report.
2. Wang S, et al. 2008. *PLoS Genet* 4, e1000037.
3. Galanter JM, Fernandez-Lopez JC, Gignoux CR, Barnholtz-Sloan J, et al. 2012. *PLoS Genet* 8(3): e1002554.
4. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, et al. 2007. *Am J Hum Genet*, 81.

## ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (*TNF- $\alpha$* ) EN PACIENTES CON DENGUE

Denisse Stephania Becerra-Loaiza,<sup>1</sup> Marina Guadalupe Sánchez-Leyva,<sup>1</sup> Juan Fidel Osuna-Ramos,<sup>2</sup> Dulce Carolina Sánchez-García,<sup>3</sup> Luis Antonio Ochoa-Ramírez,<sup>1</sup> Rafael Félix-Espinoza,<sup>3</sup> Silvestre Guadalupe Cázarez-Salazar,<sup>3</sup> Jorge Guillermo Sánchez-Zazueta,<sup>4</sup> Jesús Salvador Velarde-Félix.<sup>1,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>Posgrado en Ciencias Biomédicas, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa (UAS). <sup>2</sup>Maestría en Infectómica y Patogénesis Molecular, CINVESTAV, México. <sup>3</sup>Hospital General de Culiacán, Servicios de Salud Sinaloa. <sup>4</sup>Cuerpo académico

“Inmunogenética y Evolución” UAS-CA-265, Escuela de Biología, UAS

bc.denisse@gmail.com, \*jsvelfe@hotmail.com

*Palabras clave: dengue, factor de necrosis tumoral, polimorfismo*

**Introducción.** El dengue es un serio problema de salud pública producido por el virus dengue transmitido por mosquitos *Aedes*. Su curso-pronóstico y patogénesis se desconoce, sin embargo, estudios sugieren que algunas citocinas, cuya producción varía en virtud de la presencia de ciertos polimorfismos de nucleótido sencillo (SNPs), pueden modificar la expresión clínica de la enfermedad. El gen de la citocina proinflamatoria *TNF- $\alpha$*  posee SNPs que se han vinculado con el aumento de esta citocina y el riesgo/protección de las formas graves del dengue<sup>1-3</sup>.

En el presente estudio, investigamos la asociación de los polimorfismos del gen *TNF- $\alpha$*  y las manifestaciones clínicas fiebre por dengue (FD) y fiebre hemorrágica por dengue (FHD).

**Materiales y métodos.** Se llevó a cabo un estudio de casos y controles en el Hospital General de Culiacán durante el periodo 2014-2016 en 254 adultos con diagnóstico clínico-laboratorial de dengue y 279 individuos sanos sin antecedentes de hospitalización por dengue, todos de origen sinaloense. A partir de sangre periférica se obtuvo el ADN, seguido de la amplificación de los polimorfismos -308 G/A y -238 G/A del *TNF- $\alpha$* , cuyos genotipos se identificaron utilizando las enzimas de restricción *NcoI* y *MspI*, respectivamente. Para evaluar asociación de los genotipos y la enfermedad se utilizó el programa DeFinnetti (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>). Finalmente, se analizaron las frecuencias haplotípicas en el programa SHEsis (<http://analysis.bio-x.cn/myAnalysis.php>).

**Resultados.** Los SNPs se encontraron en EHW, excepto por el -308G/A en pacientes. Al estratificar a los pacientes en FD y FHD, se encontró un aumento en la prevalencia de los genotipos heterocigoto -308GA en individuos sanos vs FHD, y -238GA FHD vs FD (Tabla 1). Por otro lado, los cuatro haplotipos resultantes se encontraron en desequilibrio de ligamiento ( $D' > 0.08$ ), el GG fue el más común en FD comparado con FHD (RM=0.49, 95%, IC=0.273-0.880,  $p=0.015$ ).

**Tabla 1. Frecuencias alélicas y genotípicas de los SNPs del *TNF- $\alpha$*  en pacientes e individuos sanos.**

SNP	Pacientes			Individuos sanos
	n	FD	FHD	
-308	242 (%)	176 (%)	66 (%)	260 (%)
GG	215 (88.8)	158 (89.8)	57 (86.4)	227 (87.3)
<b>GA*</b>	23 (9.5)	17 (9.6)	<b>6 (9.1)</b>	<b>31 (11.9)</b>
AA	4 (1.7)	1 (0.6)	3 (4.5)	2 (0.8)
G	453 (93.6)	333 (94.6)	120 (90.9)	485 (93.3)
A	31 (6.4)	19 (5.4)	12 (9.1)	35 (6.7)
-238	254 (%)	186 (%)	68 (%)	279 (%)
GG	226 (89)	170 (91.4)	56 (82.4)	250 (90)
<b>GA**</b>	28 (11)	<b>16 (8.6)</b>	<b>12 (17.6)</b>	27 (9.7)
AA	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.3)
G	480 (94.5)	356 (95.7)	124 (91.2)	527 (94.8)
A	28 (5.5)	16 (4.3)	12 (8.8)	29 (5.2)

\*RM= 0.12, 95%, IC= 0.018-0.945,  $p=0.025$ ; \*\*RM=2.27, 95%, IC=1.016-5.103,  $p=0.040$ .

**Conclusiones.** El genotipo heterocigoto -308 GA y el haplotipo GG pueden ser considerados como factores de protección a las formas severas de la enfermedad y el genotipo heterocigoto -238 GA como factor de riesgo a progresión a FHD en la población estudiada. Se sugiere realizar estudios adicionales para corroborar nuestros hallazgos.

### Agradecimientos.

A todos los participantes del estudio. A la Dra. Norma Torres-Carrillo, Centro de Investigación Biomédica, Universidad de Guadalajara. Financiado por PROFAPI/UAS2014/225.

### Bibliografía.

1. Sam SS, Teoh BT, Chinna K, AbuBakar S. 2015. Int J Med Sci;12:177-186.
2. Garcia-Trejo AR, Falcón-Lexama JA, Juárez-Palma L, Granados J, Zúñiga Ramos J, et al. 2011. Acta Trop;120:67-71.
3. Vejbaesya S, Luangtrakool P, Luangtrakool K, Kalayanarooj S, Vaughn DW, et al. 2009. J Infect Dis;199:1142-1148.

## ANÁLISIS DEANCESTRÍA GENÉTICA EN TRES POBLACIONES MESTIZAS DE MÉXICO A PARTIR DE 46 MARCADORES AUTOSÓMICOS AIM-INDELS

R.A. Zúñiga-Castellanos, H. Rangel-Villalobos, G. Martínez-Cortés (Universidad de Guadalajara, Cuciéneaga)

rubizuniga02@hotmail.com, gaby\_ed15@yahoo.com.mx

**Palabras clave:** Ancestría Genética, AIM-INDELS, Poblaciones Mestizas.

**Introducción.** Los marcadores informativos de ancestría (AIMs) son polimorfismos en el genoma autosómico que tienen la peculiaridad de mostrar diferencias substanciales en sus frecuencias alélicas, por lo que nos permiten establecer la ascendencia geográfica de un individuo [1].

Actualmente, en México la mayoría de la población (~90%) está conformada por mestizos, resultado de la mezcla genética entre nativos americanos, europeos y africanos [2]. Aunque se ha evaluado la estructura genética en algunas poblaciones mestizas a partir de otros sistemas genéticos [3, 4], los marcadores AIM de inserción-delección (AIM-INDELS), que constituyen polimorfismos de elección para evaluar la ancestría genética no se han evaluado en población mexicana. Con este estudio se pretende conocer si existen diferencias importantes con las estimaciones de ancestría reportadas con otros sistemas genéticos.

**Objetivo:** Determinar la ancestría genética a partir de 46 AIM-INDELS en tres poblaciones mestizas de México.

**Material:** Se analizaron 282 individuos mestizos de tres poblaciones de México (Ciudad de México, Jalisco y Chiapas).

**Métodos:** El ADN fue amplificado por PCR y los productos fueron analizados por electroforesis capilar en un ABI Prism 3130, siguiendo las condiciones reportadas por Pereira et al. [1]. Los perfiles genéticos fueron interpretados usando el software GeneMapper v 3.2. Se calcularon frecuencias alélicas, heterocigosidad (H), Equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW), Desequilibrio de Ligamiento (DL), Diferenciación genética ( $F_{ST}$ ), distancias genéticas de Nei (d.N), análisis de escalamiento multidimensional (MDS) y análisis de estructura genética supervisado, en el cual se incorporaron 327 genotipos de individuos de poblaciones ancestrales (África, América y Europa) [1]. Para esto se emplearon los programas, ARLEQUIN ver 3.1., GDA, SPSS v22 y Structure v.2.2.

**Resultados:** La distribución de las frecuencias alélicas demostró diferenciación genética significativa entre poblaciones mestizas ( $F_{ST}=0.01953$ ;  $p\text{-value}= 0.0000$ ). En general, todos los *loci* fueron polimórficos exceptuando el *loci* MID-1802 para la población de Jalisco que mostró características monomórficas para la inserción. Este resultado no es sorprendente, ya que el alelo no observado (delección) es característico de la poblaciones africanas [1]. La variabilidad genética fue mayor en las poblaciones de Jalisco y de la Ciudad de México obteniendo una heterocigosidad promedio de 0.36542 y 0.36043, respectivamente, mientras que la población de Chiapas mostro una heterocigosidad de 0.32740. El patrón de diversidad genética observada en estas tres poblaciones es esperada de acuerdo a lo reportado con marcadores STRs, Y-SNPs y mtDNA (REF). La distribución

de genotipos de los 46 AIM-INDELS en las tres poblaciones analizadas se observaron dentro de lo esperado para el EHW después de aplicar la corrección de Bonferroni ( $p > 0.00109$ ). Además, las pruebas exactas para evaluar el DL mostraron ausencia de asociación alélica entre la mayoría de las combinaciones de pares de *loci*, ya que al aplicar la corrección de Bonferroni ( $p > 0.00111$ ), sólo se observaron 19 combinaciones en DL de las 1001 combinaciones realizadas. No obstante, 5 combinaciones en DL involucraron a los marcadores MID-94 Y MID-2256. El análisis de estructura genética supervisado reveló al componente nativo americano en mayor proporción, principalmente en la población de Chiapas (0.808), seguido de la Ciudad de México (0.673) y Jalisco (0.499); mientras el componente europeo fue de 0.144, 0.293 y 0.462 respectivamente. Por otra parte, el componente africano fue muy limitado (0.034-0.048). Con respecto al MDS basado en las d.N fue consistente con el análisis de estructura genética, donde se observó una mayor relación de la población de Chiapas (0.03305) con la Ciudad de México (0.05671) y por ultimo con Jalisco (0.10267).

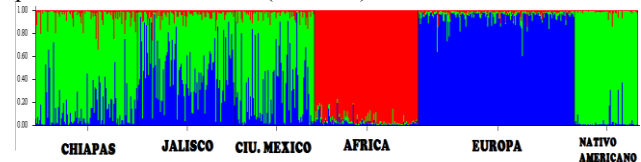


Fig. 1. *Structure supervisado.* Proporciones de componentes ancestrales en tres poblaciones de referencia y tres poblaciones mestizas de México ( $K=3$ ).

#### Conclusiones:

Los 46 marcadores AIM-INDELS permitieron determinar las proporciones de ancestría genética en las tres poblaciones analizadas (Nativo Americano, 0.808-0.499; Europeo, 0.144-0.462; y Africano 0.034-0.048). La evaluación de la ancestría genética en poblaciones mezcladas a partir de AIM-INDELS puede ser de gran utilidad en los estudios de asociación genética, así como en estudios genético-poblacionales.

#### Agradecimientos:

A PROMEP por el apoyo de fomento a la generación y aplicación innovadora del conocimiento al proyecto UDG-PTC-1095.

#### Bibliografía.

- [1] Pereira, R. Phillips, C. Pinto, N., et al. 2012. PLoS ONE.7: e29684.
- [2] Gorodezky, C. Vázquez-García, MN., et al. 2001. Human Immunology. 62, 979-991.
- [3] Rubi-Castellanos R, Martínez-Cortés G, Muñoz-Valle JF, et al. 2009. Am J Phys Anthropol 135:448-461.
- [4] Martinez-Fierro, ML. Beuten, J., et al. 2009. Journal of Human Genetics. 54, 504-509.



## ESTRUCTURA GENÉTICA DE POBLACIONES MESTIZAS DE MÉXICO INFERIDA A PARTIR DE 68 MARCADORES DE INSERCIÓN-DELECCIÓN (Indels)

G. Martínez-Cortés, H. Rangel-Villalobos, M. García-Aceves, L.B. López-Hernández, A.F. Favela-Mendoza  
Laboratorio de Genética Molecular, Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara (CUCiénega-UdeG), Ocotlán, Jalisco, México. e-mail: [gaby\\_ed15@yahoo.com.mx](mailto:gaby_ed15@yahoo.com.mx).

Palabras clave: Indels, Poblaciones mestizas de México, Ancestría genética

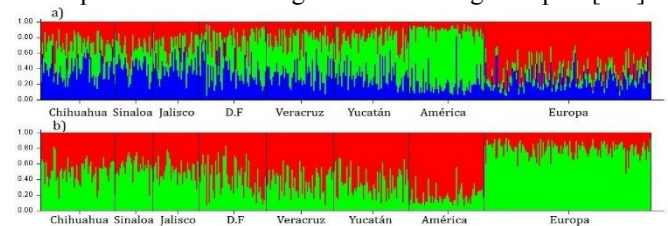
**Introducción.** Los polimorfismos de inserción-delección (Indels) son un tipo de polimorfismo bialélico que en años recientes se ha implementado su uso en estudios poblacionales, dada su abundancia en el genoma y su simplicidad de análisis [1]. Estos marcadores poseen algunas ventajas frente a otros marcadores genéticos porque comparten ciertas propiedades, como: 1) abundancia y presencia a lo largo del genoma; 2) bajas tasas de mutación, 3) generan productos amplificados cortos; 4) no generan artefactos de amplificación; 5) poseen alta capacidad de análisis mediante PCR multiplex; 6) pueden detectarse de manera simultánea en sistemas de electroforesis capilar (EC); 7) su genotipado es relativamente fácil y de bajo costo [2]. Debido a las características mencionadas y a la importante variación genética que pueden aportar los Indels, en este trabajo se evaluó la estructura genética de seis poblaciones mestizas de México, teniendo el antecedente de la amplia heterogeneidad genética en nuestro país [3,4].

**Objetivo:** Evaluar la estructura genética de seis poblaciones mestizas de México a partir de 68 Indels.

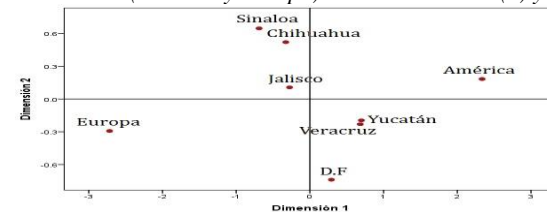
**Material y métodos:** Se genotipo el ADN de 348 individuos mestizos de Chihuahua, Sinaloa, Jalisco, Ciudad de México (D.F), Veracruz y Yucatán, así como una población indígena que representó a la muestra de referencia de origen Nativo Americana. El ADN fue amplificado por PCR y analizado por EC en un ABI Prism 3130 empleando las condiciones previamente reportadas para los 68 Indels [1,5]. Se calculó la diversidad genética, el equilibrio Hardy-Weinberg (EHW) y Desequilibrio de Ligamiento (DL). Adicionalmente, se realizó un análisis de estructura genética, para el que se incorporaron 262 genotipos de individuos de origen Europeo [1]. Finalmente, se estimaron las distancias genéticas que fueron representadas en un plot MDS. Para dichos análisis se emplearon los programas Arlequin v. 3.1., GDA, SPSS Statistics v. 20 y STRUCTURE v.2.3.4.

**Resultados.** La diversidad genética del set de 68 marcadores Indels en las seis poblaciones mestizas mostró un rango de 0.43299–0.46429, con los valores más elevados en las poblaciones del norte y occidente (Chihuahua, Sinaloa y Jalisco), mientras que los valores menores (<0.43536) se observaron en las poblaciones del sur (DF, Veracruz y Yucatán). La distribución de los genotipos en las seis poblaciones mestizas se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg. Por otra parte, las pruebas exactas para evaluar el DL revelaron ausencia de asociación alélica entre combinaciones por pares de *loci*. Adicionalmente, se observó una varianza de 1.32% con diferencias significativas en poblaciones mexicanas ( $F_{ST} = 0.01317$ ;  $p =$

0.00000), lo cual fue consistente con el análisis de estructura genética que mostró una marcada diferencia en las proporciones de al menos dos componentes genéticos ancestrales (Figura 1). Adicionalmente, las distancias genéticas demostraron una vez más la diferenciación genética que existe en nuestro país (Figura 2). Estos resultados son concordantes con los estudios previos que han reportado diferencias genéticas a lo largo del país [3-5].



**Figura 1. Estructura genética.** Proporciones ancestrales de 479 individuos de seis poblaciones mestizas y dos poblaciones ancestrales (América y Europa) con valor de  $K=3$  (a) y  $K=2$  (b).



**Figura 2. Análisis MDS.** Distancias genéticas de  $F_{ST}$  basadas en 68 Indels entre poblaciones mestizas de México, América y Europa.

**Conclusiones.** Los 68 marcadores Indels demostraron estructura genética significativa en poblaciones mestizas de México, por lo que podrían ser utilizados en estudios de estratificación poblacional en epidemiología genética, en la práctica de genética forense y en antropología genética.

**Agradecimiento.** A PROMEP por el Apoyo de fomento a la generación y aplicación innovadora del conocimiento al proyecto UDG-PTC-1095 y a QIAGEN México por el apoyo a H.R-V.

### Bibliografía.

- [1] Pereira R, Phillips C, Alves C, Amorim A, Carracedo A, Gusmão L. 2009. Electrophoresis. 30(21):3682-90.
- [2] Fondevila M, Phillips C, Santos C, Pereira R, Gusmão L, et al. 2012. Int J Legal Med 126:725-37.
- [3] Rubi-Castellanos R, Martínez-Cortés G, Muñoz-Valle JF, González-Martín A, Cerda-Flores RM et al. 2009. Am J Phys Anthropol 135:448–461.
- [4] Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernández-López JC, Zakharia F, Sikora M, et al. 2014. Science. 344:1280-1285.
- [5] QIAGEN. Sample & Assay Technologies. <http://www.qiagen.com/products/catalog/assay-technologies/investigator-diplex-kit>.



## Sesión 8: **BIOLOGÍA MOLECULAR, ETIOPATOGENIA Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES MENDELIANAS**

Salón 301d

Sábado 12 de noviembre de 2016 de 09:00 a 10:45 h

**Coordinadores:** Dra. Carmen Alaez Verson, Dra. Lissette Arnaud López

CLAVE	HORA	AUTORES	TÍTULO
BM O-1	9:00 – 9:15	<b>Déctor Carrillo Miguel Ángel</b> , Martínez Aldape Gerardo, Garza Guajardo Raquel, Barboza Quintana Oralia, Barboza Cerda María del Carmen	MADRES DE VARONES CON SINDROME MEND EXHIBEN HOMOGENEIDAD GENOTIPICA PARA LOS ALELOS $\epsilon 3$ ( <i>APOE</i> ) Y R1587 ( <i>ABCA1</i> )
BM O-2	9:15 – 9:30	<b>Apam Garduño David Alfonso</b> , Velázquez Aragón José Antonio, Estandia Ortega Bernardette, Alcántara Ortigoza Miguel Ángel, González del Ángel Ariadna Estela	PREVALENCIA DE MUTACIONES PATOGENICAS EN EL GEN <i>IRF6</i> RESPONSABLES DEL SÍNDROME DE VAN DER WOUDE EN PACIENTES MEXICANOS CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LABIO PALADAR HENDIDO NO SINDROMÁTICO.
BM O-3	9:30 – 9:45	<b>Estandía Ortega Bernardette</b> , Cruz Miranda Gabriela Marisol, Bermúdez López Cesárea, González del Angel Ariadna, Alcántara Ortigoza Miguel Angel	DELINEACION DEL ESPECTRO MUTACIONAL DEL GEN <i>DMD</i> EN DISTROFINOPATIAS ( <i>DMD/B</i> ) MEDIANTE AMPLIFICACION MULTIPLE DE SONDAS LIGADAS (MLPA) Y SECUENCIACION AUTOMATIZADA TIPO SANGER (SA)
BM O-4	9:45 – 10:00	<b>Navarro Cobos María José</b> , González del Ángel Ariadna, Estandia Ortega Bernardette, Bermúdez López Cesárea, Ruiz Herrera Adriana, Cruz Miranda Gabriela Marisol, Alcántara Ortigoza Miguel Ángel	IDENTIFICACION DE LA DISTROFIA MUSCULAR TIPO 2I (LGMD2I) EN PACIENTES MEXICANOS CON TRASTORNOS NEUROMUSCULARES DE ETIOLOGIA NO ESTABLECIDA (TNMENE)
BM O-5	10:00 - 10:15	<b>Fuentes Arrieta Isidro</b> , De León Jorge Luis, Sampayo Margarita, Toral López Jaime, Urueta	ANÁLISIS MOLECULAR DE LOS SNP'S DEL INF- $\gamma$ EN PX CON SEPSIS ABDOMINAL DEL HGM,

		Cuellar Héctor, Villalba Karina, Cuevas Sergio, González Luz Ma	MEDIANTE LA ESTANDARIZACIÓN DE HRM
BM O-6	10:15 - 10:30	<b>Fuerte Flores Bertha Irene,</b> Chacón Camacho Oscar Francisco, Villegas Ruíz Vanesa, Morales Sánchez Martha, Zenteno Ruiz Juan Carlos	IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES SOMÁTICAS EN <i>KRAS</i> EN PACIENTES CON SÍNDROME OCULOECTODÉRMICO
BM O-7	10:30 - 1045	<b>Molina Alvarez Bertha,</b> Torres Leda, Villarreal Ma Teresa., Sosa David, García de Teresa Benilde, Rodríguez Alfredo, Monsivais Angélica, Ramírez Eva, Gilda Mayén Dora, Carnevale Alessandra, Frias Sara	GENOTIPIFICACIÓN DE PACIENTES MEXICANOS CON ANEMIA DE FANCONI UTILIZANDO MLPA Y NGS

## MADRES DE VARONES CON SÍNDROME MEND EXHIBEN HOMOGENEIDAD GENOTÍPICA PARA LOS ALELOS $\epsilon 3$ (*APOE*) Y R1587 (*ABCA1*)

Miguel Ángel Déctor Carrillo, Gerardo Martínez Aldape, Raquel Garza Guajardo, Oralia Barboza Quintana y María del Carmen Barboza Cerda,

Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Universitario "Dr. José E. González", Universidad Autónoma de Nuevo León, miguel.dectorcr@uanl.edu.mx

Palabras clave: Síndrome MEND, *APOE*, *ABCA1*

**Introducción.** El síndrome MEND recientemente incorporado al OMIM (#300960), es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X causado por mutaciones hipomorfas en el gen *EBP* que codifica para la enzima  $\Delta 8, \Delta 7$ -sterol-isomerasa. Esta enzima cataliza el antepenúltimo paso en la biosíntesis del colesterol. El síndrome MEND afecta únicamente a varones mientras que las madres son asintomáticas (1). La existencia de síndromes por deficiencia en la biosíntesis de colesterol como Smith-Lemli-Opitz (SLOS), entre otros, revelan su importancia durante el desarrollo embrionario. Los individuos afectados por estos trastornos dependen fuertemente del suministro del colesterol materno a través del transporte de lipoproteínas. Se ha reportado una asociación entre los alelos maternos E2 del gen *APOE* (apolipoproteína E) y el R1587K (rs2230808) del gen *ABCA1* (transportador dependiente de la unión de ATP) con fenotipos más severos del SLOS (2, 3).

En el presente trabajo se estudió la probable asociación de los genes *APOE* y *ABCA1* en 4 madres de varones afectados con síndrome MEND de una misma familia previamente estudiadas (1) a fin de explicar la sutil variabilidad fenotípica entre estos individuos.

**Materiales y Métodos.** El DNA genómico de las 4 madres de hijos con síndrome MEND fueron obtenidos mediante el estuche comercial DNeasy Blood and Tissue kit (QIAGEN, Hilden, Germany).

La genotipificación de *APOE* se realizó mediante PCR-RFLPs descrito por Zivelin et al., (4), utilizando las endonucleasas de restricción *Afl* III y *Hae* II (New England BioLabs Inc.). La genotipificación del SNP rs2230808 de *ABCA1* se realizó mediante PCR-RFLPs según Kolovou et al., (5), utilizando la endonucleasa de restricción *BssS*<sup>q</sup>I (New England BioLabs Inc.). Los amplicones se resolvieron mediante electroforesis en geles de agarosa teñidos con GelRed (Bioline) y visualizados bajo la luz UV.

**Resultados.** En la tabla 1 se muestran los resultados de la genotipificación de las variantes estudiadas en las cuatro madres con hijos con síndrome MEND.

Tabla 1. Resultado de la genotipificación del gen *APOE* y la variante R1587K del gen *ABCA1*

Gen	Fenotipo	Alelo	Esperado	Madres	Genotipo	Correlación
<i>APOE</i>	Severo	Alelo E2	Homocigoto	III-3	E3/E3	Negativa
			Heterocigoto	III-7	E3/E3	
	Leve	Alelo E3	Homocigoto	IV-7	E3/E3	Positiva
			Heterocigoto $\neq$ E2	IV-10	E3/E3	
<i>ABCA1</i>	Severo	Alelo Arg	Homocigoto	III-3	Arg/Arg	Positiva
			Heterocigoto	III-7	Arg/Lys	
	Leve	Alelo Lys	Homocigoto	IV-7	Arg/Arg	Negativa
			Heterocigoto	IV-10	Arg/Arg	

**Conclusiones.** La homogeneidad genotípica de *APOE* (E3/E3) y *ABCA1* (R/R) en las madres impidió establecer el mismo tipo de asociación genotipo-fenotipo reportada para madres de hijos SLOS, pero sí reflejó la frecuencia mundial de los alelos. Concluimos que con estos genotipos maternos no se debió ver comprometido el suministro adecuado de colesterol materno a la placenta de los varones MEND de esta familia durante su desarrollo embrionario a través de quilomicrones y HDLs.

**Agradecimientos.** Al PRODEP por el apoyo otorgado.

### Bibliografía.

- Barboza-Cerda MC, Lee-Jun Wong, Martínez-de-Villarreal LE, Zhang VW, Dector MA. 2013. A Novel EBP c.224T>A Mutation Supports the Existence of a Male-Specific Disorder Independent of CDPX2. *Am J Med Genet A* 164A:1642–1647.
- Witsch-Baumgartner M, Gruber M, Kraft HG, Rossi M, Clayton P, et al. 2004. Maternal ApoE genotype is a modifier of the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Med Genet.* 41:577-584.
- Lanthaler B, Steichen-Gersdorf E, Kollerits B. 2013. Maternal ABCA1 genotype is associated homozygous for null mutations. *Eur J Hum Genet.* 21:286-293.
- Zivelin A, Rosemberg N, Peretz H, Amit Y, Kornbrot N, et al. 1997. Improved method for genotyping apolipoprotein E polymorphisms by a PCR-based assay simultaneously utilizing two distinct restriction enzymes. *Clin Chem.* 43(9):1657-9.
- Kolovou V, Kolovou G, Marvaki A, Karakosta A, Vasilopoulos G, et al. 2011. ATP-binding cassette transporter A1 gene polymorphisms and serum lipid levels in young Greek nurses. *Lipids Health Dis.* 13;10:56.

## PREVALENCIA DE MUTACIONES PATOGENICAS EN EL GEN *IRF6* RESPONSABLES DEL SÍNDROME DE VAN DER WOUDE EN PACIENTES MEXICANOS CON DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LABIO PALADAR HENDIDO NO SINDROMÁTICO.

David A. Apam-Garduño<sup>(1)</sup>, José A. Velázquez-Aragón<sup>(2)</sup>, Bernardette Estandia-Ortega<sup>(2)</sup>, Miguel A. Alcántara-Ortigoza<sup>(2)</sup>, Ariadna E. González del Ángel<sup>(1,2)</sup>. 1. Área clínica, Depto. de Genética Humana, INP.

2. Laboratorio de Biología Molecular. Instituto Nacional de Pediatría (INP). [david.apam@gmail.com](mailto:david.apam@gmail.com)

*Palabras clave:* Labio paladar hendido, Síndrome de Van Der Woude, Gen *IRF6*.

**Introducción.** El 30% de los casos con labio y paladar hendido (LPH) corresponden a una entidad sindromática, de las cuales el síndrome de Van der Woude (SVW) es la más frecuente (3%)<sup>(1)</sup>. El SVW se debe a mutaciones en el gen *IRF6* con herencia autosómica dominante (AD). El 15% de pacientes con SVW no presenta los pits labiales característicos, lo que clínicamente lo hace indistinguible de un caso de LPH no sindromático (LPHNS). Se ha reportado que 0.4-3.7% de pacientes con LPHNS presentan mutaciones en el gen *IRF6*<sup>(2-4)</sup>, por lo que en este estudio se desea conocer si hay casos de SVW en pacientes mexicanos considerados como LPHNS.

**Material.** Estudio observacional, descriptivo, transversal y ambispectivo. Se incluyeron 96 pacientes diagnosticados como LPHNS. De los casos con muestra de DNA disponible por estudios previos, se recontactaron para firma de consentimiento; en los casos nuevos, se realizó un interrogatorio y exploración física minuciosa, y posterior a la firma del consentimiento informado, se obtuvo muestra de sangre periférica para extracción de DNA. **Métodos.** Mediante PCR, secuenciación automatizada y posterior alineación (NG\_007081.2) se analizaron los exones 3, 4, 5 y 9 de *IRF6*, en los cuales ocurren el 60-70% de las mutaciones presentes en SVW<sup>(1,2)</sup>. Se determinó equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) por la prueba exacta de Fisher para las variantes encontradas y se compararon sus frecuencias con las reportadas en el Database SNP, mediante Ji cuadrada.

**Resultados.** Se observó una proporción de 2:1 de casos del sexo masculino vs femenino, el 61% eran únicos y el 39% con antecedentes familiares; 39% de las hendiduras fueron izquierdas. Se analizaron 88, 85, 95 y 88 secuencias para los exones 3, 4, 5 y 9 respectivamente. No se identificaron variantes patogénicas pero se observaron dos variantes polimórficas ambas en equilibrio de HW, la primera c.175-5C>G, p.= (rs7552506) con una frecuencia para el alelo C de 0.30 similar a lo observado en poblaciones de Mexicanos residentes de Los Ángeles (LA), Europa, África y Sur de Asia (p= 0.60, 0.20, 0.08, 0.37 respectivamente). La segunda variante c.459G>T, p.Ser153= (rs2013162), presentó una frecuencia de 0.42 para el alelo G, similar a la población Mexicana residente de LA (p=0.16) y diferente a las poblaciones de Europa, África y del Sur de Asia (p= 0.0001). **Discusión y conclusiones.** Se observó una proporción de casos

masculino/femenino y proporción de localización de la hendidura facial semejante a lo ya descrito en la literatura<sup>(1)</sup>. No se observaron variantes patológicas, sin embargo el 21.4% de casos reportados en literatura de LPHNS asociado a SVW presentan mutación en el exón 7, el cual no se ha analizado en nuestra población<sup>(1)</sup>. Otros factores a considerar son: a) los criterios de inclusión utilizados, en la literatura<sup>(4)</sup> se sugiere que la presencia de antecedentes heredofamiliares de LPH con un patrón AD, podría ser útil para seleccionar los casos con LPHNS en quienes debe realizarse el análisis de *IRF6*, ya que el 42.8% de los casos identificados como SVW contaban con antecedente de LPH en un familiar de primer grado, mientras que en nuestro estudio sólo 7.2% tenía antecedente de un padre o hermano afectado, b) la valoración clínica, realizada en nuestro estudio por genetistas capacitados para hacer un diagnóstico diferencial entre LPHNS vs. SVW, a diferencia de los reportes en literatura donde no siempre se especifica el profesional que evaluó clínicamente a los pacientes, pues llama la atención que la revaloración de pacientes con mutación en *IRF6*, 35.7% presentaban depresiones irregulares en el labio inferior que no fueron identificadas inicialmente<sup>(2,3,4)</sup>. La variante rs7552506 mostró frecuencias alélicas parecidas a las descritas en otras poblaciones sin LPH, dato que podría apoyar que es una variante no asociada al desarrollo de LPHNS; mientras que rs2013162 presentó una frecuencia alélica similar a lo reportado en población de LA, lo cual podría atribuirse a que comparten una ascendencia en común. Para definir con certeza si tenemos casos de SVW en nuestra población, se completará el análisis de *IRF6*, con el fin de ofrecer un diagnóstico certero y determinar si en estudios de asociación de polimorfismos en genes candidato y LPHNS, realizados previamente por nuestro grupo<sup>(6)</sup>, se incluyeron casos con SVW que pudieran haber generado sesgo en los resultados.

**Agradecimientos.** Programa E022 Investigación y Desarrollo Tecnológico en Salud. 2015-2016. FOSISS-CONACYT: 262385. **Bibliografía:** 1. Brito LA, et al. 2012, *Plast Surg Int*, 782821. 2. Jehee FS, et al. 2009, *Am J Med Genet A*, 6-149: 1319-1322. 3. Desmyter L, et al. 2010, *Mol Syndromol*, 1(2): 67-74. 4. Leslie EJ, et al. 2016, *Clin Genet*, 90(1): 28-34. 5. Velázquez AJA, et al. 2012, *Am J Med Genet A*, 158A(12):3207-3210.

## DELINEACION DEL ESPECTRO MUTACIONAL DEL GEN *DMD* EN DISTROFINOPATIAS (DMD/B) MEDIANTE AMPLIFICACION MULTIPLE DE SONDAS LIGADAS (MLPA) Y SECUENCIACION AUTOMATIZADA TIPO SANGER (SA).

<sup>1,2</sup>Bernardette Estandía Ortega, <sup>2</sup>Gabriela Marisol Cruz Miranda, <sup>1</sup>Cesárea Bermúdez López, <sup>1</sup>Ariadna González del Angel, <sup>1</sup>Miguel Angel Alcántara Ortigoza.

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Molecular, Depto. de Genética, Instituto Nacional de Pediatría (LBM-INP),  
<sup>2</sup>Posgrado en Ciencias Biológicas-UNAM.

Correo electrónico: [bernsestandia@yahoo.com.mx](mailto:bernsestandia@yahoo.com.mx)

*Palabras clave: Distrofinopatías, espectro mutacional, MLPA, secuenciación automatizada tipo Sanger*

**Antecedentes:** En el LBM-INP se han analizado >300 familias (1992-2016) con diagnóstico de DMD/B (MIM#310200, #300376) mediante PCR múltiple (mPCR) de 22 exones del gen *DMD* (Xp21.2-p21.1, MIM\*300377) que ha identificado un 50% de deleciones parciales intragénicas (DelPI). De acuerdo a guías de diagnóstico, el genotipo responsable en las familias restantes, se documentaría por MLPA y/o SA. Adicional a la confirmación diagnóstica y la predicción del fenotipo, la identificación del genotipo es imprescindible para un asesoramiento genético certero, detección de portadoras, opción de diagnóstico prenatal y eventualmente para la selección de pacientes candidatos a nuevas terapias moleculares. En México, se desconoce el espectro mutacional completo de DMD/B.

**Objetivo:** Caracterizar por MLPA y SA el genotipo *DMD* en pacientes con DMD/B sin DelPI por mPCR.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo, observacional, transversal y ambispectivo (Reg. INP:068/2015). Se incluyeron 68 pacientes masculinos no relacionados (edad: 4-14 años), con o sin antecedentes familiares (36.8% y 63.2%, respectivamente), cuadro clínico de DMD/B sustentado por laboratorio, gabinete y/o biopsia muscular, y sin DelPI por mPCR. Se analizaron 80 exones del gen *DMD* mediante MLPA (P034-B2 y P035-B1 DMD probemix, MRC-Holland®) para identificación de DelPI y duplicaciones parciales intragénicas (DupPI). De los pacientes con MLPA normal, se seleccionaron 10 casos (todos con elevación de CPK, 5 con cambios distróficos y 4 con ausencia de distrofina en inmunohistoquímica) para SA completa del gen *DMD* (Dp427m, NM\_004006.2). En madres y familiares femeninos disponibles de los casos con genotipo caracterizado, se realizó estudio dirigido (MLPA o SA) para detección de portadoras.

**Resultados:** Se identificaron DelPI/DupPI en el 23.5% de los casos (16/68) y un rearreglo complejo (1/68, 1.5%, con dos DupPI discontinuas); el 76.4% (13/17) ocurrieron en los dos "hot spots" del gen *DMD*. Indirectamente el MLPA identificó una variante patogénica caracterizada posteriormente por SA (aparente DelPI-exón 21 por

c.2707G>T o p.Gly903\*). La ausencia de DelPI por mPCR se corroboró por MLPA en 65/68 pacientes analizados (3 falsos negativos de mPCR, 4.4%). Por MLPA en 13 madres disponibles (7 portadoras obligadas por genealogía) de los casos con DelPI/DupPI/rearreglo complejo (n=17), se corroboró o identificó un 69% (9/13) de heterocigotas. La SA identificó el genotipo responsable en 9/10 pacientes (90%, 4 variantes puntuales y 5 *indels*) y determinó que un 62.5% de ellas se heredó de madre portadora (5/8, 3 de ellas portadoras obligadas por genealogía). La SA identificó 2 pacientes con codón de paro prematuro (CPP).

**Discusión y conclusiones:** La MLPA identificó un 25% adicional de genotipos responsables de DMD/B en nuestra población, proporción similar a lo descrito en otros estudios (32.7%). La concordancia de ausencia de DelPI por mPCR y MLPA, fue mayor a otros estudios (95.6% vs. 89.1%), lo cual sustenta a la mPCR como un estudio diagnóstico robusto de primera línea. Los criterios en la selección de pacientes para SA aseguraron un alto porcentaje (90%) de identificación del genotipo; el caso sin genotipo caracterizado por MLPA/SA y sin biopsia muscular, pero con historia familiar de DMD/B, sería candidato a análisis de mRNA. Aunque no se analizaron todas las madres de los casos con mutación caracterizada, la frecuencia portadoras (>60%) para DupI y mutaciones puntuales/*indels*, correlaciona con la proporción reportada en otras poblaciones (66.7% y 67.9%, respectivamente) La conclusión de la fase de SA en 37 pacientes con MLPA normal, establecerá la proporción de pacientes mexicanos candidatos a la terapia molecular de supresión de CPP.

**Agradecimientos.** Programa E022 Investigación y Desarrollo Tecnológico en Salud. 2015-2016.

### **Bibliografía.**

- Lalic, T., et al. 2005. Eur J Hum Genet 13(11): 1231-1234.  
Chen, C., et al. 2014. " PLoS One 9(9): e108038.  
Yang, J., et al. 2013. BMC Med Genet 14: 29.  
Verma, P.K., et al., 2012. Indian J Hum Genet 18: 91-94.  
Lee T, et al. 2014. J Hum Genet. 59, 46–50.

## IDENTIFICACION DE LA DISTROFIA MUSCULAR TIPO 2I (LGMD2I) EN PACIENTES MEXICANOS CON TRASTORNOS NEUROMUSCULARES DE ETIOLOGIA NO ESTABLECIDA (TNMENE)

María José Navarro Cobos,<sup>1,2</sup> Ariadna González del Ángel,<sup>1</sup> Bernardette Estandia Ortega,<sup>1</sup> Cesárea Bermúdez López,<sup>1</sup> Adriana Ruiz Herrera,<sup>3</sup> Gabriela M. Cruz Miranda,<sup>1,2</sup> Miguel A. Alcántara Ortigoza.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lab. de Biología Molecular, Inst. Nal. de Pediatría (INP), México D.F.; <sup>2</sup>Aspirante a Maestría en Ciencias Biológicas-Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM; <sup>3</sup>Hosp. Esp. Pediátrico de León, Guanajuato.

Correo electrónico: [marijo887@hotmail.com](mailto:marijo887@hotmail.com)

Palabras clave: *LGMD2I*, *FKRP*, *distrofinopatías*

**Introducción.** Las distrofias musculares de cinturas (LGMD) son un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de trastornos neuromusculares. La LGMD2I (MIM#607155) se atribuye a variantes patogénicas bialélicas en *FKRP* (19q13.32, MIM\*606596) que conducen a un defecto de la *O*-glicosilación del alfa-distroglicano. Clínicamente se superpone con las distrofinopatías (DMD/B), por lo que se ha identificado hasta en un 12% de estos casos con estudio molecular negativo del gen *DMD*.<sup>1</sup> En nuestro país no existen reportes de pacientes con LGMD2I, ni de los genotipos *FKRP* condicionantes.

**Objetivo.** Identificar la proporción de LGMD2I y los genotipos *FKRP* responsables en una muestra de pacientes con TNMENE o clínica compatible con DMD/B y estudio molecular negativo del gen *DMD*.

**Material.** Se incluyeron 60 pacientes, ambos géneros, clasificados clínicamente como posible DMD/B o TNMENE; 57 pacientes varones contaron con estudio molecular negativo a delecciones de 22 exones por PCR múltiple (mPCR) y/o estudio normal de amplificación múltiple de sondas ligadas (MLPA) para 80 exones del gen *DMD* (n=34/57). En 3 pacientes (2 hombres y 1 mujer) se analizó directamente el gen *FKRP* por cuadro clínico sugestivo de LGMD2I.

**Métodos.** Secuenciación automatizada del exón 4 codificante de *FKRP* y alineación con NM\_001039885.2 y NG\_008898.2. Variantes no descritas y/o de significancia incierta se buscaron por PCR alelo-específico en 100 controles sanos.

**Resultados.** Se concluyó el estudio de *FKRP* en 56/60 pacientes. Se identificaron 2 casos (2/56, ~3.5%) con genotipos diagnósticos de LGMD2I. El paciente 1 de 10 años de edad con genotipo c.[826C>A];[1387A>G] o p.[Leu276Ile];[Asn463Asp] (rs28937900 y rs121908110, respectivamente) con inteligencia normal inició a los 6 años con clínica compatible con DMD/B, creatinín-fosfocinasa (CK) de 1834 UI/L, mPCR normal, biopsia muscular (BM) con cambios distróficos. El paciente 2 (seguimiento INP desde los 7 meses hasta los 13 años de edad) con genotipo c.[1387A>G];[1387A>G] o p.[Asn463Asp];[Asn463Asp] presentó hipotonía y retraso motor desde los 7 meses, debilidad muscular proximal y facial, patrón respiratorio obstructivo, mPCR y MLPA

normales, CK 3294 UI/L, patrón miopático en la electromiografía y BM con atrofia y sustitución fibroadiposa severas. Adicionalmente se identificaron 2 pacientes heterocigotos (uno con cuadro sugestivo de DMD/B más cardiomiopatía dilatada y otro con hipotonía severa y deceso a los 4 meses de edad) para una variante novel [c.143G>C o p.(Arg48Pro)] y una de significado clínico incierto [c.427C>A o p.(Arg143Ser), rs148206382], ambas ausentes en controles normales.

**Conclusiones.** Este es el primer estudio en el país que indaga la frecuencia de la LGMD2I en pacientes con fenotipos DMD/B/TNMENE, la cual difiere de la reportada en otras poblaciones (~3.5% vs ~4.1%-12.7%),<sup>1-4</sup> posiblemente debido al tamaño de muestra, criterios de inclusión o a la variación esperada de frecuencias alélicas poblacionales para trastornos autosómico recesivos. El paciente 1 ilustra por primera vez un fenotipo de distrofia muscular no congénita atribuido a p.(Asn463Asp) en estado heterocigoto compuesto; en tanto, el fenotipo severo (hipotonía temprana y afección respiratoria) del paciente 2 apoya el carácter amorfo de p.(Asn463Asp), únicamente reportada en dos pacientes con ascendencia mexicana con distrofia muscular congénita (MIM#606612).<sup>5</sup> La identificación ya reportada de pacientes heterocigotos *FKRP*, podría explicarse por cambios patogénicos no identificados en los exones no codificantes o posiblemente por herencia digénica/trigénica. Los resultados justificarían el diagnóstico de LGMD2I en pacientes con TNMENE o fenotipo DMD/B y estudio molecular negativo para *DMD*.

**Agradecimientos.** Recursos Fiscales INP 2015-2016 (Programa E022 Investigación y Desarrollo Tecnológico en Salud). No. Reg. 056/2014.

### Bibliografía.

1. Schwartz M, et al. 2005. *Neurology*; 64(9): 1635-1637.
2. De Paula F, et al. 2003. *Eur J Hum Genet*; 11: 923-930.
3. Kang P, et al. 2007. *BMC Musculoskeletal Disorders*;8:115.
4. Stehloková K, et al. 2014. *BCM Neurology*; 14:154.
5. Mc Donald C. 2012. *Phys Med Rehabil Clin N Am*; 23(3): 495-563.



## ANÁLISIS MOLECULAR DE LOS SNP'S DEL INF- $\gamma$ EN PX CON SEPSIS ABDOMINAL DEL HGM, MEDIANTE LA ESTANDARIZACIÓN DE HRM.

Fuentes Arrieta Isidro<sup>1</sup>, Jorge Luis de León Rendon<sup>2</sup>, Margarita Sampayo Cruz<sup>2</sup>, Jaime Toral López<sup>2</sup>, Héctor Urueta Cuellar<sup>2</sup>, Karina Villalba Guerrero<sup>2</sup>, Sergio A Cuevas Covarrubias<sup>2</sup>, Luz María González Huerta<sup>2</sup>. 1Tecnologico Nacional de México. Campus Milpa Alta I, 1Genética de Médica, Hospital General de México. D.F, 2Departamento de Genética Médica, Centro Médico Ecatepec, ISSEMYM, Edo Méx. [luzma\\_13\\_mx@yahoo.com](mailto:luzma_13_mx@yahoo.com)

*Palabras Clave: IFN- $\gamma$ , SNP, Sepsis abdominal*

### Introducción:

Las infecciones que surgen en el ámbito de la cavidad peritoneal causan una serie de enfermedades sistémicas, colectivamente llamada sepsis abdominal, causada en el gen de IFN- $\gamma$  que se encuentra en el cromosoma 12q14. El gen IFN- $\gamma$  juega un rol importante en la regulación de la infección e inflamación en la activación de citocinas secretadas por las APC (células presentadoras de antígeno), asociadas con el sistema de inmunidad innata y con enfermedades inmunológicas. 4 SNP'S en el gen IFN- $\gamma$  (764 G/C,-1616 T/C, +874 A/T +3234 C/T) han sido asociados significativamente con la susceptibilidad al proceso séptico. Estos son clínicamente caracterizados por Apendicitis Aguda, Colecistitis Aguda, Enfermedad Diverticular y Enfermedad Pélvica Inflamatoria.

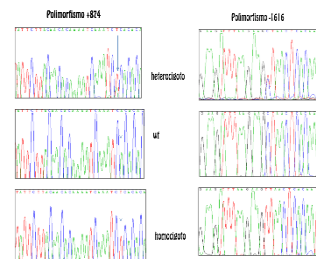
**Objetivo:** Determinar la asociación de los SNP'S del INF- $\gamma$  con el desarrollo y aparición de sepsis abdominal en pacientes mexicanos.

**Material:** Se estudió una población Mexicana de 120 con sepsis abdominal.

**Método:** Se realizó un análisis de la expresión génica en el probando, posteriormente se llevó a cabo un análisis de secuenciación dirigida en el ADN (Fig. 1A) a todos los miembros de la población y a 120 controles sin alguna anomalía presente.

**Resultados:** Los datos se analizaron con el programa estadístico SPSS, los cuales sugieren una ligera

influencia en la respuesta a sepsis así, como el órgano blanco involucrado.



**Fig. 1A)** Electroferogramas con una secuencia parcial del gen IFN- $\gamma$  muestra el cambio heterocigótico -1616 T/C, +874 A/T en

**Conclusión.** Describimos una población con sepsis abdominal. Se asocian 4 SNP'S en el gen IFN- $\gamma$ , mediante el análisis de la expresión génica, esto enriquece el diagnóstico y tratamiento en pacientes con sepsis abdominal. Este estudio ejemplifica la utilidad del análisis de la expresión génica y estandarización mediante HRM para un diagnóstico temprano y tratamiento rápido-adequado. Minimizando las complicaciones en estos pacientes con sepsis abdominal.

**Agradecimientos.** A la población en estudio por la colaboración en el estudio. Al apoyo Proyecto ID/16/307/4/028 y al Servicio de Medicina Interna por su colaboración.

### Bibliografía

- 1.- Wang D, Zhong X, Huang D, Chen R, Bai G, et al. (2014). PLoS ONE
2. - Nakao F, Ihara K, Kusuhara K, Sasaki Y, Kinukawa N, et al. (2001). J Allergy Clin Immunol 107: 499–504
- 3.- Gao QJ, Liu DW, Zhang SY, Jia M, Wu LH (2010) Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 31: 324–328.
4. - Kumar A, Ghosh B (2008) A. Genes Immun 9: 294–301.



## IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES SOMÁTICAS EN *KRAS* EN PACIENTES CON SÍNDROME OCULOECTODÉRMICO.

Bertha Irene Fuerte Flores<sup>1</sup>, Oscar Francisco Chacón Camacho<sup>1</sup>, Vanesa Villegas Ruiz<sup>1</sup>, Martha Morales Sánchez<sup>2</sup>, Juan Carlos Zenteno Ruiz<sup>1,3</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana”, <sup>2</sup> Centro Dermatológico “Dr. Ladislao de la Pascua”, <sup>3</sup> Departamento de Bioquímica Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. [liberthi\\_fuerte@hotmail.com](mailto:liberthi_fuerte@hotmail.com)

*Palabras clave: Rasopatía, mosaico, mutación.*

**Introducción.** Las RASopatías son un grupo clínicamente definido de síndromes genéticos causados por mutaciones de línea germinal en genes que codifican componentes o reguladores de la vía Ras / MAPK.<sup>1</sup> Los efectos de algunas de las mutaciones en la vía RAS son tan graves que solo pueden sobrevivir en estado de mosaico, limitado a ciertas células y tejidos afectados.<sup>2</sup> El síndrome Oculoectodermico (OES) OMIM 600268. Caracterizado por aplasia cutis congénita, dermoide epibulbar y zonas de hiperpigmentación en la piel. Todos los casos han sido esporádicos.<sup>3</sup> Recientemente por secuenciación masiva de genoma completo se identificaron mutaciones en el gen *KRAS* en grados variables de mosaicismo como causa de dicho trastorno.<sup>4</sup>

El objetivo de este trabajo fue identificar mutaciones en mosaico somático en GTPasas RAS en tres pacientes con síndrome oculoectodérmico.

**Métodos.** Se extrajo DNA, de biopsias de tejidos afectados de pacientes con diagnóstico de síndrome oculoectodérmico, previo consentimiento informado. Se realizó estudio molecular por PCR convencional y secuenciación nucleotídica del gen *KRAS* directa con el kit de secuenciación BigDye®Terminator.

**Resultados.** Se identificaron mutaciones patogénicas en tejido de aplasia cutis, y manchas hiperpigmentarias de dos pacientes con

síndrome oculoectodérmico. En leucocitos y mucosa oral, los cambios no estuvieron presentes, confirmando el mosaico somático.

**Conclusiones.** Los coristomas oculares, las lesiones cutáneas hiperpigmentarias y los nevos sebáceos son lesiones comunes en síndromes neurocutáneos como es el caso del oculoectodérmico, recientemente se han identificado mutaciones activadoras de GTPasas RAS en mosaico somático. El poder estudiar molecularmente este tipo de lesiones permite comprender los mecanismos patogénico-moleculares involucrados en su desarrollo, así como sentar las bases con fines terapéuticos. Esta es la primer descripción molecular del síndrome oculoectodérmico en pacientes mexicanos.

### Bibliografía.

1. Tidyman WE1, Rauen KA. 2016 Hum Mol Genet. Jul 12. 191.
2. Happle R. 1987. J Am Acad Dermatol; 16:899-906.
3. Mermer S, Kayhan G, Karacelebi E, Percin FE. 2016 Genet Couns.;27(1):77-81.
4. Peacock JD, Dykema KJ, Toriello HV y col. 2015 Am J Med Genet A. Jul;167(7):1429-35

## GENOTIPIFICACIÓN DE PACIENTES MEXICANOS CON ANEMIA DE FANCONI UTILIZANDO MLPA Y NGS

Bertha Molina<sup>1</sup>, Leda Torres<sup>1</sup>, Ma. Teresa Villarreal<sup>2</sup>, David Sosa<sup>3</sup>, Benilde García de Teresa<sup>1</sup>, Alfredo Rodríguez<sup>1</sup>, Angélica Monsivais<sup>1</sup>, Eva Ramírez<sup>3</sup>, Dora Gilda Mayén<sup>3</sup>, Alessandra Carnevale<sup>2</sup> y Sara Frias<sup>1,4</sup>.

(1)Instituto Nacional de Pediatría, (2)Instituto Nacional de Medicina Genómica,(3)Hospital Angeles Interlomas, (4)Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

[bertha\\_molina@yahoo.com.mx](mailto:bertha_molina@yahoo.com.mx)

*Palabras claves: Anemia de Fanconi, genes FANCA, genotipo-fenotipo*

**Antecedentes.** La anemia de Fanconi (AF) cursa con falla medular, predisposición a cáncer e inestabilidad genómica. Se han identificado 21 genes *FANCA* asociados a la enfermedad y las mutaciones bialélicas en el gen *FANCA* son la causa más frecuente de AF. La AF tiene una gran variabilidad clínica y un espectro amplio de mutaciones, existen pocos estudios sobre la correlación genotipo-fenotipo. El objetivo de este trabajo fue identificar las mutaciones en los genes *FANCA*, *FANCB* y *FANCD2* en un grupo de pacientes con Anemia de Fanconi y correlacionarlas con su fenotipo.

**Material.** Se estudiaron 13 pacientes con diagnóstico clínico y citogenético de AF.

**Métodos.** Inicialmente, la detección de mutaciones se realizó con el ensayo MLPA (MRC-Holland) con sondas para los genes *FANCA*, *FANCB* y *FANCD2*, en DNAg de sangre periférica de los pacientes, tres controles positivos (*FANCA*-/-, *FANCB*-/-, *FANCD2*-/- ) y dos controles sanos, y se analizaron con el programa Coffalyzer. Posteriormente, en cinco pacientes negativos para las mutaciones detectadas por MLPA, se realizó la secuenciación de siguiente generación (NGS) de 16 genes *FANCA*; la alineación, identificación y análisis de las variantes se realizaron con BaseSpace y Variant Effect Predictor.

**Resultados.** Esta estrategia de genotipificación permitió identificar mutaciones en los dos alelos de *FANCA*, en tres pacientes. La paciente FANC47 presentó una delección homocigota de los exones 1-3, c [- 42 - \_ 283+ del??]; [- 42 - \_ 283+ del??], sin embargo, clínicamente no tiene un cuadro adverso, presenta peso y talla normales, manos con pulgares delgados, manchas café con leche en torso y muslos, y la última biometría mostró disminución de neutrófilos, monocitos, eritrocitos y plaquetas pero no requirió transfusión. La paciente FANC24, es un heterocigoto compuesto *FANCA*: un alelo tiene una delección de los exones 6-8 [c.523 - \_ 792+ del??] y el otro tiene la mutación puntual [c.3556A> G]; tiene peso y talla por debajo de la percentila 5, clinodactilia, hipoplasia tenar

e hipoplasia medular dependiente de transfusión. FANC17 presentó dos mutaciones puntuales en *FANCA* [c.1235C> T]; [c.3263C> T], fenotípicamente presenta peso y talla en percentila 3, manchas café con leche, ano imperforado, fistula rectovaginal y no ha desarrollado pancitopenia. Ningún paciente presentó mutaciones en los genes *FANCB* y *FANCD2*.

**Conclusiones.** En las cohortes de pacientes con AF, se estima que las mutaciones de *FANCA* representan al menos el 60%. Hasta ahora, en el 23% (3/13) de nuestros pacientes se detectó la mutación bialélica en el gen *FANCA* responsable del fenotipo, de acuerdo a lo encontrado en otras poblaciones se espera que en los 10 pacientes restantes se puedan identificar 3-4 pacientes mas con mutaciones diferentes en el gen *FANCA*, que no fue posible detectar mediante MLPA, pero que con NGS se pueden identificar mutaciones no reportadas previamente en *FANCA* o en cualquiera de los 15 genes *FANCA* restantes. En cuanto a la correlación genotipo-fenotipo, la mutación de la paciente FANC47 conduce a la ausencia de la proteína *FANCA*, presenta clínica y citogenéticamente las características de la AF, pero su estado hematológico no es grave y no ha requerido transfusión en 11 años. En contraste, FANC24, tiene un genotipo compuesto de un alelo hipomórfico y un alelo nulo, presenta varias malformaciones características de AF y un fenotipo hematológico grave. La paciente FANC17 que tiene dos mutaciones de sentido erróneo, una de las cuales afecta los dominios funcionales de *FANCA*, muestra malformaciones congénitas y a la fecha no ha presentado falla medular, posiblemente por su temprana edad. La detección de las mutaciones en los pacientes AF es importante para el diagnóstico y pronóstico del paciente, así como para el asesoramiento genético adecuado para la familia. El describir la epidemiología de las mutaciones en la población mexicana es relevante para una mejor caracterización de la AF en nuestra población.

**Agradecimientos:** CONACyT-FOSISS 233721.

## Sesión 9: ESTUDIOS GENÓMICOS Y ENFERMEDADES COMPLEJAS

Salón A301

Sábado 12 de noviembre de 2016 de 09:00 a 10:45 h

**Coordinadores:** Dra. Dione Aguilar y Méndez, Dra. Rocío Ortiz López

CLAVE	HORA	AUTORES	TÍTULO
EG O-1	9:00 – 9:15	<b>Rivera Vargas Jehú</b> , Zapata Aldana Eugenio, Vázquez Reyes Alejandro, Bobadilla Morales Lucina, Corona Rivera Alfredo, Corona Rivera J. Román.	DETECCIÓN DE PÉRDIDAS O GANANCIAS GENÓMICAS EN PACIENTES CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS MÚLTIPLES Y/O DISCAPACIDAD INTELECTUAL EVALUADOS MEDIANTE EL USO COMBINADO DE KITS DE MLPA
EG O-2	9:15 – 9:30	<b>Velázquez Aragón José Antonio</b> , Alcántara Ortigoza Miguel Ángel, Estandia Ortega Bernardette, González del Ángel Ariadna	ASOCIACIÓN DEL GEN <i>PTCH1</i> Y SEIS NUEVAS INTERACCIONES GÉNICAS, SUGIEREN PARTICIPACIÓN DE LA RUTA DE <i>SONIC HEDGEHOG</i> (SHH) EN LA ETIOLOGIA DEL LABIO PALADAR HENDIDO NO SINDROMÁTICO.
EG O-3	9:30 – 9:45	<b>León Mimila Paola Viridiana</b> , Villamil-Ramírez Hugo, Villaruel Vázquez Ricardo, Moran Ramos Sofia, López Contreras Blanca E, Canizales Quinteros Samuel	ASOCIACIÓN DEL NÚMERO DE COPIAS DE <i>AMY1A</i> CON LA OBESIDAD Y LA MICROBIOTA INTESTINAL EN POBLACIÓN INFANTIL MEXICANA
EG O-4	9:45 – 10:00	<b>Villamil Ramírez Hugo</b> , León Mimila Paola, Macías Kauffer Luis R, Vega Badillo Joel, Romero Hidalgo Sandra, Huertas Vázquez Adriana, Aguilar Salinas Carlos A, Canizales Quinteros Samuel	IDENTIFICACIÓN DE UNA VARIANTE CERCANA AL GEN <i>GSTP1</i> ASOCIADA CON LA OBESIDAD A TRAVÉS DE UNA ESTRATEGIA COMBINADA DE LIGAMIENTO Y ASOCIACIÓN GENÉTICA
EG O-5	10:00 - 10:15	<b>Macias Kauffer Luis Rodrigo</b> , Villamil Ramírez Hugo, León Mimila Paola, López Contreras Blanca, Morán Ramos Sofía, Romero Hidalgo Sandra, Canizales Quinteros Samuel	VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS AL ÁCIDO ÚRICO SÉRICO, UN ESCRUTINIO DE GENOMA COMPLETO EN NIÑOS Y ADULTOS MEXICANOS
EG O-6	10:15 - 10:30	<b>Torres Maldonado Leda Carolina</b> , Barrientos Ríos Rehotbevely, Velázquez Aragón José, Villaruel Cortes Camilo, Sánchez Sandoval Silvia, Alvarado Araiza Christian D,	ASOCIACIÓN DE SNP EN LOS GENES <i>VDR</i> , <i>KLOTHO</i> , <i>CYP27B1</i> , <i>PTPN22</i> Y <i>AGTR2</i> CON MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER

		Altamirano Bustamante Nelly, Frías Vázquez Sara	
EG O-7	10:30 - 1045	<b>Ramírez Bello Julián</b> , Barbosa Cobos Rosa Elda, Aguilera Cartas María Concepción, Beltrán Ramírez Olga	LA VARIANTE CODIFICANTE NO SINÓNIMA R620W (C1858T) DE <i>PTPN22</i> ESTÁ ASOCIADA CON ENFERMEDAD DE GRAVES PERO NO CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

## DETECCIÓN DE PÉRDIDAS O GANANCIAS GENÓMICAS EN PACIENTES CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS MÚLTIPLES Y/O DISCAPACIDAD INTELECTUAL EVALUADOS MEDIANTE EL USO COMBINADO DE KITS DE MLPA

Jehú Rivera Vargas, Eugenio Zapata Aldana, Alejandro Vázquez Reyes, Lucina Bobadilla Morales,  
Alfredo Corona Rivera, J. Román Corona Rivera

Unidad de Citogenética y Servicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara  
“Dr. Juan I. Menchaca”; Laboratorio de Citogenética, Genotoxicidad y Biomonitorio, Instituto de  
Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara,  
Jalisco, México.

hujе.rivevarg@gmail.com, rocoronar@gmail.com

*Palabras clave: Anomalías congénitas múltiples, discapacidad intelectual y MLPA*

**Introducción.** Las anomalías congénitas múltiples (ACM) y la discapacidad intelectual (DI) afectan al 1-3% de la población. Las anomalías congénitas (AC) ocupan el primer lugar de mortalidad durante el primer año de vida. El 40 a 60% de las ACM y de la DI tienen un origen desconocido. Los desbalances genómicos están implícitos en la etiología de las ACM con o sin DI. La técnica de amplificación de sondas dependientes de ligandos multiplex (MLPA) es capaz de detectar pérdidas o ganancias genómicas (PoGG) hasta en el 21.8% de estos casos.

Nuestro objetivo fue determinar la frecuencia de detección de PoGG en pacientes con ACM con o sin DI, mediante el uso de kits MLPA.

**Material.** Estudio transversal analítico de una cohorte de 185 pacientes (104 hombres y 81 mujeres) con ACM con o sin DI. Médicos genetistas certificados valoraron a todos los pacientes antes de considerarlos como con ACM/DI, es decir, sin un diagnóstico definitivo. Todos los pacientes contaron con consentimiento informado y firmado por alguno de los padres antes de la toma de la muestra sanguínea para extracción de ADN.

**Métodos.** Utilizamos tres kits MLPA: sondas MLPA P245 (síndromes microdelección, SMD) y sondas MLPA P036-P070 (anormalidades en número de copias subteloméricas, ANCS). Ensayo MLPA fue realizado de acuerdo a la instrucción. Se realizaron ensayos MLPA en 96 pacientes con las sondas MLPA P245, 134 pacientes se evaluaron con las sondas MLPA P036, 34 pacientes con las sondas MLPA P070, para la búsqueda de variación en el número copias (VNC). La mayoría de pacientes con sospecha de SMD contaron con el estudio de FISH correspondiente. El análisis de los datos se hizo mediante la evaluación de los picos relativos de altura para determinar pérdidas o ganancias (programa Coffalyser). El resultado fue

considerado anormal cuando los picos relativos de altura estaban por debajo de 0.75 o arriba de 1.25.

**Resultados.** El cariotipo detectó alteraciones en 6 pacientes (3.2%). En 11/96 pacientes con ACM con o sin DI estudiados con las sondas MLPA probemix P245 se encontró un SMD: DiGeorge (n=6), Williams (n=2) y en uno respectivamente: Wolf Hirschhorn, Angelman y Miller-Dieker; este kit detectó un SMD no encontrado en el FISH. En 23/134 pacientes con ACM con o sin DI evaluados con las sondas MLPA P036 se encontraron ANCS, los cuales fueron confirmados con las sondas MLPA probemix P070.

**Conclusiones.** Nuestra frecuencia de detección de PoGG con el conjunto de kits de MLPA fue de 18.3%: para las sondas MLPA P245 fue de 11.4% y para ambas sondas MLPA P036 y P070 fue de 17.1%. lo cual correlaciona con lo previamente reportado. Corroboramos que la detección de VNC por MLPA es al menos igual de específica en comparación con la FISH. Por lo tanto, la técnica MLPA es de elección como método de estudio en países en desarrollo como el nuestro para la detección de VNC en pacientes con ACM/DI.

**Agradecimientos.** A la Unidad de Citogenética del Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del hospital civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, por permitirnos utilizar el equipo e instalaciones para la realización de los ensayos de MLPA, al Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas por su apoyo en aspectos logísticos y operativos, así como al programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara, por el financiamiento brindado.

### **Bibliografía.**

1. Jehee FS, et al. 2011. Eur J Med Genet; 54:425-432.
2. Mundhofir FEP, et al. 2013. Indian J Hum Genet; 19: 171-178.
3. Northrop EL, et al. 2005. Hum Mutat; 26:477-486.
4. Pohovski LM, Dumic KK, Odak L, Barisic I. 2013. Mol Cytogenet; 6: 1-6.

## ASOCIACIÓN DEL GEN *PTCH1* Y SEIS NUEVAS INTERACCIONES GÉNICAS, SUGIEREN PARTICIPACIÓN DE LA RUTA DE *SONIC HEDGEHOG* (SHH) EN LA ETIOLOGÍA DEL LABIO PALADAR HENDIDO NO SINDROMÁTICO.

José A. Velázquez-Aragón<sup>(1)</sup>, Miguel A. Alcántara-Ortigoza<sup>(1)</sup> Bernardette Estandia-Ortega<sup>(1)</sup>, Ariadna E. González del Ángel<sup>(1)</sup>. 1. Lab. de Biología Molecular. Instituto Nacional de Pediatría.

[jovear2002@yahoo.com.mx](mailto:jovear2002@yahoo.com.mx)

*Palabras clave:* Labio paladar hendido, Interacción génica, Gen *PTCH1*.

**Introducción.** El labio paladar hendido no sindromático (LPHNS) tiene una etiología multifactorial. Su incidencia en México es de 1.1/1,000 r.n.v. La mayoría de los loci asociados a LPHNS varían en diferentes poblaciones. Recientemente nuestro grupo reportó la asociación de 7 loci con LPHNS, así como 7 interacciones génicas que permitieron proponer un modelo de interacción génica con la participación de miembros de las rutas de señalización de WNT y TGF $\beta$  con un papel central del gen *IRF6*<sup>1</sup>. En el presente estudio se analizaron 9 SNP's de genes previamente asociados a LPHNS de las rutas de señalización de FGF, SHH, TGF $\beta$ , WNT (Tabla 1). Así como variantes en el gen *TP63* dado que regula a *IRF6* y que es a su vez regulado por la vía de WNT y a *CREBBP* identificado recientemente por GWAS en población China y que se ha asociado a la ruta de WNT. Se analizaron interacciones génicas entre ellos y con variantes génicas previamente analizadas en esta muestra<sup>2,3</sup>.

**Material y métodos.** Estudio de casos (n=133) y controles (n=263). Se genotipificaron 9 SNP's de 9 genes (Tabla 1) por ensayo Kaspar System®. Se determinó el equilibrio Hardy-Weinberg por la prueba de Fisher. La asociación de cada variante con LPHNS se determinó por la prueba de tendencia de Armitage. Se analizaron las interacciones gen-gen entre estas 9 variantes y con 11 que previamente asociaron a LPHNS en esta misma muestra<sup>1,2,3</sup> y su interacción con consumo de ácido fólico por un análisis de MDR.

**Resultados.** El SNP rs357564 en el gen *PTCH1* mostró asociación significativa a LPHNS con efecto protector (OR= 0.70, p= 0.03) (Tabla 1).

**Tabla 1. Resultados de asociación independiente de SNP's con LPHNS.** \*MAF (frecuencia del alelo menor).

Gen (Ruta de señalización)	Variante	Alelos	MAF* Control	MAF* Casos	OR. (p) prueba de Armitage
<i>WNT3A</i> (WNT)	rs3094912	A/T	0.41 (T)	0.35 (T)	0.74 (0.09)
<i>WNT5A</i> (WNT)	rs566926	A/C	0.37 (C)	0.35 (C)	1.15 (0.32)
<i>TP63</i> (-)	rs4607088	T/C	0.50 (C)	0.45 (C)	1.25 (0.21)
<i>JARID2</i> (TGF $\beta$ )	rs2237138	A/G	0.27 (G)	0.27 (G)	1.03 (0.98)
<i>PTCH1</i> (SHH)	rs357564	A/G	0.47 (G)	0.40 (G)	0.70 (0.03)
<i>FGF19</i> (FGF)	rs3737463	G/A	0.24 (A)	0.20 (A)	1.33 (0.22)
<i>WNT1</i> (WNT)	rs663746	T/C	0.32 (C)	0.36 (C)	0.86 (0.32)
<i>GREM1</i> (TGF $\beta$ )	rs1258763	A/G	0.26 (G)	0.26 (G)	0.96 (0.87)
<i>CREBBP</i> (WNT)	rs8049367	T/C	0.22 (C)	0.22 (C)	1.06 (0.87)

Se detectaron 6 interacciones gen-gen (Tabla 2), ninguna de ellas previamente identificadas en LPHNS. Todas involucran un gen asociado previamente a LPHNS en nuestra muestra y un gen analizado en el presente estudio.

**Discusión y conclusiones.** En nuestra población, se identificó una variante de *PTCH1* asociada a LPHNS, el cual es el receptor de SHH y cuya unión a ligando, activa esta ruta de señalización. Existe un solo reporte

de asociación en población Irlandesa para esta variante con un valor de OR= 0.78<sup>4</sup>.

**Tabla 2. Interacciones gen-gen no descritas previamente.** \*Genes incluidos en el presente estudio, \*genes analizados en estudios anteriores.

Interacción	Valor TA	OR (IC 95%)	Valor de p
rs4752028 ( <i>VAX1</i> )*-rs4607088 ( <i>TP63</i> ) <sup>+</sup>	0.621	3.14 (1.9-4.9)	0.0076
rs742071 ( <i>PAX7</i> )*- rs4607088 ( <i>TP63</i> ) <sup>+</sup>	0.620	3.21 (2.0-5.3)	0.0084
rs1880646 ( <i>NTNI</i> )*-rs357564 ( <i>PTCH1</i> ) <sup>+</sup>	0.618	3.31 (1.9-5.6)	0.009
rs4752028 ( <i>VAX1</i> )*-rs566926 ( <i>WNT5A</i> ) <sup>+</sup>	0.608	2.90 (1.7-4.7)	0.0179
rs2235375 ( <i>IRF6</i> )*-rs4607088 ( <i>TP63</i> ) <sup>+</sup>	0.601	2.34 (1.4-3.8)	0.0119
rs742071 ( <i>PAX7</i> )*- rs4607088 ( <i>TP63</i> ) <sup>+</sup>	0.606	3.2 (2.0-5.3)	0.0205

En modelos murinos se ha propuesto que la disrupción de las rutas de señalización WNT y SHH propicia LPH<sup>5</sup>. En humanos, nuestro grupo reportó la asociación de genes de WNT y TGF $\beta$  y propusimos una red de interacciones génicas que evidencia la participación de estas rutas de señalización en la etiología del LPHNS, donde *IRF6* tiene un papel central<sup>1</sup>, pero sin evidencia del involucro de la vía SHH ya que no se analizó ningún gen de esta ruta. Se documentó la interacción entre *PTCH1* y *NTNI*, este último había mostrado interacción en nuestra muestra con *IRF6*, lo cual sugiere la participación de la ruta de SHH en el desarrollo de LPH, como se ha descrito en ratones. P63 activa la transcripción de *IRF6* al unirse con un elemento enhancer y es regulado por la ruta de señalización WNT<sup>5</sup>. *TP63* mostró interacción con *IRF6*, *PAX7* y *VAX1*, estos últimos dos genes habían mostrado asociación a LPHNS además de interacciones en la red previamente descrita: *PAX7* con los genes *TPMI* y *ARHGAP29* y *VAX1* con *BMP4*, lo que sugiere que *TP63* al actuar en conjunto con *IRF6* también tiene un papel relevante en la etiología de esta malformación. En el presente estudio se reporta una asociación y seis nuevas interacciones gen-gen que involucran a las rutas de señalización WNT, TGF $\beta$  y SHH en la etiología del LPHNS en humanos, en concordancia con lo descrito en modelos murinos.

**Agradecimientos:** Financiamiento otorgado por el fondo "Recursos Fiscales del Programa E022" Proyecto INP 21/2008 y CONACyT Fondo sectorial FOSISS proyecto 262385 INP.

**Bibliografía:** 1. J Den Res. 2016 (Epub doi: 10.1177/0022034516647034). 2. Am J Med Genet A. 2012, 158A: 3207-3210. 3. Eur. J Oral Sci, 2014; 122: 109-113. 4. Birth Def. Res. (Part A). 2010, 88:84-93. 5. J Clin Invest. 2014.124(4):1660-1671.

## ASOCIACIÓN DEL NÚMERO DE COPIAS DE *AMY1A* CON LA OBESIDAD Y LA MICROBIOTA INTESTINAL EN POBLACIÓN INFANTIL MEXICANA

Paola León-Mimila<sup>1</sup>, Hugo Villamil-Ramírez<sup>1</sup>, Ricardo Villaruel-Vázquez<sup>1</sup>, Sofía Moran-Ramos<sup>1</sup>, Blanca E. López-Contreras<sup>1</sup>, Samuel Canizales-Quinteros<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)-INMEGEN, Ciudad de México, México.  
Correo electrónico: paov\_lemi@yahoo.com.mx, cani@unam.mx

Palabras clave: *variantes de número de copias, obesidad, población mexicana.*

**Introducción:** La obesidad tienen una heredabilidad particularmente alta, la cual se ha estimado entre un 40-80%. A este respecto, más de 90 polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) se han asociado con la obesidad y/o el IMC en poblaciones de origen caucásico y algunos de ellos en la población mexicana. Sin embargo, los SNPs identificados explican menos del 5% de la variabilidad del IMC. Por tanto, se ha sugerido que otros tipos de variantes en la secuencia de DNA, tales como las variantes en número de copias (CNVs) pueden contribuir a explicar parte de la heredabilidad faltante para la obesidad. En este sentido, los GWAS también han identificado regiones de CNVs asociadas con la obesidad en poblaciones de origen Europeo y Asiático, incluidas las regiones cromosómicas 1p31.1, 10q11.22 11q11, 16p12.3, y más recientemente 1p21.1 que comprende al gen de la amilasa salival (*AMY1*), importante en el metabolismo de carbohidratos. No obstante, las asociaciones de estas CNVs con la obesidad han sido poco exploradas en la población mexicana. Por otra parte, estudios en modelos animales han sugerido que la asociación de la CNV de *AMY1A* con la obesidad, podría deberse a la modulación de la microbiota intestinal.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación de 5 CNVs candidatas (1p31.1, 10q11.22, 11q11, 16p12.3 y 1p21.1) con el riesgo de obesidad en niños mexicanos, y replicar las asociaciones significativas en adultos. Además, determinar la relación de la CNV de *AMY1A* con la microbiota intestinal.

**Material:** Se incluyeron un total de 921 niños, mexicanos mestizos, no relacionados, con un rango de edad de 6 a 12 años, de los cuales 485 fueron delgados y 436 fueron obesos. Además, el estudio de réplica incluyó 920 sujetos adultos, de los cuales 536 fueron controles delgados y 384 casos con obesidad.

**Métodos:** La cuantificación del número de copias de las 5 regiones se realizó por medio de ensayos de PCRq dúplex, utilizando como referencia al gen de la *RNAsaP*. Para la región de *AMY1A*, la cuantificación fue corroborada por medio de ensayos de PCR digital. Además, se realizaron análisis de la microbiota intestinal por medio de secuenciación de la región hipervariable V4 del rRNA 16S

utilizando la plataforma de secuenciación masiva MiSeq (Illumina).

**Resultados:** Los resultados mostraron que la CNV que mapea los genes de receptores olfatorios (cromosoma 11q11) se asoció significativamente con un menor riesgo de obesidad sólo en niños; mientras que la CNV que incluye al gen *PPYR4* (cromosoma 10q11.22) se asoció significativamente con mayor riesgo de obesidad en adultos ( $P < 0.05$ ). De manera interesante, un número  $\leq 4$  copias de la CNV que mapea el gen *AMY1A* se asoció significativamente con un mayor riesgo de obesidad tanto en niños como en adultos ( $P < 0.05$ ). Además, el número de copias de *AMY1A* se asoció con una mayor abundancia de las especies *Prevotella stercorea* y *Paraprevotella prevotella* de la microbiota intestinal ( $P < 0.05$ ), las cuales son importantes para el metabolismo de carbohidratos.

**Conclusiones:** Estos hallazgos confirman la asociación de la CNV de *AMY1A* con la obesidad en población infantil y adulta de México. Además, el número de copias de *AMY1A* se asoció con la abundancia de algunas especies pertenecientes a la familia *Prevotella* de la microbiota intestinal, lo cual podría representar un mecanismo a través del cual la genética del hospedero puede modular la microbiota intestinal asociada al consumo de carbohidratos y la obesidad.

**Agradecimientos:** Este proyecto su realizado con los financiamientos CONACyT SALUD-2009-01-113861 y CONACyT PEI-213481.

### Bibliografía:

1. Elks CE, den Hoed M, Zhao JH, Sharp SJ, Wareham NJ, et al. 2012. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 28 (3): 29.
2. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, Justice AE, Pers TH, et al. 2015. *Nature*. 518(7538): 197-206.
3. Willer CJ, Speliotes EK, Loos RJ, Li S, Lindgren CM, et al. 2009. *Nat Genet*. 41(1): 25-34.
4. Sha BY, Yang TL, Zhao LJ, Chen XD, Guo Y, et al. 2009. *J Hum Genet*. 54(4): 199-202.
5. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, Steinthorsdottir V, Sulem P, et al. 2009. *Nat Genet*. 41(1):18-24.
6. Falchi M, El-Sayed Moustafa JS, Takousis P, Pesce F, Bonfond A, et al. 2014. *Nat Genet*. 46: 492-497.



## IDENTIFICACIÓN DE UNA VARIANTE CERCANA AL GEN *GSTPI* ASOCIADA CON LA OBESIDAD A TRAVÉS DE UNA ESTRATEGIA COMBINADA DE LIGAMIENTO Y ASOCIACIÓN GENÉTICA

Villamil Ramírez Hugo<sup>1</sup>, León-Mimila Paola<sup>1</sup>, Macías Kauffer Luis R<sup>1</sup>, Vega-Badillo Joel<sup>1</sup>, Romero-Hidalgo Sandra<sup>2</sup>, Huertas Vázquez Adriana<sup>3</sup>, Aguilar-Salinas Carlos A<sup>4</sup> y Canizales-Quinteros Samuel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)-Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) DF. México, <sup>2</sup>Departamento de Genómica Computacional, INMEGEN, <sup>3</sup>The Heart Institute, Cedars-Sinai Medical Center, Los Ángeles CA, <sup>4</sup>Departamento de Endocrinología y Metabolismo, INCMNSZ, DF. México. Correo electrónico: hugo\_villamil@hotmail.com

**Palabras clave:** *Ligamiento, asociación genética, obesidad*

**Introducción.** La obesidad representa un importante problema de salud pública a nivel mundial y uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas. En las últimas décadas, la población mexicana ha presentado un rápido incremento en la prevalencia de obesidad. De acuerdo con la ENSANUT 2012, 32% de los mexicanos adultos presentan obesidad y se estima que incrementará al 54% en el 2050.<sup>1</sup> Aun cuando la heredabilidad (Hr<sup>2</sup>) de la obesidad es alta (hasta 70%),<sup>2</sup> los genes identificados a través de distintas estrategias genómicas incluyendo algunos reportes en población mexicana, explican menos del 5% de la variabilidad del IMC.<sup>3</sup>

El objetivo de este estudio es identificar variantes genéticas asociadas a la obesidad a través de análisis de ligamiento y asociación en familias mexicanas con obesidad.

**Materiales:** Se reclutaron 16 familias extensas con al menos dos individuos con obesidad relacionados en primer grado, incluyendo 190 sujetos. El DNA genómico se obtuvo de sangre periférica y se genotipificaron 6,090 polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en la plataforma de microarreglos Infinium HumanLinkage-12 (Illumina Inc.). Los SNPs de interés fueron replicados a través de PCR en tiempo real utilizando ensayos TaqMan. Los niveles de expresión génica se determinaron mediante PCR en tiempo real.

**Métodos:** Los análisis de Hr<sup>2</sup> y ligamiento se realizaron con el programa SOLAR.<sup>4</sup> Además, la asociación genética con parámetros relacionados con obesidad fue analizada con el programa estadístico FBAT. Los SNPs ligados y asociados con el IMC en las familias fueron replicados en una cohorte de población adulta (n=1499) y en un estudio de casos (n=276 IMC≥30kg/m<sup>2</sup>) y controles (n=301 IMC<25 kg/m<sup>2</sup>). para obesidad.

**Resultados:** La heredabilidad observada para los parámetros relacionados con la obesidad fue de 40% para el IMC, 47% para el peso y 27% para la circunferencia de

cintura. Las regiones cromosómicas 11q13 y 13q22 mostraron ligamiento genético sugestivo con el IMC alcanzando un LOD score de 1.96. Sin embargo, sólo el SNP rs614080 (G/A) ubicado en la región 11q13, cercano al gen glutatión-S-transferasa (*GSTPI*), presentó asociación significativa con el IMC en las familias ( $P=0.005$ ). El alelo "A" se asoció con un >IMC en una cohorte independiente de adultos mexicanos ( $P=0.002$ ). Asimismo, se identificó asociación con riesgo aumentado de obesidad grado II y III (RM=1.63, IC95% 1.06-2.43;  $P=0.02$ ). Además, esta variante fue significativamente asociada con la expresión del gen *GSTPI* en tejido adiposo subcutáneo ( $P=1.9 \times 10^{-05}$ ). De manera interesante, la vía glutatión está involucrada en la regulación del metabolismo de energía y obesidad.

**Conclusión:** La combinación de estrategias de ligamiento y de asociación genética permitió identificar asociación del SNP rs614080 cercano al gen *GSTPI*, con un mayor IMC en la población mexicana. Además, este SNP también se asoció con los niveles de expresión del gen *GSTPI* en el tejido adiposo. Estudios adicionales son necesarios para dilucidar la participación del gen *GSTPI* en la obesidad humana.

**Agradecimientos:** Proyecto realizado con financiamientos CONACyT SALUD-2009-01-113861 y CONACyT PEI-213481.

**Bibliografía:** 1. Rtveladze, K., Marsh, T., Barquera, S., Sánchez-Romero, L. M., Levy, et al. Obesity prevalence in Mexico: impact on health and economic burden. *Public Health Nutr.* 17, 233–239 (2014).  
2. Farooqi, I. and O'Rahilly, S. Recent advances in the genetics of severe childhood obesity. *Arch. Dis. Child.* 83,31–34(2000).  
3. León-Mimila, P., Villamil-Ramírez, H., Villalobos-Comparán, M., Villarreal-Molina, T., Romero-Hidalgo, S. et al. Contribution of common genetic variants to obesity and obesity-related traits in mexican children and adults. *PLoS One* 8, e70640. doi:10.1371/journal.pone.0070640 (2013).  
4. Almasy, L. & Blangero, J. Multipoint quantitative-trait linkage analysis in general pedigrees. *Am. J. Hum. Genet.* 62, 1198–1211 (1998).

## VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS AL ÁCIDO ÚRICO SÉRICO, UN ESCRUTINIO DE GENOMA COMPLETO EN NIÑOS Y ADULTOS MEXICANOS

Luis Rodrigo Macias Kauffer, Hugo Villamil Ramírez, Paola León Mimila, Blanca López Contreras, Sofía Morán Ramos, Sandra Romero Hidalgo, Samuel Canizales Quinteros [cani@unam.mx](mailto:cani@unam.mx)

Unidad de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, Facultad de Química UNAM-Instituto Nacional de medicina Genómica

*ácido úrico, transportadores epiteliales, genoma*

**Introducción.** Diversas líneas de investigación sugieren que el ácido úrico sérico (AUS) es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular y diabetes tipo 2. La heredabilidad estimada para el AUS es de 0.60. En estudios de asociación de genoma completo se han identificado al menos 28 genes asociados al AUS, siendo los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en los transportadores epiteliales *SLC2A9* y *ABCG2*, los que han mostrado las asociaciones más significativas, principalmente en población adulta de origen europeo. Además, estos dos genes explican 3.4% de la variación de los niveles AUS.

**Métodos.** La población de estudio incluyó 1321 niños con edades 6-12 años (615 con obesidad y 706 controles normopeso) y 875 adultos (631 con obesidad y 244 controles normopeso). Los niveles de AUS se determinaron mediante un ensayo de uricasa semiautomatizado. El ADN se extrajo de sangre periférica mediante ensayos comerciales (QIAGEN). La genotipificación de 1 478 950 SNPs se realizó en el microarreglo MEGA (Illumina). Los SNPs se filtraron considerando la tasa de llamado (95%), frecuencia (>5%) y equilibrio de Hardy Weinberg ( $p > 1 \times 10^{-5}$ ).

La asociación genómica se realizó mediante un modelo lineal mixto ajustado por sexo, edad y matriz de semejanza genética, además de percentila de IMC en niños e IMC en adultos. Un meta-análisis fue realizado incluyendo la población infantil y adulta. Se consideró un valor de  $p < 1 \times 10^{-8}$  como significativa y una  $p < 1 \times 10^{-5}$  como sugestiva de asociación.

**Resultados.** En la población infantil se observaron dos señales de asociación en el cromosoma 4 con los niveles de AUS, incluyendo al gen *SLC2A9* ( $p = 6.5 \times 10^{-33}$ ) y *ABCG2* ( $p = 4.3 \times 10^{-9}$ ). En adultos, solo el gen *SLC2A9* presentó asociación significativa ( $p = 3.3 \times 10^{-19}$ ). Además, 4 regiones en los cromosomas 2, 5, 8 y 11 presentaron asociación

sugestiva. De manera interesante, ninguna de ellas cercanas a genes previamente reportados con asociación con el AUS. El meta-análisis incluyendo las poblaciones infantil y adulta, confirmó la asociación genómica de ambos genes (*SLC2A9* y *ABCG2*) con los niveles de AUS.

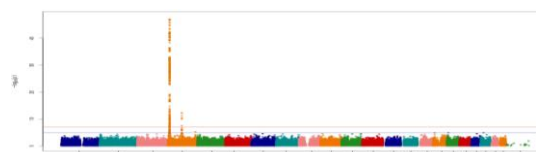


Figura 1. Asociación de los genes *SLC2A9* y *ABCG2* con los niveles de AUS en población infantil y adulta mexicana.

**Conclusión.** Este estudio muestra por primera vez que variantes en los genes *SLC2A9* y *ABCG2* se asocian con los niveles de AUS en población infantil y adulta mexicana.

**Agradecimientos.** Este estudio fue realizado con apoyo del CONACyT y los Laboratorios Medix.

### Bibliografía.

- Krishnan E, Lessov-Schlaggar C, Krasnow R, Swan G. 2012. Am J Med 125:499-504  
 Köttgen A, Albrecht E, Teumer A, Vitart V, Krumsiek J, et al. 2013 Nat Genet 45:145:54  
 Yang J, Zaitlen N, Goddard M, Visscher P, Price A. 2014 Nat Genet 46:100-106  
 Voruganti VS, Laston S, Haack K, Mehta N, Cole S, et al. 2015 Am J Clin Nutr 101:725-732

**ASOCIACIÓN DE SNP EN LOS GENES *VDR*, *KLOTHO*, *CYP27B1*,  
*PTPN22* Y *AGTR2* CON MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN  
PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER.**

Leda C. Torres Maldonado<sup>1</sup>, Rehotbevely Barrientos Ríos<sup>1</sup>, José Velázquez Aragón<sup>2</sup>, Camilo Villarroel Cortes<sup>3</sup>, Silvia Sánchez Sandoval<sup>1</sup>, Christian D. Alvarado Araiza<sup>4</sup>, Nelly Altamirano Bustamante<sup>4</sup>, Sara Frias Vázquez<sup>1,5</sup>.

1) Lab. Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría. 2) Lab. Biología Molecular, INP 3) Genética Humana, INP. 4) Servicio de Endocrinología, INP 5) Unidad Genética de la Nutrición, IIBM, UNAM/ INP. [ledactorres@gmail.com](mailto:ledactorres@gmail.com)

*Palabras clave: Síndrome de Turner, SNP, Fenotipo-Genotipo.*

**Introducción.** El Síndrome de Turner (ST), es una de las alteraciones cromosómicas más frecuente en humanos, su incidencia es aproximadamente de 1/2,500 nacidas. El cariotipo más común es el 45,X. Las pacientes con ST presentan diferentes características clínicas como talla baja, implantación baja de cabello, disgenesia gonadal, tórax ancho y nevos. También presentan diferentes patologías que deterioran su calidad de vida como son malformaciones cardíacas y renales, endócrinas-metabólicas como tiroiditis, diabetes mellitus y densidad mineral ósea baja (1). El fenotipo en ST podría influenciarse por la presencia de líneas celulares crípticas que por citogenética convencional no se detectan, por la presencia de variantes en el número de copias (CNV) y por polimorfismos de nucleótido único (SNP) en algunos genes candidatos como *VDR*, *KLOTHO*, *CYP27B1*, los tres relacionados con el metabolismo de la vitamina D, además de *PTPN22* en el que el polimorfismo rs1599971 se ha asociado con predisposición a enfermedades autoinmunes y *AGTR2* que codifica para el receptor angiotensina tipo 2, el SNP rs5194 en este gen se ha relacionado con coartación de la aorta (2).

**Objetivo.** Correlacionar el fenotipo en pacientes con ST con las variantes SNP en los genes *VDR*, *KLOTHO*, *CYP27B1*, *PTPN22* y *AGTR2*.

**Material y Métodos.** En el Instituto Nacional de Pediatría se captaron 63 pacientes con ST y 79 controles femeninos. Se realizó el estudio clínico completo en las pacientes. Se realizó cariotipo con bandas G. Se obtuvo DNA genómico de sangre periférica de los pacientes y controles. El DNA genómico se cuantificó utilizando el Nanodrop y se evaluó su calidad por electroforesis. En pacientes y controles se utilizó el ensayo KASP de LGC Genomics (<http://www.lgcgenomics.com/>) para genotipificar los siguientes SNPs: *VDR* (rs7975232), *KLOTHO* (rs9536282), *CYP27B1* (rs4646536), *PTPN22* (rs1599971) y *AGTR2* (rs5194). Las pacientes se agruparon de acuerdo a sus manifestaciones clínicas: cardíacas, renales, óseas y tiroideas y de acuerdo a su cariotipo. Se realizó la correlación de los SNP, el

cariotipo y las manifestaciones clínicas en las pacientes con ST. El equilibrio de Hardy-Weinberg se analizó por prueba exacta de Fisher, la asociación de cada variante con el fenotipo se realizó por la prueba Armitage y la interacción génica entre las variantes se estudió por el método dimensionalidad multifactorial (MDR).

**Resultados.** De las 63 pacientes con ST, 38 presentaron un cariotipo 45,X; el resto con otros cariotipos. El análisis de asociación de SNP y manifestaciones clínicas en las pacientes mostro que la variante (rs9536282) *KLOTHO* está asociada con malformaciones renales con un OR 18.6 (95% IC 0.587-13.523) p=0.0155, la variante *CYP27B1* (rs4646536) mostro asociación con densidad mineral ósea baja con un OR 6.667 (95% IC 0.971-45.79) p=0.037. Por otro lado, el análisis de interacción génica mostro relación entre las tres variantes de los genes: *KLOTHO* (rs9536282), *CYP27B1* (rs4646536) y *VDR* (rs7975232). También se observó interacción génica entre las variantes *KLOTHO* (rs9536282), *PTPN22* (rs1599971) y *AGTR2* (rs5194).

**Conclusiones.** La asociación de las variantes *KLOTHO* (rs9536282) y *CYP27B1* (rs4646536) con el fenotipo en pacientes ST y la interacción génica de las variantes en los tres genes del metabolismo de la vitamina D (*KLOTHO* (rs9536282), *CYP27B1* (rs4646536) y *VDR* (rs7975232) indican que el metabolismo de la vitamina D en pacientes con ST está asociado con sus manifestaciones clínicas, probablemente porque la vitamina D interviene directamente en funciones renales y de salud ósea.

**Agradecimientos.** Financiamiento de FONCICYT 95419. FOSISS 142040. Recursos Fiscales INP 84/2010. Registros comité ética e investigación: INP 84/2010 y 57/2015.

**Bibliografía.**

- 1.- Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(4):1487-1495.
- 2.- Trovó de Marqui AB. Turner syndrome and genetic polymorphism: a systematic review. Rev Paul Pediatr. 2015; 33(3):363-370.

## LA VARIANTE CODIFICANTE NO SINÓNIMA R620W (C1858T) DE *PTPN22* ESTÁ ASOCIADA CON ENFERMEDAD DE GRAVES PERO NO CON LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Julian Ramírez Bello<sup>1</sup>, Rosa Elda Barbosa Cobos<sup>2</sup>, María Concepción Aguilera Cartas<sup>3</sup>, Olga Beltrán Ramírez<sup>1</sup>.

1. Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endócrinas, Hospital Juárez de México (HJM), 2. Servicio de Reumatología, HJM, 3. Servicio de Endocrinología, HJM.

[dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com](mailto:dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com)

*Palabras clave.* Susceptibilidad genética. Lupus eritematoso sistémico. Artritis Reumatoide.

**Introducción.** El lupus eritematoso sistémico (LES) y la enfermedad de Graves (EG) son dos de las enfermedades autoinmunes (EA), la primera representa al prototipo de las EA, y se caracteriza por la pérdida de la autotolerancia inmunológica y por producir autoanticuerpos contra diversos antígenos nucleares, los cuales pueden afectar diversos órganos o sistemas (1). Por su parte, la enfermedad de Graves es caracterizada por una hiperactividad de la glándula tiroidea (hipertiroidismo) (2). Un gen sumamente importante en susceptibilidad en EA es *PTPN22*, este codifica para LYP, la cual regula negativamente la activación de linfocitos B, T, neutrófilos, etc. Un SNP no sinónimo localizado en el codón 620 de *PTPN22* que cambia un aminoácido arginina por triptófano (R620W) afecta su función normal y confiere susceptibilidad para diversas EA, incluyendo artritis reumatoide (AR) (artículo previamente publicado), LES y EG (3). Motivo por lo cual, esta variante (C1858T; rs2476601) en *PTPN22* fue analizada en una muestra de pacientes con LES y EG.

**Material.** Este estudio incluyó 138 muestras de DNA de pacientes con LES y 42 pacientes, así como 387 individuos sanos mayores de 18 años y sin antecedentes de EA por tres generaciones.

**Método.** La extracción de DNA de casos y controles se obtuvo mediante el kit Invisorb DNA extraction. La genotipificación se realizó con sondas TaqMan. El equilibrio de Hardy-Weinberg, OR, IC 95% y el valor de p fueron obtenidos a partir de los Finetti y Epidat, respectivamente.

**Resultados.** Nuestros resultados mostraron que el SNP rs2476601 (C1858T) de *PTPN22* no mostró asociación con LES, ni cuando fue estratificado por género ( $p > 0.05$ ). Por otro lado, cuando comparamos la frecuencia genotípica y alélica del SNP C1858T de

*PTPN22* en pacientes con Enfermedad de Graves, esta variante si mostró una fuerte asociación con esta EA (Genotipo CC vs CT: OR 7.33,  $p=0.00016$ , alelo C vs T: 6.93,  $p=0.006$ ). Las tablas 1 y 2 muestran las frecuencias genotípicas y alélicas del SNP C1858T de *PTPN22* y el análisis de asociación en pacientes con LES y EG así como en controles.

**Tabla 1. Frecuencias genotípicas-alélicas y estudio de asociación del SNP C1858T de *PTPN22* en LES.**

<i>PTPN22</i> (C1858T)	LES n = 138 (%)	Controles n = 387 (%)	OR	IC 95%	p
Genotipos	134 (97.1)	380 (98.2)			
CC	4 (2.8)	7 (1.8)	1.60	0.47-5.62	0.44
CT	0 (0.0)	0 (0.0)	--	--	--
TT					
Alelos	272 (98.6)	767 (99.1)			
C	4 (1.4)	7 (0.9)	1.61	0.47-5.62	0.50
T					

**Tabla 1. Frecuencias genotípicas-alélicas y estudio de asociación del SNP C1858T de *PTPN22* en EG.**

<i>PTPN22</i> (C1858T)	EG n = 42 (%)	Controles n = 387 (%)	OR	IC 95%	p
Genotipos	37 (88.1)	380 (98.2)			
CC	5 (11.9)	7 (1.8)	7.33	2.22-24.3	0.00016
CT	0 (0.0)	0 (0.0)	--	--	--
TT					
Alelos	79 (94.0)	767 (99.1)			
C	5 (6.0)	7 (0.9)	6.93	2.15-22.36	0.006
T					

**Conclusión.** Nuestros datos muestran que la variante C1858T de *PTPN22* que cambia el aminoácido R620W en LYP no está asociado con LES en nuestra muestra de estudio, sin embargo, si está asociado con AR (información publicada) y con EG en población Mexicana.

### Bibliografía

- Beltrán Ramírez O, et al. (2016) Immunol Lett 175: 40-3.
- Ginsberg J. (2003) CMAJ 168: 575-85.
- Rawlings DJ, et al. (2015) J Immunol 194: 2977-84.

9 -12 de Noviembre 2016



## TRABAJOS LIBRES

### **PRESENTACIONES EN CARTEL**

Salón 301ab

FECHA	ÁREA
Jueves 10 15:15 – 17:15	GM, GP, BM, EG, GR, GC, CC, CG, FT, EM
Viernes 11 15:15 – 17:15	GM, GP, BM, EG, GR, GC, CG, ELSA, TG

# GENÉTICA MÉDICA

Jueves 10 de noviembre de 2016

15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. Ma. Cristina Villanueva Mendoza Dra. Luz Vianney Cortés González	GM-1, GM-2, GM-3, GM-4, GM-5
Dra. Dolores Vergara Dr. David José Dávila Ortiz	GM-6, GM-7, GM-8, GM-9, GM-10
Dra. Patricia Fenton Navarro Dra. Beatriz de la Fuente Cortéz	GM-11, GM-12, GM-13, GM-14, GM-15

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
GM-1	1-Jue	<b>Norméndez Martínez Mónica Irad</b> , Hidalgo Bravo Alberto, Tiscareño Garcia Marco Antonio, Rodríguez González Nubia Fabiola, Laredo Mendiola Lisbet, Castro Macías Jaime Iván, Durán Pérez Edgar Gerardo, Monterde Cruz Lucero,	ENFERMEDAD DE CAMURATI-ENGELMANN: REPORTE DE CASO
GM-2	3-Jue	<b>Vera Gamas Ramiro</b> , González Huerta Luz María, Rivera Vega María del Refugio, Valdés Miranda Juan Manuel, Cuevas Covarrubias Sergio Alberto	IDENTIFICACIÓN DE UNA MUTACIÓN NOVEL DEL GEN <i>CRYGA</i> EN LA CATARATA CONGÉNITA PULVERULENTA
GM-3	5-Jue	<b>Campos García Félix Julián</b> , Medina Aguilar Mercedes Beatriz, Martínez Cruz Patricia, Moreno Graciano Claudia Margarita, Herrera Pérez Luz Del Alba, Loría Fernández Javier Salazar Escalante Rigel Alberto, Vela Amieva Marcela,	REPORTE DE UNA FAMILIA CON SÍNDROME DE WAARDENBURG E HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO IDENTIFICADA POR TAMIZ NEONATAL.
GM-4	7-Jue	<b>Benitez Alonso Edmar Obed</b> , Muñoz Téllez Luis, Hübner Christian, Morales Suárez Juan José, Mutchinick Osvaldo M.	SÍNDROME DE ACALASIA, ALACRIMIA Y DISCAPACIDAD INTELECTUAL (AAMR) Y NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 (NF1): REPORTE DE DOS CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

GM-5	9-Jue	<b>Mariscal Mendizábal Luisa Fernanda</b> , Soto María Elena, Gamboa Ávila Ricardo, Huesca Gómez Claudia, Del Castillo Ruíz Victoria, Lieberman Hernández Esther,	ALTERACIÓN EN LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN TGF $\beta$ , A PROPÓSITO DE UNA FAMILIA.
GM-6	11-Jue	<b>Paredes Rivera Guadalupe Eugenia</b> , Cárdenas Conejo Alan, Huicochea Montiel Juan Carlos, Araujo Solís María Antonieta	SÍNDROME DE GÓMEZ-LÓPEZ-HERNÁNDEZ: EXPANSIÓN DEL FENOTIPO
GM-7	13-Jue	<b>Zúñiga Rodríguez Francisco Gabino</b> , Galván Becerril José Roberto, Gómez Cruz Ricardo Arturo, Diestel Bautista Tania Leticia, Pérez Gordillo Fernando, Coutiño Escobar Verónica, Arenas Cruz Federico, García Guerra Mariana Piedad, Quintero Aguilar Guadalupe, Zenteno Hernández Alba Gabriela, Arrevillaga Rivera Carlos Alfredo, Mejía Enríquez Natalia,	SÍNDROME DE MARFAN FAMILIAR SIN PROGENITOR AFECTADO, REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.
GM-8	15-Jue	<b>Soto Brambila Ada Paloma</b> , Marín Medina Alejandro, Figuera Villanueva Luis Eduardo	SÍNDROME DE MEIER GORLIN TIPO 1: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS
GM-9	17-Jue	<b>Castro Coyotl Dulce María</b>	SÍNDROME DE SOTOS POR MICRODELECIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS ATÍPICAS
GM-10	19-Jue	<b>Reyes de la Rosa Alejandra del Pilar</b> , García Delgado Constanza, García Morales Leticia, Flores Ramírez Francisco Javier, Cervantes Peredo Alicia, Morán Barroso Verónica Fabiola	TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL POR ABERRACIONES CROMOSÓMICAS, EXPERIENCIA DE 10 AÑOS.
GM-11	21-Jue	<b>Chávez López Shadai</b> , Ibarra Ramírez Marisol, Villarreal Martínez Alejandra, Lugo Trampe José de Jesús, de la Rosa Marbán Edgar Rogelio,	PAQUIDERMOPERIOSTOSIS: REPORTE DE CASO CON UNA NUEVA MUTACION EN EL GEN <i>SLCO2A1</i>



		Garay Mendoza Domingo, Martínez de Villarreal Laura E.	
GM-12	23-Jue	<b>Salazar Valenzuela Eduardo</b> , Arévalo Fragoso Viridiana, Yerena de Vega María de la Concepción, Santillán Hernández Yuritzi,	ESQUIZENCEFALIA TIPO II: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA
GM-13	25-Jue	<b>Suárez Pérez Dimelza Lisett</b> , Colín Martínez Oscar, Xochihua Díaz Luis, Arguinzoniz Valenzuela Lizette, Cárdenas Matracusa Laura, Durán McKinster Carola, del Castillo Ruiz Victoria, Lieberman Hernández Esther	OSTEÓLISIS EXTENSA MULTICÉNTRICA: ¿SÍNDROME DE GORHAM-STOUT?
GM-14	27-Jue	<b>Ibarra Castrejón Belem Arely</b> , Martínez Juárez Alejandro, Serrano Juárez Carlos, Venegas-Vega Carlos A	MICRODELECIÓN INTERSTICIAL 4p16.3 QUE INCLUYE LAS REGIONES CRÍTICAS (WHSCR 1/2) ASOCIADA CON FENOTIPO LEVE DEL SÍNDROME DE WOLF- HIRSCHHORN
GM-15	29-Jue	<b>Ramirez Rosete Judit Angelica</b> , Linares Mendoza Eny Paola, Escobar Cedillo Rosa Elena, Miranda Duarte Antonio	REPORTE DE UN CASO DE DISTROFIA MUSCULAR DE CINTURAS TIPO 2I

## ENFERMEDAD DE CAMURATI-ENGELMANN: REPORTE DE CASO

Mónica Irad Norméndez Martínez (1), Alberto Hidalgo Bravo (2), Marco Antonio Tiscareño García (3), Nubia Fabiola Rodríguez González (1), Lisbet Laredo Mendiola (1), Jaime Iván Castro Macías (1), Edgar Gerardo Durán Pérez (1), Lucero Monterde Cruz (2).

1) Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, 2) Instituto Nacional de Rehabilitación, 3) Centro Médico ABC.

[minmmd@gmail.com](mailto:minmmd@gmail.com)

*Palabras clave: Hiperostosis, Diafisaria, TGFBI.*

**Introducción.** La enfermedad de Camurati-Engelmann (CED) es una displasia esquelética autosómica dominante perteneciente al grupo de las hiperostosis cráneo-tubulares, ocasionada por mutaciones en el gen *TGFBI* (locus 19q13.2). Clínicamente se manifiesta por debilidad muscular proximal, dolor en extremidades (90% de los casos), pobre desarrollo muscular, marcha claudicante, fatigabilidad y cefalea (1). Es una enfermedad de inicio en la niñez y con una prevalencia estimada de 1:1,000,000 de individuos (2). El diagnóstico de esta entidad se basa en la exploración física, hallazgos radiográficos y la identificación de una variante patogénica en el gen *TGFBI* (1,2).

Reportamos los hallazgos clínicos, radiográficos y moleculares de una paciente mexicana con enfermedad de Camurati-Engelmann.

**Material y Métodos.** Descripción clínica y de los resultados de estudios de laboratorio y gabinete practicados al caso índice.

**Reporte de caso.** Femenino de 38 años de edad derivada a valoración por dolor en extremidades. Producto de la tercera gesta de padres sanos, no consanguíneos. Inicia su padecimiento en la primera década de vida con escoliosis dorsal progresiva, la cual requirió manejo quirúrgico en adolescencia. En la segunda década comienza con acrocianosis, cefalea y dolor proximal en miembros pélvicos, el cual se exagera con la actividad física y que ha condicionado en conjunto con la alteración de columna dificultad para la marcha. A los 37 años de edad con alteración visual progresiva ojo derecho. Exploración física habito marfanoide con talla alta desproporcionada, cráneo braquicéfalo, facies redonda con perfil facial plano, discreta proptosis, caries y fracturas dentales múltiples,

extremidades simétricas, con hipotrofia generalizada, marcha anadina, dorso con escoliosis. Es valorada por diferentes especialidades: Cardiología en manejo por HAS con telmisartan. Neurología en seguimiento por cefalea y neuralgia suboccipital, no alteraciones en pares craneales. Oftalmología reporta osteoma ojo derecho. Endocrinología mantiene en manejo con prednisona. Ortopedia en seguimiento.

**Resultados.** Serie ósea: Cráneo con evidente engrosamiento del diploe. Tórax con engrosamiento de la cortical en clavículas, costillas, escápulas y húmero bilateral. En las cuatro extremidades se observa disminución del volumen de los tejidos blandos, ensanchamiento diafisario con marcada hiperostosis cortical en las diáfisis de huesos largos. TAC de cráneo que corrobora la presencia de engrosamiento del diploe craneal sin afección del parénquima cerebral. El estudio molecular identificó una mutación de sentido equivocado en estado heterocigoto en el exón 4 de *TGFBI*, c.652C>T (p.218Arg>Cys).

**Conclusiones.** Paciente en quien se ha llegado a corroboración clínica y molecular de Camurati-Engelmann, enfermedad genética que debe considerarse como diferencial en cuadros de dolor óseo inespecífico. La secuenciación de *TGFBI* debe considerarse para el diagnóstico, ya que el 90% de las mutaciones causantes de CED se encuentran en los exones 1, 2 y 4. Reportamos por primera ocasión en la literatura la asociación de esta entidad con osteoma ocular.

**Bibliografía.** 1) J Med Genet. 2006;43:1–11. 2) J Clin Endocrinol Metab. 2014;99:3978–82.

## IDENTIFICACIÓN DE UNA MUTACIÓN NOVEL DEL GEN *CRYGA* EN LA CATARATA CONGÉNITA PULVERULENTO

Ramiro Vera Gamas (1), Luz María González Huerta (1), María del Refugio Rivera Vega (1), Juan Manuel Valdés Miranda (1), Sergio A. Cuevas Covarrubias (1). Servicio de Genética (1), Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Medicina Universidad Nacional Autónoma de México. ramirovg28@gmail.com

*Palabras clave:* Cataratas congénita autosómica dominante, Catarata pulverulenta, *CRYGA*, mutación novel.

**Introducción:** La catarata es la principal causa de ceguera reversible en la infancia con una ocurrencia de 1-6/10, 000 recién nacidos vivos. Las cataratas se caracterizan por la ubicación y la estructura de la opacidad, es decir, la forma, tamaño, color y calidad de refracción. La catarata puede ser una anomalía aislada o parte de un síndrome. La mayoría de las cataratas hereditarias no sindrómicas se transmiten como un rasgo autosómico dominante. Las mutaciones en los genes *CRYG*, que codifican las proteínas citoplasmáticas principales del cristalino, han sido asociadas con las cataratas de apariencia diversa. La catarata congénita presenta heterogeneidad clínica y alélica. Existe una gran cantidad de loci responsables de la catarata congénita, entre ellos se encuentra el cluster de genes *CRYGA-D* que codifica para las proteínas gamma-cristalinas. Estas proteínas son las más abundantes en el cristalino y mantienen la microarquitectura necesaria para una refracción y transparencia adecuadas.

**Objetivo.** Analizar e identificar mutaciones en el gen *CRYGA* en una familia mexicana con catarata congénita pulverulenta.

**Material.** Se estudió una familia mexicana con catarata congénita pulverulenta.

**Metódos.** A partir de sangre periférica se obtuvo ADN genómico con el kit de Promega, el cual se utilizó para llevar a cabo la técnica de WES corroborado mediante SANGER.

**Resultados.** En la secuenciación del Gen *CRYGA* (gamma cristalina A) correspondiente al exon 2, se encontró la mutación en el nucleótido c.53 A>T, o el p.N18I; lo que originó un cambio de codón y una traducción equivocada siendo el wt una asparagina -asn (N) por una Isoleucina (I).

Fig.1 Electroferograma del exón 2 del gen *CRYGA* (control).

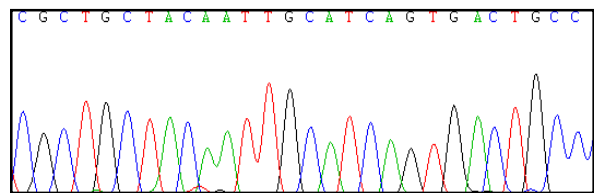
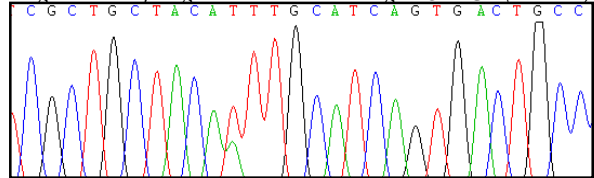


Fig.2 Electroferograma del exón 2 del gen *CRYGA* (mutación).

**Conclusiones.** Los resultados demuestran la presencia de una mutación no reportada previamente. Se identifica que esta mutación origina una proteína anómala, lo que condiciona la catarata congénita pulverulenta como se observa en nuestra familia. Estos hallazgos indican la heterogeneidad genética del padecimiento ya que en varios reportes se ha presentado mutaciones en distintos genes en este mismo tipo de catarata pulverulenta. Dado a estos resultados la importancia de llevar a cabo estos estudios en nuestra población, así como de realizar una oportuna y adecuada maniobra quirúrgica para lograr la incorporación del paciente a su vida normal.

**Agradecimientos.** Al personal del departamento de investigación y clínico de genética médica del Hospital General de México.

**Bibliografía.** 1. Messina-B, Gonzalez G, González H, Toral L, Cuevas C. 2016. *Mol Syndromol*; 7:87-92. 2. Zhenfei Y, Qian L, Siquan Z, Xu M. 2015. *Ophthalmic Genetics*, 36: 281-283. 2. González H, Messina B, Urueta, Toral L, Cuevas C. 2013. *Gene*; 529: 181-185. 4. Pichi F, Lembo A, Serafino M, Nucci P. 2016. *Pediatric Cataract*; 57: 1 – 14.

## REPORTE DE UNA FAMILIA CON SÍNDROME DE WAARDENBURG E HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO IDENTIFICADA POR TAMIZ NEONATAL.

Félix Julián Campos García<sup>1</sup>, Mercedes Beatriz Medina Aguilar<sup>2</sup>, Patricia Martínez Cruz<sup>1</sup>, Claudia Margarita Moreno Graciano<sup>1</sup>, Luz Del Alba Herrera Pérez<sup>1</sup>, Javier Loría Fernández<sup>1</sup>, Rigel Alberto Salazar Escalante<sup>1</sup>, Marcela Vela Amieva.<sup>3</sup> <sup>1</sup>Tamiz Mas de Químicos Maldonado, <sup>2</sup>Hospital General “Dr. Agustín O’Horán”, <sup>3</sup>Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo del INP. felixcampos@tamizalo.com

*Palabras Clave: Hipotiroidismo Congénito, Tamiz Ampliado.*

**Introducción:** El Síndrome de Waardenburg es una enfermedad con heterogeneidad genética caracterizada por la deficiencia de melanocitos piel, ojos, cabello y otras afecciones fenotípicas que permiten su clasificación en 4 tipos. La presencia de hipotiroidismo es poco frecuente y en nuestro conocimiento no se ha reportado hipotiroidismo congénito en esta afección.

**Objetivos:** Describir el diagnóstico y cuadro clínico de una familia con síndrome de Waardenburg e hipotiroidismo congénito en el estado de Yucatán.

**Material y métodos:** La familia fue detectada por medio del programa integral de tamiz ampliado del estado de Yucatán, al hacerse análisis de hormona estimulante del tiroides (TSH) por fluorimetría y confirmada por perfil tiroideo. El diagnóstico sindrómico se realizó por análisis clínico fenotípico.

**Resultados:** Familia originaria del puerto de Progreso, Yucatán. Sin antecedentes heredofamiliares de importancia para el cuadro clínico, consanguinidad y endogamia negativa. Paciente I,2: Femenino de 34 años de edad. Hipotiroidismo de reciente diagnóstico (TSH: 347 uUI/mL, T4L: <0.023 ng/dl). A la exploración física se encuentra con bradilalia y baradipsiquia, vitiligo en rostro, tronco anterior y ambos brazos. Piebaldismo. Paciente II,1: Masculino de 4 años de edad con hipotiroidismo congénito diagnosticado a través del programa integral de tamiz neonatal ampliado del estado de Yucatán. TSH de Sospecha: 16.1 uU/mL, TSH de prueba confirmatoria: 74.22 uUI/mL. Exploración física normal. Ultrasonido tiroideo con disminución de tamaño de ambos lóbulos tiroideos. Paciente II,2: Masculino de 3 meses de edad con hipotiroidismo congénito diagnosticado a través del programa integral de tamiz neonatal ampliado del estado de Yucatán. TSH de Sospecha: 160.5 uU/mL, TSH de prueba confirmatoria: 548.8 uUI/mL. Exploración física normal.

**Conclusiones:** Los datos fenotípicos de la familia corresponden a una forma poco frecuente del síndrome de Waardenburg. Ya que las formas frecuentes presentan piebaldismo, heterocromía del iris e hipoacusia. Esta familia presenta Vitiligo, piebaldismo e hipotiroidismo congénito. Mutaciones en el gen *PAX8* han descrito la asociación de síndrome de Waardenburg y disgenesia de tiroides.

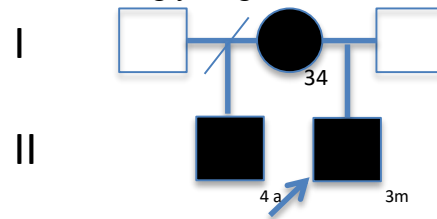


Imagen 1: Árbol genealógico de la familia que muestra segregación del cuadro fenotípico.

### Bibliografía

1. Liu XZ, Newton VE, Read AP. Waardenburg Syndrome Type II: Phenotypic Findings and Diagnostic Criteria. *Am. J. Med. Genet Part A.* (1995) 55:95-100.
2. Read AP. Chapter 244: Waardenburg Syndrome. *Scriver's Metabolic & Molecular bases of Inherited Disease.* (2010) 1-47.
3. Macchia PE, Lapi P, Krude H, Pirro MT, Missero C, Chiovato L, Souabni A: , et al *PAX8* mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nature Genet.* (1998) 19:83.





## ALTERACIÓN EN LA VÍA DE SEÑALIZACIÓN TGF $\beta$ , A PROPÓSITO DE UNA FAMILIA.

Luisa Fernanda Mariscal Mendizábal, María Elena Soto, Ricardo Gamboa Ávila, Claudia Huesca-Gómez, Victoria Del Castillo Ruíz, Esther Lieberman Hernández. Instituto Nacional de Pediatría, Instituto Nacional de Cardiología. luisafermariscal@gmail.com

*Palabras clave: Loeys Dietz, habitus marfanoide, vía TGF $\beta$  y Matriz extra celular*

**Introducción:** El factor transformador de crecimiento  $\beta$  (TGF $\beta$ ) es una citosina localizada en la matriz extra celular (MEC) que interacciona directamente con múltiples proteínas de tejido conectivo. La MEC se encarga de regular la concentración, disponibilidad y funcionamiento de TGF $\beta$ , así como sus activadores y blancos efectores en el lugar y momento que se necesite. La cascada de señalización y retro- alimentación que se desencadena a través de su expresión regula la homeostasis de la MCE. Mutaciones en cualquiera de las proteínas involucradas en esta vía alteran el equilibrio de la MCE y genera enfermedades con fenotipos muy diversos: algunos similares tales como Loeys-Dietz, Shprintzen-Goldberg y Marfán (MFS) u otros tan distintos como Marfán y Displasia Acromiocrítica, lo que hace difícil pensar que puedan involucrar los mismos genes. (1) Todos estos padecimientos afectan múltiples órganos y sistemas que deben ser vigilados estrechamente para evitar complicaciones que afecten la calidad de vida o incluso la pongan en riesgo como las rupturas aneurismáticas.

**Reporte de Caso:** Se presentan dos hermanos, femenino (V) de 18 años y masculino (A) de 13 años, hijos de padres jóvenes, originarios de la Cd Mex. Antecedente de padre y abuelo paterno con fenotipo marfanoide y litiasis renal. Ambos embarazos normoevolutivos, de término, con somatometría adecuada al nacer y capacidades intelectuales conservadas. Iniciaron abordaje en el INP por el antecedente familiar, talla alta (Pc>90) para la TBF (166.5cm, Pc 50-75) y fenotipo marfanoide. A la EF presentan los datos clínicos y radiológicos reportados en el Tabla 1. Al no cumplir con los criterios de Ghent modificados, se mantuvieron en seguimiento como fibrinopatía en estudio. En el Instituto Nacional de Cardiología donde llevan seguimiento cardiológico, por estudio de imagen detectaron tortuosidad arterial y millia, con estos datos se realizó la sospecha diagnóstica de Síndrome de Loeys-Dietz (LDS). Se tomó muestra del padre y ambos hermanos y a través de HRM se tamizaron los genes *FBNI*, *TGFBR1* y 2. Se reportó de forma verbal, que se encontró un cambio en el exón 6 del gen *TGFBR2* en V, que no se encontró en el hermano y su padre, considerado por el momento como un polimorfismo. Pendiente la secuenciación masiva de 14 genes más.

**Discusión:** Cuando se identificaron mutaciones en los genes que codifican para los receptores TGF $\beta$  1 y 2 (*TGFBR1* y *TGFBR2*) en un grupo de pacientes diagnosticados inicialmente como MFS2, se estableció el diagnóstico de síndrome de Loeys-Dietz.(2) Entidad

fenotípicamente similar a MFS, que se acompaña de hipertelorismo, retrognatia úvula bífida/paladar hendido y afección cardíaca rápidamente progresiva con tortuosidad arterial, millia y enfermedad aneurismática a nivel aórtico/arterial que general rupturas de los mismos en edades tempranas.

Tabla 1. **Cuadro comparativo (3,4,5)**  
Actualmente, se ha descrito 3 genes de la vía de

Datos clínicos	V	A	LDS	MFS	SGS
Ectopia lentis	si	no	18%	si	no
Paladar hendido - Úvula bífida	Ancha	Ancha	72%	no	si
Hipertelorismo	si	si	48%	no	si
Craneosinostosis	no	no	15%	no	si
Talla alta	pc:90	pc:90	pc:90	si	no
Hiperlaxitud articular	si	si	50%	si	si
Aracnodactilia	si	si	56%	si	si
Pectum excavatum/carinatum	?	si	51%	si	si
Escoliosis	si	si	70%	si	si
Pie cavo o plano	si	si	51%	si	si
Osteoartritis	no	no	si	si	si
Z Aórtica/Z senos valsalva	< 2/< 2	2.29/2.55	>2	>2	<2
Aneurisma de la raíz aórtica	si	no	87%	si	si
Aneurisma arterial	no	no	30%	no	si
Tortuosidad arterial	si	si	92%	no	no
Válvula aórtica bicúspide	no	no	27%	no	no
Insuficiencia mitral	si	no	35%	si	si
Estrías	no	no	25%	si	si
Ectasia dural: L5/saco dural	26/17	si	45%	si	si
Discapacidad intelectual	no	no	0%	no	si

señalización TGF- $\beta$ /SMAD (*TGFB2*, *TGFB3* y *SMAD3*) responsables también de esta entidad. El gen *FBNI* regula la biodisponibilidad de esta vía, a partir de este descubrimiento se han revisado las definiciones y patogenicidad del MFS y enfermedades relacionadas (nosología de Ghent 2010). (5) La expresividad de estas entidades es tan variable, que en ocasiones es clínicamente imposible determinar un diagnóstico específico, en estos casos, los estudios moleculares son indispensable para subclasificar a los pacientes y lograr un diagnóstico preciso. **Conclusiones:** La familia que describimos presenta un patrón de herencia AD y tiene datos clínicos compatibles con una alteración en la vía de señalización TGF $\beta$ , en particular sugestivos de LDS. A pesar del estudio molecular, no se logró establecer un diagnóstico específico, sin embargo, sabemos que los genes estudiados no son los únicos involucrados y la mutación podría encontrarse en algún otro gen de esta misma vía. Esperaremos el resultado de la secuenciación masiva para determinar el gen afectado y así determinar el padecimiento específico que presenta la familia. **Bibliografía:** 1. Doyle J.J, et al. FEBS Letters. 2012. 586. 2003–2015. 2. Takeda N, et al. Int Heart J. 2016; 57(3):271-277. 3. Verstraeten A, et al. Hum Mutation. 2016; 37(6):524–531. 4. MacCarrick G, et al. Genetics in Med. 2014; 16(8):576-587. 5. Donkervoort S, et al. Am Jour Med Gen.2015; 169 (C):23–42.

## SÍNDROME DE GÓMEZ-LÓPEZ-HERNÁNDEZ: EXPANSIÓN DEL FENOTIPO

Guadalupe Eugenia Paredez Rivera, Alan Cárdenas Conejo, Juan Carlos Huicochea Montiel, Ma. Antonieta Araujo Solís, Departamento de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI IMSS. [lupi\\_462@hotmail.com](mailto:lupi_462@hotmail.com)

*Palabras clave: síndrome de Gómez-López-Hernández, romboencéfalo sinapsis, disfunción axonal*

**Introducción.** El síndrome de Gómez-López-Hernández (GLHS) es una entidad neurocutánea, también llamada displasia cerebello-dermo-trigeminal, caracterizado por la presencia de romboencéfalo sinapsis, anestesia trigeminal y alopecia biparietal o parieto occipital (tríada clásica) [1], además se han descrito otras manifestaciones cráneo faciales, esqueléticas, cognitivo-conductuales y de crecimiento [2]. Es una entidad esporádica sin causa cromosómica o génica identificada, se ha estimado una prevalencia de 0.13% [3]; se han descrito alrededor de 30 casos a nivel internacional [1] y dos nacionales [4].

### Presentación del caso.

**Tabla 1. Características fenotípicas del caso índice.**

Género	F
Edad	11 años 7 meses
Antecedentes familiares de importancia	-
Retraso del desarrollo psicomotor	+
Alopecia parietal o parieto-occipital	+
Romboencéfalo sinapsis	+
Otros hallazgos RMN	4to ventrículo pequeño, las cisternas ventriculares amplias. Nervios craneales I, II, III, IV y VI menor diámetro. V no visible. Paquete acústico facial y par X sin alteraciones
Conducción del nervio trigémino.	Retraso de forma bilateral
Trastorno cognitivo/conductual	TDAH
Alteración esquelética	Escoliosis y acortamiento miembro pélvico derecho.
Otras alteraciones:	Disfunción axonal de nervio óptico derecho, a nivel auditivo con retraso de la conducción bilateral, nervio tibial con retraso en la conducción de las fibras gruesas.

F: femenino, +: Presente, -: ausente



**Figura 1. Características fenotípicas. A. Vista frontal, B-C alopecia parietal, D. romboencéfalo sinapsis.**

**Discusión.** El espectro fenotípico de GLHS se ha ampliado, sin embargo la presencia de romboencéfalo

sinapsis, anestesia trigeminal y alopecia se consideran como manifestaciones cardinales para el diagnóstico, mientras que el resto se utiliza como apoyo [1]. Nuestro caso presenta la tríada clásica, sin embargo cuenta con otras manifestaciones que han sido descritas con menor frecuencia y expresividad variable [3,5]. Hasta este momento no se han identificado causas génicas o cromosómicas directas como las responsables de GLHS [1,2]. Para la forma esporádica de romboencéfalo sinapsis se han reportado deleciones de *ZIC2*, t(2;10)(p25.3;q26.3) e incluso aCGH sin lograr establecer una relación causa-efecto clara para el desarrollo de esta anomalía. Las principales manifestaciones son trastornos del neuroectodermo y se proponen como posibles explicaciones: a) una interrupción del proceso de formación del romboencéfalo, incluyendo la disfunción sensorio-motora tibial; b) un defecto de campo de desarrollo, c) mutaciones en un solo gen con efecto epistático. Resultaría de importancia la aplicación de técnicas moleculares de nueva generación como la secuenciación masiva del exoma para intentar identificar una causa génica directa.

**Bibliografía.** 1. Rush ET, et.al. Four new patients with Gomez-Lopez-Hernandez syndrome and proposed diagnostic criteria. 2013 Am J Med Genet Part A 161A:320–26. 2. Poretti, Bartholdi D, Gobara S, Alber FD, Boltshauser E. Gomez-Lopez-Hernandez syndrome: an easily missed diagnosis. Eur J Med Genet. 2008 May-Jun; 51(3):197-208. 3. Abdel-Salam GM, et. al. Gómez-López-Hernández syndrome versus rhombencephalo synapsis spectrum: A rare co-occurrence with bipartite parietal bone. 2014. Am J Med Genet Part A 164A:480–83. 4. Zaldívar-Pascua G, Dávila-Gutiérrez G, Fernández-Álvarez H. Síndrome Gómez, López – Hernández (dysplasia cerebello-trigémino-dérmica). Informe de un caso. Act Pediatr Mex.2011; 32(5): 292-96. 5. Choudhri AF, Patel RM, Wilroy RS, Pivnick EK, Whitehead MT. Trigeminal nerve agenesis with absence of foramina rotunda in Gómez-López-Hernández syndrome. Am J Med Genet Part A. 2015; 167A:238–24.



## **SÍNDROME DE MARFAN FAMILIAR SIN PROGENITOR AFECTADO, REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez, José Roberto Galván Becerril, Ricardo Arturo Gómez Cruz, Tania Leticia Diestel Bautista, Fernando Pérez Gordillo, Verónica Coutiño Escobar, Federico Arenas Cruz, Mariana Piedad García Guerra, Guadalupe Quintero Aguilar, Alba Gabriela Zenteno Hernández, Carlos Alfredo Arrevillaga Rivera, Natalia Mejía Enríquez.

Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud, [tanner\\_66@hotmail.com](mailto:tanner_66@hotmail.com)

*Palabras clave: Marfan, disección aórtica, mosaicismos.*

**Introducción:** El Síndrome de Marfan (OMIM#154700) es un trastorno del tejido conectivo sistémico con un patrón de herencia autosómico dominante, está ocasionado por mutaciones en el gen *FBNI* con locus 15q21.1. Tiene una incidencia mundial de 1 en 5000, el diagnóstico se basa en los criterios de Ghent con base a las manifestaciones clínicas musculares, esqueléticas, con mayor énfasis en cardiovascular y oftalmológicas así como el diagnóstico molecular.(1,2)

**Objetivo:** Presentar un caso familiar de Síndrome de Marfan sin un progenitor afectado.

**Material y Métodos:** Hermanos biológicos producto de la primera y tercera gesta respectivamente, padres no consanguíneos, jóvenes al momento de la concepción. Padre con ambliopía y madre con secuelas de parálisis facial. Caso 1: Masculino de 43 años, soltero, campesino, producto de la primera gesta, diagnosticado con Síndrome de Marfan a los 12 años en el Hospital del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE, sin seguimiento posterior, alérgico a Metoclopramida, a los 40 años se le realizó colocación de lente intraocular izquierdo, hernioplastia inguinal a los 41 años. Referido a nuestra Institución por presentar disnea progresiva de medianos a pequeños esfuerzos y tos productiva. Exploración física: Talla: 188cm, peso: 64kgs, brazada: 197cm, pálido, normocéfalo, hipoplasia malar, fisuras palpebrales discretamente desviadas hacia abajo, presencia de lente intraocular izquierdo, puente nasal alto con punta delgada, cavidad oral con paladar ojival, anodoncia parcial en ambas arcadas, retrognatia, pectum excavatum, cardiopulmonar con sibilancias en hemitorax derecho, soplo sistólico grado II/IV mitral y tricuspideo, latido epigástrico, extremidades superiores con limitación a la extensión en codos, aracnodactilia, Murdoch y Steinberg (+), extremidades inferiores con valgo de retropié y arco plantar prominente, camptodactilia. Ha tenido múltiples hospitalizaciones por dolor abdominal. Estudios de Gabinete: ECOTT con hallazgos de: cardiopatía dilatada, FEVI 30%, dilatación severa de la raíz aórtica y aorta ascendente, insuficiencia aórtica severa

secundaria, prolapso ligero de válvula mitral con insuficiencia ligera. ECOTE: flap de disección aórtica, senos de valsalva aneurismáticos, predominantemente derecho, válvula aórtica dilatada. Caso 2: Femenino de 41 años de edad, soltera, empleada, radica en Nuevo Laredo. AGO: M:13, R:30x3, G:0. Alérgica al ácido acetil salicílico, diagnosticada con Síndrome de Marfan a los 8 años, a los 13 años le realizaron denervación de primer orjejo izquierdo, colocación y seguimiento de lente intraocular izquierdo a los 31 años y 2 años después derecho en Hospital de Guatemala. Exploración física: Talla: 178cm, peso: 74.5Kgs, brazada 183cm, normocéfalo, hipoplasia malar, fisuras palpebrales discretamente desviadas hacia abajo, paladar ojival con apiñamiento dental, tórax discretamente excavatum, reforzamiento del 2do ruido, escoliosis, miembros superiores con limitación a la extensión en codos, manos con aracnodactilia, Murdoch y Steinberg (+), miembros inferiores con valgo de retropié, pie egipcio. Asintomática cardiovascular. Estudios de Gabinete: Angiotomografía de tórax y abdomen sin evidencia de alteración en corazón y grandes vasos.

**Resultados:** Se examinó intencionadamente a los progenitores así como a las 3 hermanas, en ninguno de los casos se encontraron datos de Síndrome de Marfan, que podría indicar que uno de los progenitores es mosaico para la mutación como se ha reportado en pocos casos de la literatura a nivel somático o germinal.

**Conclusiones:** El presente caso demuestra la importancia del diagnóstico temprano y el manejo multidisciplinario a largo plazo de los pacientes, así como la importancia del acceso al estudio molecular para el diagnóstico y el asesoramiento genético en casos donde se sospecha de mosaicismo parental.

### **Bibliografía:**

1. Chung BH-Y, Lam ST-S, Tong TM-F, Li SY-H, Lun K-S, Chan DH-C, et al. 2009. Am J Med Genet Part A 149A:1452–1459.
2. ěpek A, Grodecka L, Baxova A, Cibulkova P, Dvorčakova M, et al. 2014. Am J Med Genet Part A 164A:1559–1564.

## SÍNDROME DE MEIER GORLIN TIPO 1: PRESENTACIÓN DE DOS CASOS

Ada Paloma Soto-Brambila<sup>1,2\*</sup>, Alejandro Marín-Medina<sup>1,2</sup> y Luis Eduardo Figuera-Villanueva.<sup>1,2</sup>  
 Doctorado Genética Humana, Universidad de Guadalajara, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Jalisco, México<sup>1</sup>. adasoto\_20@hotmail.com. luisfiguera@yahoo.com

*Síndrome de Meier Gorlin, Síndrome “oído-patela- talla baja”*

### Introducción.

El Síndrome Meier Gorlin (#224690), es conocido también como Síndrome “oído-patela-talla baja”<sup>(1)</sup>. Es causado principalmente por una mutación homocigota o heterocigota compuesta en el gen *ORC1*, ubicado en el cromosoma 1p32.

Presenta heterogeneidad genética, existen 6 tipos, la mayoría con herencia autosómica recesiva (Tabla 1).

Se caracteriza por retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) y postnatal, microcefalia, microtia bilateral y aplasia o hipoplasia de rótula<sup>(2)</sup>, el intelecto es generalmente normal<sup>(3)</sup>

Tabla 1. Tipos de Síndromes, genes afectados, localización y herencia

Tabla 1.- Síndrome	Mutación en el Gen	Cromosoma	Herencia
Síndrome de Meier Gorlin-1 (#224690) MGORS1	<i>ORC1</i> (601.902)	1p32	AR
Síndrome de Meier Gorlin-2 (613800)	<i>ORC4</i> (603.056)	2q23	AR
Síndrome de Meier Gorlin-3 (613803)	<i>ORC6</i> (607.213)	16q11	AR
Síndrome de Meier Gorlin-4 (613.804)	<i>CDT1</i> (605.525)	16q24	AR
Síndrome de Meier Gorlin-5 (613.805)	<i>CDC6</i> (602.627)	17q21	AR
Síndrome de Meier Gorlin-6 (616835)	<i>GMNN</i> (602.842)	6p22	AD
Síndrome de Meier Gorlin-7	<i>CDC45L</i> (603465)	22q11	AR

### Objetivo.

Presentar dos casos clínicos y revisión de la literatura.

### Material y Métodos.

Reportes de casos, diagnosticados y abordados en Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, División de Genética, CIBO, IMSS.

### Resultados.

**Caso A:** Femenina de 10 años 9 meses, única gesta, embarazo normo-evolutivo, ultrasonido prenatal reporta RCIU, obtenida a las 38 SDG por parto, peso 1.825 kg (Pc <10), talla 40 cm (Pc <10), APGAR 8/9, sin complicaciones neonatales, sin retraso psicomotor (Tabla 2, caso A).

**Caso B:** Masculino de 10 años 5 meses, producto de segunda gesta, embarazo de alto riesgo con múltiples infecciones, se detecta RCIU al mes 4 de gestación, obtenido por cesárea a las 39 SDG, peso 1.650 Kg (Pc<10), talla 42 cm (Pc <10), APGAR 8/9, sin complicaciones neonatales. Actualmente en talla baja (Pc

<3) Rotula bipartita (Tabla 2, caso B). Radiológicamente se observa edad ósea retrasada 1-2 años, en caso B hipoplasia de rótulas.

Tabla 2. Características Clínicas de ambos pacientes

Tabla 2. Características clínicas	CASO A	CASO B
Talla baja proporcionada	+	+
RCIU y posnatal	+	+
Microtia grado I-III	+	+
Aplasia patelar	-	-
Hipoplasia patelar	±	±
Microcefalia	+	+
Coficiente intelectual normal	+	+
Problemas de alimentación en lactancia	+	±
Enfisema pulmonar	±	±
Hipoplasia labios mayores/Criptorquidia	-	-
Boca pequeña	-	+
Vermillones carnosos	+	±
Micro-retrognatia	+	±
Nariz convexa estrecha	+	±
Edad ósea retrasada	+	+
Genu recurvatum	±	±

### Conclusiones.

Se reportan dos casos, siendo este el segundo reporte en población mexicana.

Reconocer y dar seguimiento multidisciplinario ayudará a conocer la etiología de la enfermedad, así como su evolución, manejo y prevención.

Diagnósticos diferenciales: Síndrome de Seckel, Síndrome Enanismo Primordial Microcefálico Osteodisplásico (MOPD) tipo I, II y III, RAPADILINO

### Agradecimientos.

Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, División de Genética, CIBO, IMSS.

### Bibliografía.

- Boles, R. G., Teebi, A. S., Schwartz, D., Harper, J. F. **Further delineation of the ear, patella, short stature syndrome (Meier-Gorlin syndrome)**. Clin. Dysmorph. 3: 207-214, 1994.
- Cohen, B., Temple, I. K., Symons, J. C., Hall, C. M., Shaw, D. G., Bhamra, M., Jackson, A. M., Pembrey, M. E. **Microtia and short stature: a new syndrome**. J. Med. Genet. 28: 786-790, 1991.
- de Munnik, S. A., Bicknell, L. S., Afimos, S., Al-Aama, J. Y., van Bever, Y., Bober, M. B., Clayton-Smith, J., Edrees, A. Y., Feingold, M., Fryer, A., van Hagen, J. M., Hennekam, R. C., and 22 others. **Meier-Gorlin syndrome genotype-phenotype studies: 35 individuals with pre-replication complex gene mutations and 10 without molecular diagnosis**. Europ. J. Hum. Genet. 20: 598-606, 2012.

## SÍNDROME DE SOTOS POR MICRODELECIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS ATÍPICAS

Dulce María Castro-Coyotl

Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón Puebla

dcastro127@hotmail.com

Palabras clave: síndrome de Sotos, microdelección, gen *NSDI*

**Introducción.** El síndrome de Sotos (MIM#117550) es una enfermedad hereditaria caracterizada por sobrecrecimiento pre y posnatal con edad ósea avanzada, facies característica y retraso del desarrollo (1,2). Mutaciones autosómicas dominantes y deleciones del gen *NSDI* localizado en 5q35 son responsables del 90% de los casos. La prevalencia reportada es de 1 en 15,000 nacimientos (3).

Objetivo: Describir un paciente con síndrome de Sotos y manifestaciones clínicas no descritas previamente, diagnosticado por arreglos de hibridación genómica comparada (CGH-array).

### Material y método

**Reporte de caso.** Masculino de 4 años de edad, producto de la GII, padres de 35 y 40 años al momento de la gestación, sanos, no consanguíneos. Obtenido a las 34 SDG por parto eutócico, peso 2550 gr, talla 50 cm, APGAR 7/9, hospitalizado 17 días por dificultad respiratoria, hiperbilirrubinemia, hemorragia subependimaria izquierda, plexos coroides engrosados, foramen oval de 2.5 mm y conducto arterioso permeable. A los 2 días de vida presento sepsis neonatal, datos de hipotonía generalizada y succión débil. Se diagnosticó síndrome antifosfolípido a los 3 años 5 meses de edad. Desarrollo psicomotor: sostén cefálico 8° mes, sedestación 15° mes, bipedestación 3 años, marcha 3 años 8 meses, inicio de monosílabos 15° mes.

El examen físico mostró peso percentil 3-10, talla percentil 50, perímetro cefálico percentil >97, macrocéfalo, cara triangular, frontal amplio, cabello de implantación alta, puente nasal deprimido, nariz corta, filtrum largo, micrognatia, cuello sin alteraciones, tórax en quilla con asimetría por elevación de hemitorax izquierdo, cardiopulmonar sin compromiso, abdomen sin megalias, genitales fenotípicamente masculinos, columna con escoliosis dorsal izquierda severa, miembros torácicos y pélvicos, simétricos, íntegros, hipotróficos.

Estudios paraclínicos: radiografía de columna con escoliosis dorsolumbar de convexidad izquierda y vértebra transicional lumbosacra; EEG anormal por lentificación, desorganización en forma generalizada; TAC de cráneo con datos de inmadurez cerebral; ecocardiograma con conducto arterioso permeable e hipertensión pulmonar moderada; SEG D detecta moderado reflujo

gastroesofágico; USG abdominal reporta riñones con discreta dilatación de las pelvículas; tiempo de tromboplastina parcial se reportó en 348.6 (referencia 26-41). La edad ósea se encontró de 3 meses a la edad cronológica de 13 meses y a los 20 meses de 1 año.

Se solicitó cariotipo en linfocitos de sangre periférica mediante técnica convencional y CGH-array.

**Resultados.** El cariotipo se reportó 46,XY [30]. El CGH-array detectó 2 variaciones que se resumen en la tabla 1. Fórmula cromosómica según la nomenclatura ISCN 2013: arr 3q26.1(165,187,477-165,822,834)x3,5q35.2-q35.3(175,571,962-177,422,761)x1

**Tabla 1. Variaciones detectadas en el CGH array**

Cambio	Localización	Tamaño (Mb)	Genes contenidos
Duplicación	3q26.1	0.635	BCHE
Delección	5q35.2-q35.3	1.851	43 genes

La delección contiene 43 genes, entre los que se encuentra *NSDI*, se considera con significado clínico ya que coincide con la región asociada comúnmente al síndrome de Sotos. Los 42 genes restantes no se han asociado a algún síndrome específico, mutaciones en el gen *F12* producen tiempos de coagulación prolongados. La duplicación no ha sido descrita previamente ni en la bibliografía ni en las bases de datos consultadas.

**Conclusiones.** El paciente reportado presenta hallazgos físicos que sugerían síndrome de Sotos, pero que en su totalidad no eran concluyentes, por las características atípicas como la edad ósea retrasada, tiempos de coagulación prolongados y síndrome antifosfolípido. El CGH-array fue una herramienta útil para el diagnóstico. Las alteraciones cromosómicas encontradas en este paciente demuestran la heterogeneidad clínica de las enfermedades genómicas dada por genes modificadores. A la fecha no se ha reportado un síndrome genómico asociado a la región 5q35.2-q35.3.

### Bibliografía.

1. An Pediatr (Barc). 2011;75(2):129-133
2. The Turkish journal of pediatrics. 2013; 55:207-209
3. Rev Chil Pediatr. 2016;87(4):288-292

## TRASTORNOS DEL DESARROLLO SEXUAL POR ABERRACIONES CROMOSÓMICAS, EXPERIENCIA DE 10 AÑOS

Alejandra del Pilar Reyes de la Rosa<sup>1</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Leticia García Morales<sup>2</sup>, Francisco Javier Flores Ramírez<sup>1</sup>, Alicia Cervantes Peredo<sup>3</sup>, Verónica Fabiola Morán Barroso<sup>1</sup>.

Deptos. de 1) Genética y 2) Endocrinología, Hospital Infantil de México Federico Gómez. 3) Servicio de Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga/ F. Medicina, UNAM, Ciudad de México, México.

[areyesdelarosa@gmail.com/vfmoran@himfg.edu.mx](mailto:areyesdelarosa@gmail.com/vfmoran@himfg.edu.mx)

*Palabras clave: trastornos del desarrollo sexual, ambigüedad de genitales, cromosomopatía*

**Introducción.** Los trastornos del desarrollo sexual (TDS) se definen por la presencia de genitales ambiguos, la incongruencia de la anatomía sexual interna y externa, el desarrollo incompleto de la anatomía sexual y/o aberraciones de los cromosomas sexuales con alteraciones del desarrollo gonadal. Se presentan en 1 de cada 1 000 recién nacidos vivos (1). A partir del 2006 se clasifican en base al resultado citogenético en tres categorías: TDS por aberraciones cromosómicas, TDS 46,XY y TDS 46,XX (2). **Objetivo.** Identificar y describir la estadística de los casos evaluados por cariotipo con técnica de bandas GTG por sospecha diagnóstica inicial de TDS en una clínica especializada.

**Material y métodos.** Se revisó el registro de resultados de cariotipo bandas GTG por sospecha diagnóstica de TDS, en el Departamento de Genética del HIMFG, de enero de 2002 a diciembre de 2012. Se incluyeron los casos en los que la indicación del estudio citogenético fuera genitales ambiguos y/o sospecha de un TDS sindrómico o de causa no establecida. Los resultados se analizaron por porcentajes y se compararon con la literatura internacional.

**Resultados.** En el período de estudio se obtuvieron 5611 resultados de cariotipo, de los cuales 390 (6.95%) fueron solicitados como parte del abordaje diagnóstico inicial de TDS. La indicación más frecuente fue ambigüedad de genitales en 149 (38%), seguido de síndrome de Turner (ST) en 100 (25%) e hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) en 56 (17%), otras indicaciones fueron talla baja, síndrome de Klinefelter (SK), discapacidad intelectual y abortos recurrentes. En el grupo de ambigüedad de genitales 97 tuvieron un resultado 46,XY, 52 fueron 46,XX y 42 presentaron alguna alteración en los cromosomas sexuales. En las pacientes con sospecha

clínica de ST, el cariotipo más frecuente fue 45,X (83 pacientes), seguido por mosaicos 45,X/46,XY (5 pacientes) y 45,X/46,XX (4 pacientes), las alteraciones estructurales del X se encontraron en 8 pacientes y en 15 de estos casos la indicación inicial fue talla baja. De los 10 casos con SK, el cariotipo encontrado fue 47,XXY (5 pacientes), 48,XXYY (2 pacientes) y 48,XXXYY, 49,XXXXXY y 47,XYY/46,XY cada uno en 1 paciente. De acuerdo con la clasificación actual para los TDS, 175 casos (45%) correspondieron al grupo por aberraciones cromosómicas, 120 casos (31%) a TDS 46,XY y 95 (24%) casos a TDS 46,XX.

**Discusión.** Se ha reportado que el TDS por aberraciones cromosómicas más frecuente es el SK (3), sin embargo, en nuestro estudio el más común fue el ST. Ghazaey y cols (4) reportaron un porcentaje similar con una media de edad de 33 años, esto puede deberse a que el SK es asintomático en las primeras etapas y a que nuestra población es pediátrica. Las variantes citogenéticas encontradas en ST y SK corresponden a lo referido en la literatura. Entre los TDS 46,XX se diagnosticaron clínicamente 7 con 46,XX testicular/ovotesticular. En nuestra población el 29% de los pacientes fueron recién nacidos y lactantes.

**Conclusiones.** Se presentó la experiencia de 10 años de evaluación de pacientes con TDS, se encontró que este grupo de patologías es una causa importante de consulta. El diagnóstico oportuno en los TDS es imprescindible para un manejo adecuado. La evaluación de pacientes con TDS continúa siendo un reto por lo que se requiere de un abordaje y manejo multidisciplinario.

**Bibliografía.** 1) J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1503-9. 2) Nat Rev Endocrinol 2014;10:476-87. 3) Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;22:119-34. 4) Cell J 2013;15:258-65.

## PAQUIDERMOPERIOSTOSIS: REPORTE DE CASO CON UNA NUEVA MUTACION EN EL GEN *SLCO2A1*.

Shadai Chávez López<sup>1</sup>, Marisol Ibarra Ramírez<sup>1</sup>, Alejandra Villarreal Martínez<sup>2</sup>, José de Jesús Lugo Trampe<sup>1</sup>, Edgar Rogelio de la Rosa Marbán<sup>1</sup>, Domingo Garay Mendoza<sup>3</sup>, Laura E. Martínez de Villarreal<sup>1</sup>

Depto. de Genética<sup>1</sup> Depto. Dermatología<sup>2</sup> Depto. Traumatología y Ortopedia<sup>3</sup>, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL

[sha\\_1590@hotmail.com](mailto:sha_1590@hotmail.com), [m.ibarrar25@gmail.com](mailto:m.ibarrar25@gmail.com)

*Palabras clave: Osteoartropatía hipertrófica, Paquidermoperiostosis.*

**Introducción.** La paquidermoperiostosis (PDP), también conocida como osteoartropatía hipertrófica primaria (OMIM #259100), es un síndrome caracterizado por la asociación de periostosis, hipocratismo digital y derrame articular. (1) Es un padecimiento genético poco frecuente de incidencia desconocida, cuya etiología involucra genes relacionados al metabolismo de la prostaglandina E2, aún sin comprenderse por completo su fisiopatología. Siendo una condición genéticamente heterogénea, se han reportado casos con patrón de herencia autosómica dominante y recesiva, esta última por mutaciones en los genes *HPGD* y *SLCO2A1*, que origina los tipos 1 y 2 respectivamente. (2,4) La PDP ocurre predominantemente en hombres, con una relación 9:1 (H:M). Suele debutar en la pubertad, progresando con la edad. (3)

Se presenta un caso en donde se identificó una mutación aún no reportada del gen *SLCO2A1*.

**Presentación de caso.** Paciente masculino de 24 años de edad, producto de la tercera gesta de padres no consanguíneos, sin antecedentes heredofamiliares de relevancia. Inicia padecimiento a los 13 años de edad con limitación del movimiento en extremidades inferiores acompañado de un aumento de volumen articular, principalmente en ambas rodillas, así como dolor articular progresivo. Acude al servicio de Traumatología para su estudio y posteriormente es referido a la consulta de Genética. A la exploración física se encuentra cara alargada, fascies tosca, frente con surcos horizontales muy marcados, arcos superciliares prominentes con surco vertical a nivel de glabella; engrosamiento de párpados inferiores y superiores, alas nasales anchas, presencia de nevo de Ota, que abarca región supraciliar y malar de hemicara izquierda, prognatismo; extremidades con limitación del arco de movilidad en muñecas y rodillas; dedos y ortijos anchos, hipocratismo digital y uñas en

vidrio de reloj. Radiografías de miembros inferiores muestran engrosamiento de la cortical, reportándose importante reacción subperióstica generalizada. Con el diagnóstico clínico de paquidermoperiostosis tipo 2, se solicita secuenciación del gen *SLCO2A1*.

**Método.** De una muestra de sangre periférica, se obtuvo ADN, y posteriormente se realizó secuenciación química de Sanger del gen *SLCO2A1*, por medio del equipo ABI PRISM 3130 Genetic Analyzer (Thermo Fisher Scientific®), amplificando todas las regiones codificantes y los límites exón-intrón, resultando en fragmentos de 350-450 pb. El análisis de los electroferogramas se realizó mediante 4Peaks ® Software (OS).

**Resultados.** Se identificó una mutación (c.96+5G>A), 5 pares de bases (pb) después del primer exón y un pb a lado del sitio canónico de splicing en estado homocigoto. La cual tiene un efecto importante en el patrón de splicing subsecuente.

**Conclusiones.** Las mutaciones en el gen *SLCO2A1* se han caracterizado por ser la principal causa de PDP Tipo 2 con herencia recesiva, de inicio durante la pubertad o adultez temprana. (2) En este caso, se presenta una mutación en estado homocigoto, no descrita previamente, con una edad de inicio y expresión fenotípica clásica; siendo tratado de forma multidisciplinaria. Este es el primer caso de PDP Tipo 2 reportado en población Mexicana.

### Bibliografía.

1. Matucci-Cerinic M, Lotti T, Jajic I, Pignone A, Bussani C, Cagnoni M. 1991;(70): 208-14
2. Giancane G., Diggle C. P., Legger E. G., Tekstra J., Prakken B., Brenkman A.B., et al. J Rheumatol 2015; (42): 2211-2214
3. D. Saadeh, M. Kurban, S. Ghosn, W. Btadini, G. Nemer, T. Arayssi, et al. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2015;(29):2489-2490
4. H. Nizeki, A. Shiohama, T. Sasaki, A. Seki, K. Kabashima, A. Otsuka, et al. J Dermatol Sci 2014, 75;(3):193-195



## ESQUIZENCEFALIA TIPO II: REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Eduardo Salazar Valenzuela<sup>1</sup>, Viridiana Arévalo Frago<sup>1</sup>, María de la Concepción Yarena de Vega<sup>1</sup>, Yuritzi Santillán Hernández<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

E-mail: [eduardosalazarvalenzuelapay@gmail.com](mailto:eduardosalazarvalenzuelapay@gmail.com)

**Palabras clave:** *Esquizencefalia, malformación cortical cerebral, COL4A1.*

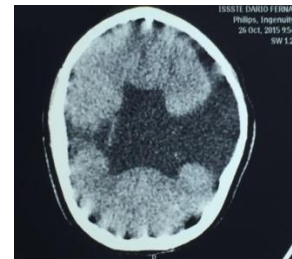
**Introducción.** La esquizencefalia es una malformación poco frecuente del desarrollo del sistema nervioso central asociada con trastornos de la migración celular. Se caracteriza por hendiduras lineales en uno o ambos hemisferios cerebrales, que se extienden desde los ventrículos laterales a la superficie pial de la corteza, que conducen a una variedad de síntomas neurológicos como epilepsia, déficit motor y restricción del neurodesarrollo. La esquizencefalia puede ser uni o bilateral y se divide en dos tipos morfológicos: tipo I (labios cerrados) con fisuras fusionadas en el manto cerebral. Tipo II (labios abiertos) hendiduras separadas por líquido cerebroespinal, conectando al ventrículo lateral con el espacio subaracnoideo. La incidencia reportada en 2014 es de 1/64,935 recién nacidos vivos en los EE.UU. y 1/69,444 en el Reino Unido. Los pacientes no presentan una facie típica y sus manifestaciones clínicas incluyen epilepsia, alteraciones motoras, microcefalia y discapacidad cognitiva y del aprendizaje. La esquizencefalia se relaciona con edad materna precoz y/o eventos que condicionan disrupción vascular como la administración de warfarina, amniocentesis e infecciones por citomegalovirus. Dentro de la etiología se ha reportado mutaciones en el gen *COL4A1*. Yoneda et al. (2013) identificaron mutaciones *COL4A1* heterocigotos en 5 (50%) de 10 pacientes japoneses con esquizencefalia tipo I y tipo II.

**Objetivo.** Describir el caso clínico de una paciente con esquizencefalia tipo II.

**Material y métodos.** Se realiza historia clínica, genealogía, valoración por neurología, resonancia magnética cerebral y cariotipo en sangre periférica.

**Resultados.** Femenino de 11 años de edad con microcefalia y diagnóstico de esquizencefalia por estudio de neuroimagen (Fig. 1). Producto de primera gestación a

los 19 años, embarazo sin exposición a teratógenos físicos, químicos y biológicos. Parto eutócico de término, peso de 2400 gramos, talla de 51 centímetros, APGAR 9/9. Presentó retraso global del desarrollo, sin mejoría a la terapia física y neurológica. Actualmente con déficit intelectual profundo, crisis convulsivas, ausencia de lenguaje y requiere asistencia total por parte de sus familiares. Se envía para estudio citogenético con técnica de bandas GTGW, reportando: 46,XX[30].



**Fig. 1** *Resonancia magnética de encéfalo.*

**Conclusiones.** Esquizencefalia frecuentemente coexiste con otras anomalías formando entidades sindrómicas. Esta paciente presenta las características clínicas e imagenológicas típicas de la esquizencefalia tipo II, cromosómicamente sin alteraciones, por lo que es candidata a realizar secuenciación de *COL4A1*, ya que no presenta ningún dato clínico compatible con entidad sindrómica.

### **Bibliografía.**

1. Joanna Stopa. Pol J Radiol, 2014; 79: 444-449.
2. Ugboma EW, Agi CE. Niger Postgrad Med J 2016;23:38-40.
3. Agata Halabuda. Childs Nerv Syst (2015) 31:551–556.
4. Orphanet [Internet]. Health programme of the European Union; may 2014.
5. Yoneda et al. Ann Neurol. 2013 Jan;73(1):48-57.

## OSTEÓLISIS EXTENSA MULTICÉNTRICA: ¿SÍNDROME DE GORHAM-STOUT?

Dimelza Suárez Pérez<sup>1</sup>, Oscar Colín Martínez<sup>2</sup>, Luis Xochihua Díaz<sup>3</sup>, Lizette Arguinzoniz Valenzuela<sup>4</sup>, Laura Cárdenas Matracusa<sup>5</sup>, Carola Durán McKinster<sup>6</sup>, Victoria del Castillo Ruiz<sup>1</sup>, Esther Lieberman Hernández<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Genética Humana. <sup>2</sup>Ortopedia y Rehabilitación. <sup>3</sup>Infectología. <sup>4</sup>Endocrinología. <sup>5</sup>Patología. <sup>6</sup>Dermatología.

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México.

Correo: dra.dim.suarez@gmail.com, estherlieberman@yahoo.com.mx

*Palabras clave: osteólisis masiva, Síndrome de Gorham-Stout.*

**Introducción.** El síndrome de Gorham-Stout (SGS), también conocido como enfermedad de hueso evanescente, es una enfermedad rara (alrededor de 200 casos publicados) que se caracteriza por la proliferación linfovascular benigna localizada y resorción ósea espontánea, con reemplazo del tejido óseo por tejido fibroso o vascular. La etiología es desconocida, se ha propuesto que esté relacionada con mutación somática en mosaico de genes como VEGFR3 (Receptor 3 del factor de crecimiento endotelial vascular)<sup>1</sup>, y proliferación linfovascular con compresión de la vasculatura ósea, resultando en su resorción<sup>1-3</sup>. El curso de la enfermedad suele ser auto-limitado y localizado a un segmento óseo<sup>1,4,5</sup>. Puede involucrar cualquier estructura ósea del cuerpo, pero los huesos más afectados son los del cráneo, hombros y pelvis<sup>1,4,5</sup>. La edad media de presentación es a los 25 años, con casos reportados desde el periodo neonatal, hasta la novena década de la vida<sup>1,5</sup>. El diagnóstico histopatológico es el estándar de oro en el SGS, describiéndose lesiones difusas asociadas a proliferación de capilares linfáticos dilatados, haciéndolos los principales blancos terapéuticos<sup>3</sup>. El pronóstico es generalmente buen, a menos que haya involucro de estructuras vitales<sup>4</sup>. No hay un consenso en el tratamiento, pero se han usado IFN- $\alpha$ 2B, bifosfonatos o radioterapia con éxito<sup>1</sup>.

**Caso clínico.** Femenino de 3 años 4 meses de edad, G4/4 de padres sanos no consanguíneos, provenientes de una comunidad endogámica (1,000 habitantes) en Zacatecas, madre de 37 años, padre de 40 años al momento del nacimiento. A los 6 meses de edad presenta fractura patológica en muslo derecho, con mala respuesta al tratamiento conservador. Radiografía simple (Rx) demostró ausencia del tercio proximal de fémur derecho (FD), por lo que se envía a este Instituto con sospecha diagnóstica de Histiocitosis de Langerhans. A la exploración física (3 años 4 meses), neurodesarrollo normal, sin deambulación asociado al padecimiento actual, sin dismorfias aparentes, presenta gran incremento de volumen generalizado de miembro pélvico derecho.

Control radiológico posterior, evidenció ausencia femoral del 90%. Tras descartar patología oncológica e infecciosa, se sospecha de SGS. Biopsia de FD reporta fragmentos de osificación focal y fibrosis moderada, sin evidencia de células neoplásicas. Ultrasonido en región inguinal y resonancia magnética nuclear reportan malformación linfática, con resorción ósea en pelvis y FD. Serie ósea con reporte de imágenes radiolúcidas, adelgazamiento de la cortical y disminución de la densidad ósea que afecta cráneo y huesos largos; se observan vestigios de pelvis, primeras vértebras sacras y fémur del lado derecho. En tratamiento con IFN- $\alpha$ 2B por 18 meses, sin respuesta favorable, por lo que fue suspendido. Actualmente en tratamiento con bifosfonatos intravenosos. Debido a fascitis recurrentes en muslo derecho, se decidió la desarticulación del miembro pélvico derecho.

**Discusión.** El SGS es un diagnóstico a considerar entre otras causas de osteólisis como neoplasias o procesos inflamatorios<sup>4</sup>. La biopsia de la paciente y los estudios de gabinete son orientadores hacia el diagnóstico de SGS. Se realizó revisión de la literatura de otras entidades que cursan con osteólisis multicéntrica, como la osteólisis multicéntrica recesiva y la osteólisis multicéntrica con nefropatía, y luego de deliberación en conjunto con los servicios tratantes, se determinó que el cuadro es compatible con SGS, pero con una presentación temprana, agresiva, multicéntrica y rápidamente progresiva. Actualmente se está iniciando con protocolo de tratamiento con sirolimus con fines de inhibir la angiogénesis.

**Conclusiones.** La presentación de este caso ilustra una forma de presentación no habitual, temprana y agresiva del SGS. Este síndrome sigue teniendo una etiología desconocida, por lo que es mandatorio ahondar más en las causas moleculares de linfangiogénesis y osteólisis.

### Bibliografía.

1. Dellinger M, Garg N, Olsen B. 2014. Bone. 63:47-52.
2. Nikolau V, Chytas D, Korres D, Efstathopoulos N. 2014. WorldJOrthop. 5:694-698.
3. Hagendoorn J. 2014. PediatrBloodCancer. 61:401-406.
4. Patel D. 2005. ClinMedRes. 3:65-74.
5. Sá P, et al. 2015. RevBrasOrtop. 50:239-242.
6. Liu Y, et al. 2016. ClinRheumatol. 35:813-823.



## MICRODELECIÓN INTERSTICIAL 4p16.3 QUE INCLUYE LAS REGIONES CRÍTICAS (WHSCR 1/2) ASOCIADA CON FENOTIPO LEVE DEL SÍNDROME DE WOLF-HIRSCHHORN

Ibarra Castrejón Belem A<sup>1</sup>, Martínez Juárez Alejandro<sup>2</sup>, Serrano Juárez Carlos<sup>3</sup>, Venegas-Vega Carlos A<sup>1-4</sup>

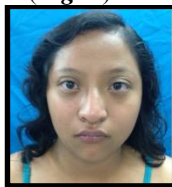
<sup>1</sup> Servicio de Genética del Hospital General de México, <sup>2</sup> Servicio de Genética INPER, <sup>3</sup> FES-Iztacala,

<sup>4</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM.

[belem.ibarra.c@gmail.com](mailto:belem.ibarra.c@gmail.com), [cavene@yahoo.com](mailto:cavene@yahoo.com)

*Palabras clave: epilepsia, Wolf-Hirschhorn, LETMI.*

**Introducción.** El síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS) es un desorden por deleción de genes contiguos del brazo corto del cromosoma 4.<sup>(1,2)</sup> Los datos centrales del WHS incluyen una facies típica, retardo del crecimiento, retraso psicomotor, discapacidad intelectual (DI) y/o crisis convulsivas (CC)<sup>(3)</sup> Un dato característico del WHS son las CC que se presentan en >90% de los casos, e inician entre los 3-23 meses de edad.<sup>(2)</sup> Hasta ahora el gen *LETMI* es considerado el principal candidato causal de las CC en el WHS,<sup>(1)</sup> y se supone que el gen *WHSC1* es responsable de la apariencia facial típica<sup>(4)</sup> sin embargo se ha demostrado que la haploinsuficiencia de los genes *WHSC1* y/o *LETMI* contribuye a sólo algunas de las características de WHS, y es necesaria la contribución de otros genes para la expresión completa del fenotipo.<sup>(2)</sup> **Objetivo:** describir las características clínicas y genómicas de una paciente con deleción en 4p16.3. **Paciente y Métodos.** Femenina de 19 años de edad enviada del INPER para protocolo de estudio por amenorrea secundaria. Antecedente de retraso en el crecimiento y desarrollo psicomotor. Menarca a los 11 años con ciclos irregulares. Presenta resistencia a la insulina e hipertrigliceridemia. Amenorrea secundaria de 2 años de evolución manejada con medroxi-progesterona reanudando ciclo menstrual. Se realizó valoración por endocrinológica y psicológica. Somatrometría: talla y PC debajo del percentil 3. A la EF: microcefalia, cejas arqueadas, fisuras palpebrales oblicuas ascendentes, hipertelorismo, epicanato bilateral, nariz larga, filtrum corto y micrognatia. (Fig. 1)



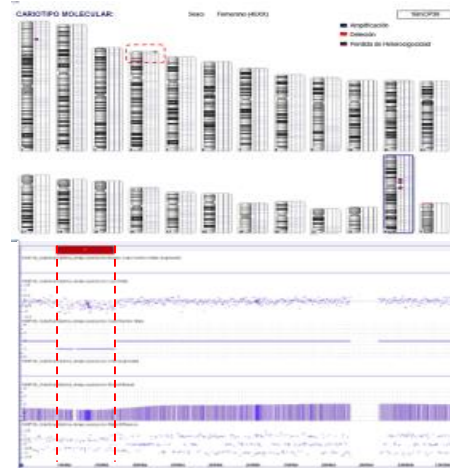
**Fig. 1**

*(Se obtuvo carta de consentimiento informado de los padres de la paciente para la presentación del caso)*

Se realizó cariotipo convencional y FISH (LSI-WSCR) a la paciente y ambos padres y microarreglos cromosómicos (MAC) mediante CytoScan-Optima a la paciente.

**Resultados.** El examen psicológico por WISC-IV reveló un CI global de 42 (DI moderada). La evaluación de Oftalmología y Cardiología fueron normales. Endocrinología y Ginecología determinaron anovulación normoestrogénica e hipoplasia uterina.

El cariotipo convencional de la paciente y sus padres se reportaron normales. El MAC reveló una deleción (1.5 Mb) en 4p16.3 ([hg19] chr4: 986775 – 2519924) con pérdida de las regiones críticas (WHSCR1 y WHSCR2) que incluye los genes *LETMI* y *WHSC1*. (Fig. 2) El FISH confirmó una deleción *de novo*.



**Fig. 2. MAC.** Arriba: La banda roja al costado del brazo corto de cromosoma 4 señala la zona de la deleción. Abajo: Segmento 4p16.3, la banda roja y las líneas punteadas muestran el sitio deleción. La distancia se muestra en kb.

**Conclusiones.** Nuestra paciente a pesar de que presentó deleción de las regiones críticas (WHSCR1 y WHSCR2) no presentó la facies característica del WHS con perfil de “casco de guerrero griego” y/o crisis convulsivas. Tampoco se identificaron alteraciones cerebrales, oculares, cardíacas, esqueléticas y renales. Lo que resulta en un fenotipo leve. Este caso sugiere que la deleción de *LETMI* no es suficiente en la etiología de las CC en el WHS como hasta ahora se ha propuesto, por lo que debe haber un *loci* distal distinto a 4p16.3. La haploinsuficiencia de *WHSC1* es necesaria pero no suficiente para la expresión de la facies característica.

**Agradecimientos.** Organización del Voluntariado HGM. AC.

### **Bibliografía.**

- 1.- Zollino M, et al. Epilepsia. 2014; 55(6):849–857.
- 2.- Bi W, et al. Am J Med Genet. 2016; Part A 9999A:1–11.
- 3.- Andersen E, et al. D. Eur J Hum Genet 2014; 22: 464-70.
- 4.- Engbers H, et al. Eur J Hum Genet. 2009; 17:129–132.

## REPORTE DE UN CASO DE Distrofia Muscular de Cinturas Tipo 2I

Judit Angélica Ramírez Rosete, Eny Paola Linares Mendoza, Rosa Elena Escobar Cedillo, Antonio Miranda Duarte.

Instituto Nacional de Rehabilitación. angelica.ram.rosete@gmail.com

*Palabras clave: Distrofia muscular de cinturas, proteína relacionada a fukutina*

### Introducción:

Las mutaciones en el gen que codifica la proteína relacionada a Fukutina (*FKRP*) causan distrofia muscular de cinturas tipo 5 (LGMD2I o MDDGC5). *FKRP* se localiza en 19q13.32, tiene 5 exones y la proteína que codifica es necesaria para la modificación postraduccional de los distroglicanos. Se expresa en músculo esquelético y corazón, su función en músculo esquelético se desconoce, se sugiere es una glucosiltransferasa putativa involucrada en el procesamiento de  $\alpha$ -distroglicano, esencial para una interacción adecuada con sus ligandos en la matriz extracelular.

Este tipo de distrofia muscular de cinturas tiene una herencia autosómica recesiva y forma parte de un grupo de entidades similares conocidas como distroglicanopatías. La edad de inicio es variable (0.5 a 40 años), con debilidad de los músculos proximales de la cintura pélvica y escapular provocando dificultad para caminar y correr por lo que pueden requerir uso de silla de ruedas a los 20 años del inicio. Presentan macroglosia, escoliosis, lordosis, dificultad para subir escaleras, calambres, hipertrofia de muslos y gemelos, cardiomiopatía dilatada y mioglobinuria inducida por ejercicio. Los niveles de creatincinasa son mayores a 10 veces el límite normal.

**Objetivo:** Descripción clínica, histopatológica y molecular de un paciente con diagnóstico clínico de distrofia muscular de cinturas.

**Presentación de caso:** Paciente masculino de 13 años 8 meses de edad, producto de la gesta 1 de padres no consanguíneos, nacido por cesárea a las 38 semanas de gestación, embarazo normo evolutivo, sin antecedentes heredofamiliares de importancia, desarrollo psicomotor normal. Inició a los 5 años al notar cansancio y dolor en extremidades al realizar las actividades de la vida diaria.

A la exploración física se observa masculino de edad aparente similar a la cronológica, realiza marcha independiente, realiza puntas, con dificultad para talones, fuerza facial conservada, tórax cardiopulmonar sin compromiso, con ligera escoliosis torácica dextro convexa, cuello cilíndrico fuerza 5/5, extremidades superiores de adecuado tono y trofismo fuerza proximal brazos 4/5, antebrazo 4+/5, fuerza manos 5/5, extremidades inferiores de adecuado tono y trofismo arcos de movimiento completos, fuerza proximal 4/5, fuerza piernas 4+/5, pies 5/5. ROTs ++/++++ generalizado, Gowers positivo.

### Laboratorios y paraclínicos:

CPK: 13,913 UI/l (2010); 8,013 UI/l (2011); 5,764 UI/l (2012).

Biopsia muscular con inmunohistoquímica (2013) INR: Cambios distróficos mínimos, distrofina, sarcoglicanos y disferlina normales.

PCR multiplex gen DMD (2010): no se muestra delección de los exones 1, 3, 6, 8, 12, 13, 16, 17, 19, 43-45, 47-55 y 60

Estudio molecular: El paciente es doble heterocigoto para la mutación de sentido equivocado p.L271I, la más frecuente asociada a la distrofia muscular LGMD2I y la mutación de sentido equivocado p.N463D

### Conclusiones:

Se reporta un caso con diagnóstico clínico de distrofia muscular de cintura, la cual es una enfermedad poco frecuente, las características clínicas son las esperadas en esta patología, se confirma molecularmente la sospecha clínica.

### Bibliografía:

Hernández-Caballero Et al. 2010. Rev Neurol. 489-496.

Yamamoto LU Et al. 2008. Journal of Histochemistry & Cytochemistry 995-1001

Xiona Fu Et al. 2016. Journal of Human Genetics. 1-8

# GENÉTICA DE POBLACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Jueves 10 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. Petra Yescas Gómez Dr. Julián Ramírez Bello	GP-1, GP-2, GP-3, GP-4, GP5
Dra. José VelázquezAagón Dra. Verónica Morán Barroso	GP-6, GP-7, GP-8, GP-9, GP-10
Dra. Bertha Ibarra Cortés Dr. Coztli Azotla Vilchis	GP-11, GP-12, GP-13, GP-14

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
GP-1	31-Jue	<b>Escamilla García Jorge Luis</b> , Leal Ugarte Evelia, Peralta Leal Valeria, Meza Espinoza Juan P, Durán González Jorge, Leal García Isamar E, Vega Mireles José, Macías Gómez Nelly, Norberto Rodríguez Adolfo, Barros Núñez Patricio	POLIMORFISMO C677T DEL GEN <i>MTHFR</i> ASOCIADO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA
GP-2	33-Jue	<b>Juárez Buenrostro Damián Alejandro</b> , Peralta Leal Valeria, Durán González Jorge, Leal Ugarte Evelia, Cruz Alcalá Leonardo E, Gutiérrez Angulo Melva, Gallegos Arreola Martha P, Meza Espinoza Juan P, Padilla Macías Patricia L, Cruz Martín del Campo Edgar E, Reyes Zurita Itzayana, García Gutiérrez Gustavo.,	ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO 5HTTLPR DEL GEN <i>SLC6A4</i> Y <i>TDAH</i> EN NIÑOS MEXICANOS
GP-3	35-Jue	<b>Hernández Flores Teresita de Jesús</b> , Colima Fausto Ana Gabriela, González García Juan Ramón, Vázquez Cárdenas Alejandra, Sánchez López Yoaly, Rodríguez Preciado Sergio Yair, Magaña Torres María Teresa,	FRECUENCIA ELEVADA DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN UNA POBLACIÓN DE LA SIERRA DE PUEBLA, MÉXICO.

GP-4	37-Jue	<b>García Aceves Mayra Elizabeth</b> , Martínez Cortés Gabriela, Romero Rentería Odette, Díaz-Navarro Xochitl Xitlali, Rangel Villalobos Héctor	ÍNDICES DE PATERNIDAD Y EXCLUSIONES OBTENIDAS CON DIFERENTES KITS COMERCIALES EN CASOS PADRE-HIJ@
GP-5	39-Jue	<b>Camacho Ruiz Elsy del Carmen</b> , González Castro Thelma Beatriz, Hernández Díaz Yazmín, Juárez Rojop Isela Esther, Tovilla Zárate Carlos Alfonso	META-ANÁLISIS DEL POLIMORFISMO C957T DEL GEN <i>DRD2</i> EN EZQUIZOFRENIA
GP-6	41-Jue	<b>González Mercado Anahí</b> , Sánchez López J Yoaly, Perea-Díaz Javier, Magaña Torres María Teresa, Salazar Páramo Mario, González López Laura, González Mercado M Gisel, Ibarra Bertha,	ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS DE LOS GENES <i>TNFRSF11B</i> Y <i>TNFSF11</i> CON OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS DEL OCCIDENTE DE MÉXICO
GP-7	43-Jue	<b>González Corona Sofía Alicia</b> , Osuna Juárez Jesús Alejandro, Mendoza Ruvalcaba Sandra del Carmen, García Ortiz José Elías	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE QUITOTRIOSIDASA EN PLASMA Y CORRELACIÓN CON EL ESTUDIO MOLECULAR DE DUP-24PB EN EL GEN <i>CHIT1</i> EN POBLACIÓN ABIERTA.
GP-8	45-Jue	<b>Ramírez Florencio Mireya</b> , Medina Sansón Aurora, Núñez Enríquez Juan Carlos, Fajardo Gutiérrez Arturo, Jiménez Hernández Elva, Peñaloza González José Gabriel, Núñez Villegas Nancy, Torres Nava José Refugio, Bolea Murga Victoria, Velázquez Aviña Martha Margarita, Rangel López Angélica, Amador Sánchez Raquel, Bekker Méndez Carolina, Ramírez Bello Julián, Hidalgo Miranda Alfredo, Mejía Aranguré Juan Manuel, Jiménez Morales Silvia	ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO C609T DEL GEN <i>NQ01</i> EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

GP-9	47-Jue	<b>Ahumada Pérez Juan Francisco,</b> González Huerta Norma Celia, Borgonio Cuadra Verónica Marusa, Morales Hernández Eugenio, Miranda Duarte Antonio.	ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO rs12901499 DEL GEN <i>SMAD3</i> CON OSTEOARTRITIS DE RODILLAS EN POBLACIÓN MESTIZA MEXICANA. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.
GP-10	49-Jue	<b>Alcaraz Reza Celeste Alejandrina,</b> Escamilla Méndez Angélica, Velázquez Cruz Rafael, Jiménez Ortega Frank R, Campos Góngora Eduardo, Ramírez López Erik, Jiménez Salas Zacarias	ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO Pro12A1a DEL GEN <i>PPARG</i> CON LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS
GP-11	51-Jue	<b>Villarreal García Maricela,</b> Ortega Meléndez Alejandra, Escamilla Méndez Angélica, Neri Sánchez Marisol, Ramírez López Erik, Jiménez Salas Zacarías.,	ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO I/D DE LA ECA CON VARIABLES DE COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES PRE Y POSTMENOPÁUSICAS
GP-12	53-Jue	<b>Ramírez Villarreal Esther Eloísa,</b> Escamilla-Méndez Angélica, Velázquez-Cruz Rafael, Jiménez-Ortega Frank R, Campos-Góngora Eduardo, Ramírez-López Erik, Jiménez-Salas Zacarias,	VARIANTE ALÉLICA Pro12A1a DEL GEN <i>PPARG</i> Y SU RELACIÓN CON LA COMPOSICIÓN CORPORAL DE MUJERES POSTMENOPÁUSICAS
GP-13	55-Jue	<b>González Villaseñor Christian Octavio,</b> Covarrubias Ramírez Karen, Ramírez Guerrero Angélica, Alvizo Rodríguez Carlos, Hernández Sandoval Jesús Arturo, Ramírez Plascencia Helen HF, Gutierrez Angulo Melva, Ayala Madrigal María de la Luz, Peregrina Jorge, Moreno Ortiz José Miguel, Macías Gómez Nelly	FRECUENCIA ALÉLICA Y GENOTÍPICA DEL SNP rs11551373 DEL GEN <i>TSC2</i> EN POBLACIÓN MEXICANA

GP-14	57-Jue	<b>Díaz Salazar Rosa María,</b> Martínez Garza Sandra G González Ortega Claudia Gutiérrez Gutiérrez Antonio M	PREVALENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE TNF $\alpha$ Y LT $\alpha$ EN MUJERES FÉRTILES MEXICANAS
-------	--------	---	--

## POLIMORFISMO C677T DEL GEN *MTHFR* ASOCIADO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Jorge Luis Escamilla García<sup>1</sup>, Evelia Leal Ugarte<sup>1</sup>, Valeria Peralta Leal<sup>1</sup>, Juan P Meza Espinoza<sup>1</sup>, Jorge Durán González<sup>1</sup>, Isamar E Leal García<sup>1</sup>, José Vega Mireles<sup>1</sup>, Nelly Macías Gómez<sup>2</sup>, Adolfo Norberto Rodríguez<sup>3</sup>, Patricio Barros Núñez<sup>4</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales, UAT, <sup>2</sup>CUSUR, U de G, <sup>3</sup>Hospital General Alfredo Pumarejo, SSA, <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica de Occidente-IMSS

[escamilla011@gmail.com](mailto:escamilla011@gmail.com) [elugarte@docentes.uat.edu.mx](mailto:elugarte@docentes.uat.edu.mx)

Palabras clave: Polimorfismo, gen *MTHFR*, leucemia linfoblástica aguda.

**Introducción.** La leucemia linfoblástica (LLA) aguda es un desorden hematológico maligno que se presenta en niños entre dos y cinco años de edad (80%) y en adultos mayores de 50 años (20%). La etiología de la LLA es heterogénea, involucra una compleja interacción entre factores de susceptibilidad genética y exposición ambiental (1), entre ellos están genes que intervienen en el metabolismo de los folatos. La enzima *MTHFR* esta codificada por el gen *MTHFR* consta 10 intrones y 11 exones localizado en 1p36.6, los polimorfismos más comunes son C677T y A1298C los cuales se han asociado al desarrollo de la LLA (2).

**Objetivo.** Determinar la asociación del polimorfismo C677T del gen *MTHFR* con LLA.

**Material:** Se captaron 379 muestras de individuos sanos (controles) y 243 muestras de pacientes con diagnóstico de LLA.

**Métodos:** El análisis del gen se realizó mediante polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLPs), con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), digestión con la enzima *Hinf* I y electroforesis en gel de poliacrilamida al 6% con tinción de nitrato de plata.

**Resultados.** El genotipo 677CT del gen *MTHFR* mostró una diferencia estadísticamente significativa con el desarrollo de LLA (OR=1.536; IC=1.028-2.294; p=0.0.03). Los genotipos 677TT y 677CC no mostraron incremento estadísticamente significativo (Tabla 1).

**Conclusiones.** Nuestros resultados muestran una diferencia significativa para el genotipo 677CT con el desarrollo de LLA (OR=1.536; IC=1.028-2.294; p=0.0.03), resultados que son similares con algunos estudios (3), pero contrarios a otros (4). Estas discordancias pueden ser originadas por varios factores como, los criterios de selección, los niveles de folato asociados a la ingesta de alimentos, y el origen étnico. Nuestros datos sugieren que el polimorfismo 677CT del gen *MTHFR* está asociado con susceptibilidad para el

desarrollo de LLA y que los datos sobre el impacto del polimorfismo C677T en el desarrollo de la LLA son inconsistentes. Probablemente los resultados discordantes obtenidos en este estudio con los obtenidos en otros, se deba a que estén involucrados factores étnicos, genéticos y/o ambientales, así como la interacción gen-dieta que interactúan de diversas maneras para disminuir o aumentar el riesgo de la LLA en diferentes áreas.

Tabla 1. *Frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo C677T del gen MTHFR en pacientes con LLA.*

C677T	Controles n=379 (%)	Pacientes n=243 (%)	OR (95% IC)	p
C/C	98 (26)	48 (20)	1.0 Referencia	
C/T	214 (56)	161 (66)	1.54 (1.028-2.294)	0.03
T/T	67 (18)	34 (14)	1.04 (0.605-1.775)	0.90
C	410 (54)	257 (53)	1.0 Referencia	
T	348 (46)	229 (47)	1.050 (0.836-1.319)	0.67

**Agradecimientos.** Los autores agradecen a la UAT por su apoyo en el área de conocimiento de Medicina y Ciencias de la Salud.

### Bibliografía.

- Potter JD. Development and the environment: clues to carcinogenesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:574-577
- Christensen KE, Mikael LG, Leung KY, Lévesque N, Deng L, Wu Q, et al. High folic acid consumption leads to pseudo-*MTHFR* deficiency, altered lipid metabolism, and liver injury in mice. *Am J Clin Nutr* 2015;101:646-658.
- Silva RM, Fontes AC, Silva KA, Sant'Ana TA, Ramos FJ, Marques-Salles Tde J, Pombo-de-Oliveira MS, Muniz MT. Polymorphisms involved in folate metabolism pathways and the risk of the development of childhood acute leukemia. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013;17:147-52. doi:10.1089/gtmb.2012.0174.
- Wang H, Meng L, Zhao L, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism C677T is a protective factor for pediatric acute lymphoblastic leukemia in the Chinese population: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers* 2012; 16: 1401-1407.



## ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO 5HTTLPR DEL GEN *SLC6A4* Y TDAH EN NIÑOS MEXICANOS

Damián Juárez Buenrostro<sup>1</sup>, Peralta Leal Valeria<sup>1</sup>, Jorge Durán González<sup>1</sup>, Evelia Leal Ugarte<sup>1</sup>, Leonardo E Cruz Alcalá<sup>2</sup>, Melva Gutiérrez Angulo<sup>2</sup>, Martha P Gallegos Arreola<sup>3</sup>, Juan P Meza Espinoza<sup>1</sup>, Patricia L Padilla Macías<sup>2</sup>, Edgar E Cruz Martín del Campo<sup>2</sup>, Reyes Zurita Itzayana<sup>1</sup>, García Gutiérrez Gustavo<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales, UAT, <sup>2</sup> Departamento Clínico, Centro Universitario de los Altos, UdG, <sup>3</sup> División de Medicina Molecular, CIBO, IMSS. [e.m.damianjuarez@gmail.com](mailto:e.m.damianjuarez@gmail.com), [vaperalta@uat.edu.mx](mailto:vaperalta@uat.edu.mx)

*Palabras clave:* Transportador de serotonina, TDAH, 5HTTLPR

**Introducción.** El trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH) es una de las condiciones neuropsiquiátricas más comunes en la infancia, con una prevalencia global del 5.3% (1). El TDAH es una condición multifactorial, atribuible a influencias genética y/o ambiental, en donde el fenotipo puede resultar un factor de riesgo (2). Algunos estudios se han enfocado en el análisis de procesos serotoninérgicos y TDAH, particularmente los que involucran el polimorfismo 5HTTLPR del gen transportador de serotonina (*SLC6A4*), en el que las variantes alélicas del gen han sido asociadas a cambios en la concentración de serotonina en regiones cerebrales. Debido a la naturaleza multifactorial de la condición, reportes recientes indican que para un mejor entendimiento del desorden, el análisis de la interacción de la variante 5HTTLPR del gen *SLC6A4* y un ambiente adverso será relevante.

En el presente estudio se analiza el polimorfismo 5HTTLPR y su asociación con TDAH y un medio ambiente adverso en una muestra de niños Mexicanos.

**Material.** Se incluyeron 134 niños no relacionados (7.5 años  $\pm$  1.37, 68% masculinos) del distrito regional escolar de Tepatitlán, Jalisco, México y evaluados por un psiquiatra para TDAH de acuerdo a los criterios DSM-IV, divididos en 78 casos y 56 no casos. Los padres firmaron un carta de consentimiento informado para la participación de los niños y para proveer información adicional acerca del historial familiar, incluyendo diagnóstico de TDAH en la madre, padre y/o hermanos, un entorno familiar disfuncional, problemas legales o abuso de sustancias de los padres, desarrollo gestacional de los niños incluyendo; edad materna, consumo de alcohol, café o tabaco, historia positiva de infecciones, diabetes gestacional, preeclampsia, eclampsia, exposición a rayos-X, parto prematuro o pos-término, hipoxemia del neonato, requerimiento de incubadora o cuidados intensivos, lactancia materna, lesiones o trauma cefálico, epilepsia, problemas sociales y abuso familiar.

**Métodos.** El ADN genómico fue aislado de saliva usando el Mini Kit de DNA Genómico PureLink y se

llevó a cabo Reacción en Cadena de Polimerasa (RCP) (3). El producto final consistió de fragmentos de 406/450-pb (alelos S y L respectivamente).

**Resultados.** La asociación entre el polimorfismo 5HTTLPR y los fenotipos analizados se obtuvieron por análisis de regresión. Un valor menor de 0.05 fue considerado significativo. El análisis estadístico fue realizado con el software PLINK, versión 1.07 (4). Los resultados mostraron la siguiente distribución de genotipos: 23% SS, 49% SL y 28% LL, no se desviaron del equilibrio Hardy Weinberg ( $p=0.086$ ).

**Conclusiones.** Se observó una asociación limítrofe entre el alelo S y TDAH ( $p=0.05$ ) aunque, después del análisis de permutación esta asociación se vuelve no-significativa. Sin embargo, la diabetes gestacional ( $p=0.045$ ), historia de epilepsia ( $p=0.047$ ) y un entorno familiar adverso (abuso de sustancias de los padres) ( $p=0.033$ ), mostraron asociación de la variante S con el desarrollo de TDAH mediante análisis de regresión, y se mantuvo después de la prueba de permutación. Por lo anterior, se podría sugerir que el alelo S predispone a la plasticidad del comportamiento, influenciada por entornos adversos en nuestra población.

**Agradecimientos.** Los autores agradecen a la UAT por el apoyo PFI2015-12.

### Bibliografía.

1. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA (2007). The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and meta-regression analysis. *Am J Psychiatry* **164**:942-948.
2. Moreau D, Waldie KE (2016). Developmental Learning Disorders: From Generic Interventions to Individualized Remediation. *Front Psychol* **6**:2053.
3. Cook EH Jr, Courchesne R, Lord C, Cox NJ, Yan S, Lincoln A, *et al.* (1997). Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry* **2**:247-250.
4. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MA, Bender D, *et al.* (2007). PLINK: A tool set for whole genome association and population-based linkage analyses. *Am J Hum Genet* **81**:559-575.

## FRECUENCIA ELEVADA DE HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR EN UNA POBLACIÓN DE LA SIERRA DE PUEBLA, MÉXICO.

Teresita de Jesús Hernández Flores<sup>1,2</sup>, Ana Gabriela Colima Fausto<sup>1,2</sup>, Juan Ramón González García<sup>2</sup>, Alejandra Vázquez Cárdenas<sup>3</sup>, Yoaly Sánchez López<sup>2</sup>, Sergio Yair Rodríguez Preciado<sup>1,2</sup>, María Teresa Magaña Torres<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Guadalajara, <sup>2</sup>Centro de Investigación Biomédica de Occidente, <sup>3</sup>Universidad Autónoma de Guadalajara  
maganamt@yahoo.com.mx.com

**Palabras Clave:** Hipercolesterolemia, Prevalencia, Endogamia.

**Introducción.** La Hipercolesterolemia Familiar (HF) es un desorden autosómico dominante que genera acumulación de LDL en sangre, lo cual ocasiona un riesgo incrementado de desarrollar enfermedades cardiovasculares. La principal causa genética es mutación en el gen del receptor de lipoproteínas de baja densidad (*LDLR*) (1). En HF se observan dos fenotipos clínicos: homocigoto (HFHo) y heterocigoto (HFHe) con prevalencia de 1:1,000,000 y 1:500 individuos nacidos vivos, respectivamente. En poblaciones endogámicas la frecuencia de HF es más elevada, de hasta 1:67 individuos afectados (2).

El objetivo del trabajo fue identificar individuos con hipercolesterolemia familiar en la sierra del estado de Puebla, México.

**Material.** 659 individuos pertenecientes a 3 comunidades de la sierra de Puebla, a los cuales se les tomó muestra de sangre periférica para realizarles perfil de lípidos y análisis del *LDLR* a los casos con diagnóstico bioquímico de hipercolesterolemia familiar.

**Métodos.** Para el análisis molecular se llevó a cabo la extracción de ADN por el método de CTAB-DTAB modificado. La mutación se identificó mediante PCR seguida de secuenciación en el equipo ABI PRISM 310. Se amplificaron 21 fragmentos que incluyeron un segmento del promotor y los 18 exones del gen *LDLR*.

**Resultados.** De los 659 individuos el 46.6% eran originarios de El triunfo, 25.6% de Puerto nacional y 27.8% de Quimixtlán. 21 pacientes presentaron niveles elevados de colesterol total y LDL congruentes con un fenotipo de HFHe (20 pertenecientes a El triunfo y uno a Puerto Nacional). La prevalencia observada de HeHF para la población El Triunfo fue de 1:15 individuos. De los afectados el 60% fueron de sexo femenino y el 13% menores de edad (con un rango de edad de 7 a 70 años).

**Tabla 1. Niveles de colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia familiar**

Población	n	CT±DE (mg/dL)	LDL±DE (mg/dL)
El triunfo	20	276.7±50.4	198.4±36.33
Puerto Nacional	1	266	174

En el análisis molecular, se detectó la mutación p.Asp360His, que es un cambio de aminoácido de ácido aspártico por Histidina en la posición 360 (c.1078 G>C) en los 20 individuos de El triunfo, todos en estado heterocigoto. En el individuo de Puerto Nacional no se detectó mutación causante de HF, en el gen *LDLR* con la metodología empleada.

**Conclusiones.** La mutación p.Asp360His fue reportada previamente en población japonesa y es nombrada FH Kanagawa (3). En la comunidad El Triunfo la prevalencia observada de HeHF es muy elevada (1:15, 6.7%), comparada con lo reportado en población general (1:500, 0.2%) e incluso con poblaciones endogámicas, donde la frecuencia más alta es de 1:67 (África) (2). Esta mutación (p.Asp360His) ha sido identificada previamente en México, en 2 individuos (datos no reportados) procedentes de la misma región geográfica; con estos datos podemos sugerir la presencia de una mutación responsable de HF con un efecto fundador.

### Bibliografía.

- Henderson R, O'Kane M, McGilligan V, Watterson S. The genetics and screening of familial hypercholesterolaemia. *J Biomed Sci.* 2016;23:39.
- Austin MA, Hutter CM, Zimmern RL, Humphries SE. Genetic causes of monogenic heterozygous familial hypercholesterolemia: a HuGE prevalence review. *Am J Epidemiol.* 2004;160(5):407-20.
- Maruyama T, Yamashita S, Matsuzawa Y, Bujo H, Takahashi K, Saito Y, et al. Mutations in Japanese subjects with primary hyperlipidemia--results from the Research Committee of the Ministry of Health and Welfare of Japan since 1996. *Journal of atherosclerosis and thrombosis.* 2004;11(3):131-45.

## ÍNDICES DE PATERNIDAD Y EXCLUSIONES OBTENIDAS CON DIFERENTES KITS COMERCIALES EN CASOS PADRE-HIJ@

Mayra Elizabeth García Aceves, Gabriela Martínez-Cortés, Odette Romero Rentería, Xochitl Xitlali Díaz Navarro, Héctor Rangel-Villalobos.

Instituto de Investigación en Genética Molecular, Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara (CUCiénega-UdeG), Ocotlán, Jalisco, México. e-mail: [hrangel13@hotmail.com](mailto:hrangel13@hotmail.com)

Palabras clave: *HID kit, casos tipo duo, genética forense*

**Introducción.** Desde hace varios años, el método de elección para resolver casos de paternidad biológica ha sido la tipificación de STRs [1]. Una de sus principales ventajas es que pueden ser amplificados fácilmente mediante kits comerciales. En los últimos años éstos kits han ampliado el número de STRs analizados, de 15 (Identifiler y PowerPlex 16), 20 (PowerPlex 21) hasta 23 STRs (PowerPlex Fusion). Aunque algunos estudios han comparado el índice de paternidad (IP) y número de exclusiones obtenidas con diferente número de marcadores en casos complejos, la mayoría de éstos estudios se basan en simulaciones [1,2,3]. En otros estudios se han analizado casos complejos de parentesco poco comunes [4], más no casos comunes como aquellos donde no participa la madre, los cuales -en nuestra experiencia- son los más comunes como laboratorios de pruebas de paternidad.

**Objetivo.** Realizar una comparación entre los Índices de paternidad (IP) y el número de exclusiones obtenidas utilizando diferentes kits comerciales en casos tipo duo.

**Material y métodos.** Se incluyeron casos tipo duo con amplificación completa y sin mutaciones que fueron resueltos durante el período 2009-2015 en el laboratorio DNA Profile SC ([www.perfiladn.com.mx](http://www.perfiladn.com.mx)). Los cálculos del índice de paternidad (IP) y probabilidad de paternidad (W) fueron realizados con la hoja de cálculo de Microsoft Excel PatPCR. Los casos fueron clasificados por kit empleado; a su vez, aquellos casos resueltos con PowerPlex Fusión fueron subdivididos por sexo (hija e hijo), debido a que el kit incluye un marcador del cromosoma Y (DYS391). Posteriormente se calcularon los rangos y promedios tanto de IP como número de exclusiones con cada kit. Para la comparación entre grupos se realizó la prueba de U de Mann-Whitney con el programa SPSS 19.0.

**Resultados.** Se incluyeron un total de 1419 casos tipo duo sin incompatibilidades entre perfiles, mientras para la comparación entre el número de exclusiones se incluyeron 684 casos en los que se observó al menos una exclusión. Los kits Identifiler y Powerplex 21 fueron los más empleados en éste laboratorio con 1064 y 851 casos, respectivamente. En promedio, PowerPlex 16 kit proporciona los IP más bajos ( $2,17E + 08$ ), mientras que PowerPlex Fusión-hijo ofreció los IP más elevados ( $1,50E+10$ ). Concordante con otros estudios [4], se observaron valores más altos de IP utilizando los kits con más de 15

STRs: Powerplex 21 y Powerplex Fusión. Se observaron diferencias significativas entre el IP promedio que aporta el PowerPlex Fusion-hijo con el grupo de PowerPlex 21 ( $p=0.018$ ) y con el PowerPlex Fusion-hija ( $p=0.029$ ). Sorpresivamente, no hubo diferencias significativas entre los valores de IP obtenidos con el PowerPlex Fusion-hija y el PowerPlex 21 ( $p=0.379$ ), a pesar de que este último incluye dos STRs autosómicos menos. Este resultado se explica por los bajos poderes de exclusión (PE) que ofrecen los dos STRs adicionales que incluye el PowerPlex Fusion: D10S1248 (PE= 0.439) y D22S1045 (PE= 0.2709). Lo cual resulta en valores de IP menores a uno, principalmente en casos dúo, que en lugar de aumentar el IP combinado, lo disminuye. En cuanto al número de exclusiones obtenidas con cada kit comercial, se encontraron resultados concordantes a los encontrados con los IP, en los que el mayor número de exclusiones se obtuvieron al utilizar kits que incluyen mayor número de marcadores. Sin embargo, también se observó que el PowerPlex-Fusion-hijo ofrece un poder de exclusión mayor que PowerPlex 21 ( $p = 0,004$ ) y PowerPlex Fusión-hija ( $p = 0,002$ ). Finalmente, no se observaron diferencias en cuanto al número de exclusiones en los casos resueltos con PowerPlex 21 y PowerPlex Fusion cuando la madre estaba involucrada.

**Conclusiones.** Éste es primer estudio en el que se utilizan datos reales de casos de parentesco para comparar la informatividad de los kits comerciales de identificación humana. Interesantemente, un sistema con 20 STRs ofrece un potencial similar para resolver paternidades que un kit de 22 STRs.

### Bibliografía.

- [1] Poetsch M, Ludcke C, Repenning A, Fischer L, Mályusz V et al. (2006). The problem of single parent/child paternity analysis—Practical results involving 336 children and 348 unrelated men. *For Sci Intern.* 159: 98–103.
- [2] Tamura T, Osawa M, Ochiai E, Suzuki T, Nakamura T (2015). Evaluation of advanced multiplex short tandem repeat systems in pairwise kinship analysis. *Int J Legal Med* 17:320–325.
- [3] Turrina S, Ferriani M, Caratti S, Cosentino E, De Leo D (2016). Kinship analysis: assessment of related vs unrelated based on defined pedigrees. *Int J Legal Med* 130:113–119.
- [4] Carboni I, Iozzi S, Nutini AL, Torricelli F, Ricci U (2014). Improving complex kinship analyses with additional STR loci. *Electrophoresis* 35: 3145–3151.

## META-ANÁLISIS DEL POLIMORFISMO C957T DEL GEN DRD2 EN EZQUIZOFRENIA

Elsy del Carmen Camacho Ruiz<sup>1</sup>, Thelma Beatriz González-Castro<sup>1</sup>, Yazmín Hernández-Díaz<sup>1</sup>, Isela Esther Juárez-Rojop<sup>2</sup>, Carlos Alfonso Tovilla-Zárate<sup>4</sup>.<sup>1</sup>Universidad Juárez Autónoma de Tabasco DAMJM, <sup>2</sup>Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, DACS.,<sup>4</sup>Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, DAMC. [elsycamacho@hotmail.es](mailto:elsycamacho@hotmail.es), [thelma.glez.castro@gmail.com](mailto:thelma.glez.castro@gmail.com)

*Palabras clave: Esquizofrenia, DRD2, Meta-análisis*

**Introducción.** La esquizofrenia (SZ) es un trastorno psiquiátrico multifactorial del cual se ha propuesto que SZ es altamente heredable [3, 4]. Aunque la base biológica de la SZ se desconoce, la disfunción del sistema de la dopaminérgico ha sido ampliamente implicado en la patogénesis de este trastorno, y los genes implicados en estas vías están siendo estudiados como genes candidatos [5, 6]. Diversos estudios se han centrado particularmente en el receptor de dopamina D2 (DRD2). En dicho gen, C957T (rs6277) constituye un polimorfismo que implica una transición C > T. Se ha propuesto que este cambio influye en la afinidad de los receptores de dopamina y su disponibilidad [10-12].

Con el fin de obtener evidencia con un mayor poder estadístico, nuestro objetivo fue realizar un meta-análisis y revision sistemática en el polimorfismo C957T.

**Material.** Se utilizaron la base de datos de PubMed y EBSCO cubriendo los artículos publicados hasta el 2016.

**Métodos.** El protocolo de este análisis fue PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero>) con el número de registro CRD42015029744. La búsqueda de asociación entre SZ y el gen DRD2 fue realizada de acuerdo a: (1) Meta-análisis de C957T en sujetos con SZ en comparación con controles sanos (2) Meta-análisis de C957T en esquizofrénicos vs controles sanos por población. El software Comprehensive meta-analysis (CMA, version 2) fue utilizado para los análisis estadísticos. Los resultados fueron presentados como odd ratios (ORs) con su intervalo de confianza (IC) 95%.

**Resultados.** El análisis del polimorfismo C957T fue realizado en 7 estudios en caucásicos, 4 en asiáticos y 1 en población hindú, fueron incluidos 3179SZ y 3866 sujetos sanos como controles. Los resultados de la asociación meta-analítica de acuerdo con los modelos alélico, aditivo, dominante y recesivo se presenta en la tabla 1.

*Tabla 1. Meta-análisis de C957T en pacientes esquizofrénicos*

Model analysis	Model effects	Q test	Egger's test
	Random OR (95% CI)		
<b>All populations</b>			
Ale	1.36(1.22-1.50)	0.349	0.438
Adi	1.80(1.37-2.38)	0.1	0.298
Rec	1.46(1.17-1.82)	0.152	0.291
Dom	1.49(1.29-1.73)	0.579	0.246
<b>Caucasian population</b>			
Ale	1.41(1.24-1.59)	0.393	0.475
Adi	1.99(1.56-2.54)	0.402	0.487
Rec	1.58(1.29-1.93)	0.729	0.387
Dom	1.56(1.26-1.94)	0.301	0.333

**Conclusiones** El presente estudio muestra evidencia estadística que C957T puede ser considerado como variante de riesgo para presentar clínicamente esquizofrenia. Sin embargo para tener resultados concluyentes se necesita futuros estudios con tamaños de muestras mas grandes y en diversas poblaciones.

**Agradecimientos.** Agradezco a la UJAT-DAMJM.

**Bibliografía.** González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, *et al.* The Role of a Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Val158Met Genetic Polymorphism in Schizophrenia: A Systematic Review and Updated Meta-analysis on 32,816 Subjects. *Neuromolecular Med.* 2016 Jun; 18(2):216-31.

González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA, *et al.* No association between ApoE and schizophrenia: Evidence of systematic review and updated meta-analysis. *Schizophr Res.* 2015 Dec;169(1-3):355-68.

González-Castro TB, Tovilla-Zárate CA. Meta-analysis: a tool for clinical and experimental research in psychiatry. *Nord J Psychiatry.* 2014 May;68(4):243-50.

González-Castro TB, Hernández-Díaz Y, *et al.* Differences by gender in completed suicides in a Mexican population: A psychological autopsy study. *J Forensic Leg Med.* 2016 Feb; 38:70-4.

## ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS DE LOS GENES *TNFRSF11B* Y *TNFSF11* CON OSTEOPOROSIS EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS DEL OCCIDENTE DE MÉXICO

Anahí González-Mercado<sup>1,2</sup>, J. Yoaly Sánchez-López<sup>2</sup>, Javier Perea-Díaz<sup>2</sup>, María Teresa Magaña-Torres<sup>2</sup>, Mario Salazar-Páramo<sup>3</sup>, Laura González-López<sup>4</sup>, M. Gisel González-Mercado<sup>5</sup>, Bertha Ibarra<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Doctorado en Genética Humana, CUCS, UdeG, Guadalajara, Jalisco. <sup>2</sup>División de Genética, CIBO, IMSS, Guadalajara, Jalisco. <sup>3</sup>División de Investigación en Salud, UMAE-HE, CMNO, IMSS. <sup>4</sup>Servicio de Reumatología del HGR-110 IMSS. <sup>5</sup>Tecnológico de Monterrey. División de Biotecnología y Salud. Campus Guadalajara. anahi\_220@hotmail.com

Palabras clave: *TNFRSF11B*, *TNFSF11*, polimorfismos (SNP's).

**Introducción:** La osteoporosis (OP) es una enfermedad multifactorial que se caracteriza por densidad mineral ósea reducida (DMO, t-score $\leq$ 2.5), deterioro de la microarquitectura ósea y recurrentes fracturas (1). Los factores genéticos contribuyen del 50-85% a su desarrollo por lo que se han identificado genes en la vía de señalización OPG/RANK/RANKL que regulan la actividad de los osteoblastos y osteoclastos para evitar la pérdida ósea y asegurar un recambio óseo normal (2, 3).

El objetivo de este trabajo fue asociar siete polimorfismos de los genes *TNFRSF11B* (1181 G>C (rs2073618) y 1217 C>T (rs3102734)) y *TNFSF11* (-708 T>A, -693 C>G (rs9533155), -657 C>A, -643 C>T (rs9533156) y -290 C>T (rs9525641)) con OP en mujeres posmenopáusicas del occidente de México.

**Material:** Se incluyeron 87 muestras de ADN de mujeres con OP y 87 sin OP. A todas se les realizó una historia clínica para obtener la edad, índice de masa corporal, edad de inicio de la menarquía y de la menopausia, antecedentes personales y familiares de fracturas y OP, tabaquismo, alcoholismo, consumo de café y sedentarismo.

**Métodos:** La identificación de los polimorfismos se realizó mediante PCR y posterior secuenciación de ADN con el kit BigDye terminator v3.1 Cycle Sequencing (*Applied Biosystems* Foster City). Las frecuencias genotípicas y alélicas se determinaron mediante conteo directo. Los haplotipos se establecieron con el programa Arlequín v3.1. El análisis de las variables cuantitativas-cualitativas se hizo con el programa SPSS V 20.

**Resultados:** La única variable que mostró diferencias estadísticamente significativas fue el consumo de café con 41.4% en el grupo OP y 57.5% en el control (OR de 0.52 IC95% 0.28-0.93, p=0.024). Las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos de los genes *TNFRSF11B* y *TNFSF11* se muestran en la tabla 1. Los haplotipos más frecuentes en ambos grupos fueron *TNFRSF11B* CC (con OP 54.6% y sin OP 54.0%) y *TNFSF11* TCCT (con OP 49.4% y sin OP 54.1%). La distribución de las frecuencias de los alelos, genotipos y haplotipos de todos los

polimorfismos fueron similares entre los dos grupos de estudio. Los genotipos -693GG, -643CC y -290CC se encontraron asociados con mayor DMO en cuello de fémur versus los otros genotipos.

**Tabla 1. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos de los genes *TNFRSF11B* y *TNFSF11* (n=87 con OP y n=87 sin OP).**

Gen	Frecuencias (%)				
	Genotípicas			Alélicas	
<b><i>TNFRSF11B</i></b>					
<b>1181 G&gt;C</b>	<b>GG</b>	<b>GC</b>	<b>CC</b>	<b>G</b>	<b>C</b>
OP	24.2	42.5	33.3	45.4	54.6
Sin OP	24.1	43.7	32.2	46.0	54.0
<b>1217 C&gt;T</b>	<b>CC</b>	<b>CT</b>	<b>TT</b>	<b>C</b>	<b>T</b>
OP	86.2	13.8	---	93.1	6.9
Sin OP	80.5	19.5	---	90.2	9.8
<b>Gen</b>	<b>Frecuencias (%)</b>				
<b><i>TNFSF11</i></b>	<b>Genotípicas</b>			<b>Alélicas</b>	
<b>-708 T&gt;A</b>	<b>TT</b>	<b>TA</b>	<b>AA</b>	<b>T</b>	<b>A</b>
OP	69.0	31.0	---	84.5	15.5
Sin OP	78.2	21.8	---	89.1	10.9
<b>-693 C&gt;G</b>	<b>CC</b>	<b>CG</b>	<b>GG</b>	<b>C</b>	<b>G</b>
OP	42.5	43.7	13.8	64.4	35.6
Sin OP	36.8	50.6	12.6	62.1	37.9
<b>-657 C&gt;A</b>	<b>CC</b>	<b>CA</b>	<b>AA</b>	<b>C</b>	<b>A</b>
OP	77.0	23.0	---	88.5	11.5
Sin OP	85.1	14.9	---	92.5	7.5
<b>-643 C&gt;T</b>	<b>CC</b>	<b>CT</b>	<b>TT</b>	<b>C</b>	<b>T</b>
OP	16.1	39.1	44.8	35.6	64.4
Sin OP	13.8	48.3	37.9	37.9	62.1
<b>-290 C&gt;T</b>	<b>CC</b>	<b>CT</b>	<b>TT</b>	<b>C</b>	<b>T</b>
OP	17.3	40.2	42.5	37.4	62.6
Sin OP	14.9	48.3	36.8	39.1	60.9

**Conclusiones:** Ninguno de los siete polimorfismos estudiados está asociado con OP. Sin embargo, los polimorfismos -693 C>G, -643 C>T y -290 C>T modifican la DMO en el cuello de fémur en mujeres posmenopáusicas con OP del occidente de México.

### Bibliografía:

1. Ralston SH, de Crombrughe B. 2006, *Genes Dev*, 20:2492-2506.
2. Kearns et al. 2008, *Endocrine Reviews*. 2008; 29:155-192.
3. Trouvin AP, Goëb V. 2010, *Clin Interv Aging*; 5:345-354.

## ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE QUITOTRIOSIDASA EN PLASMA Y CORRELACIÓN CON EL ESTUDIO MOLECULAR DE DUP-24PB EN EL GEN *CHIT1* EN POBLACIÓN ABIERTA.

Sofía Alicia González Corona, Jesús Alejandro Osuna Juárez, Sandra del Carmen Mendoza Ruvalcaba, José Elías García Ortiz, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO - IMSS).

[shoffu@outlook.com](mailto:shoffu@outlook.com).

*Palabras clave: Quitotriosidasa, Dup-24pb, CHIT1, Biomarcador*

**Introducción:** La quitotriosidasa humana (CHIT, EC 3.2.1.14) es secretada por macrófagos activados (1). *CHIT1* (OMIM 600031) es el gen que la codifica, está localizado en 1q31-1q32 contiene 12 exones a lo largo de 20kb (2) En Enfermedad de Gaucher (OMIM 230800) sin tratamiento la quitotriosidasa se eleva considerablemente (~ 1000 veces) en plasma de pacientes y se considera un biomarcador sensible pero no específico para esta enfermedad (3). Desafortunadamente el uso de CHIT como biomarcador no debe ser generalizado ya que algunos individuos pueden tener actividad enzimática deficiente o nula, debido a la presencia de variantes génicas, siendo el más frecuente Dup-24pb (rs3831317) (2). En población mestiza Mexicana se ha reportado únicamente, las frecuencias de Dup-24pb: 5.56% en estado homocigoto y 36.6% en heterocigoto (4). El objetivo del presente trabajo es correlacionar en individuos sanos la actividad enzimática de CHIT en plasma con el estudio molecular del polimorfismo Dup-24pb en el gen *CHIT1*.

**Métodos.** Se tomaron muestras de sangre en 70 individuos sanos mayores de edad. El diagnóstico bioquímico en plasma se hizo utilizando el sustrato 4-MU-triacetilquitosido con el método tradicional (1); se extrajo ADN por método de sales de Miller y se buscó la duplicación amplificando el exón 10 del gen *CHIT1* con PCR punto final y electroforesis en gel de poliacrilamida (4).

**Resultados.** De los 70 individuos sanos, en relación al estudio molecular de dup-24pb: el 58.57% fueron homocigotos silvestres (Wt/Wt) y su actividad enzimática estuvo dentro de los rangos normales con un promedio de 136.58 nmol/ml/h; el 31.43% fueron heterocigotos (Wt/Dup) para dup-24pb presentando

una deficiencia promedio de 51.21 nmol/ml/h, y el 10% fueron homocigotos (Dup/Dup) para dup-24pb con una deficiencia promedio de 1.68 nmol/ml/h.

**Tabla 1. Frecuencias Alélicas, Genotípicas y media de actividad enzimática por genotípico.**

		n	%	nmol/ml/h
Frecuencias Genotípicas	Wt/Wt	41	58.57	136.58
	Dup/Dup	7	10.00	1.68
	Wt/Dup	22	31.43	51.21
Frecuencias Alélicas	Wt	104	74.29	
	Dup	36	25.71	

**Discusión y conclusiones.** Por primera vez se hace el estudio de actividad enzimática y molecular en población Mexicana sana. Las frecuencias observadas se encuentran en EHW ( $X^2=2.20$  y  $p=0.14$ ) y los valores observados en la actividad enzimática correlacionan con el hallazgo molecular. En solo un individuo deficiente se encontró un alelo que no es dup-24pb y se secuenciará el gen completo para determinar la variante génica.

### Bibliografía.

- Guo, Y., He, W., Boer, A. M., Wevers, R. A., De Bruijn, A. M., et al (1995). *Journal of inherited metabolic disease*, 18(6), 717-722.
- Boot, R. G., Renkema, G. H., Verhoek, M., Strijland, A., Blik, J., et al (1998). *Journal of Biological Chemistry*, 273(40), 25680-25685.
- Aerts, J. M., Van Breemen, M. J., Bussink, A. P., Ghauharali, K., Sprenger, R., et al (2008). *Acta Paediatrica*, 97(s457), 7-14.
- Juárez-Rendón, K. J., Lara-Aguilar, R. A., & García-Ortiz, J. E. (2012). *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 50(4), 375-377.



## ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO C609T DEL GEN NQO1 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Mireya Ramírez Florencio<sup>1</sup>, Aurora Medina-Sansón<sup>2</sup>, Juan Carlos Núñez-Enríquez<sup>3</sup>, Arturo Fajardo-Gutiérrez<sup>3</sup>, Elva Jiménez-Hernández<sup>4</sup>, José Gabriel Peñaloza-González<sup>5</sup>, Nancy Núñez-Villegas<sup>4</sup>, José Refugio Torres-Nava<sup>6</sup>, Victoria Bolea-Murga<sup>7</sup>, Martha Margarita Velázquez-Aviña<sup>5</sup>, Angélica Rangel-López<sup>3</sup>, Raquel Amador-Sánchez<sup>8</sup>, Carolina Bekker-Méndez<sup>4</sup>, Julián Ramírez-Bello<sup>5</sup>, Alfredo Hidalgo-Miranda<sup>9</sup>, Juan Manuel Mejía-Arangur<sup>3</sup>, Silvia Jiménez-Morales<sup>9</sup>.

Email: mire\_26@msn.com, sjimenez@inmegen.gob.mx

1) Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, 2) Hospital Infantil de México, 3) Centro Médico Nacional "Siglo XXI", IMSS, 4) Centro Médico Nacional "La Raza", 5) Hospital Juárez de México, 6) Hospital Pediátrico Moctezuma, 7) Hospital General de México, 8) Hospital General Regional N°1, 9) Instituto Nacional de Medicina Genómica.

*Palabras clave: gen NQO1, polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), leucemia aguda linfoblástica.*

**Introducción.** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es la neoplasia con mayor incidencia en población pediátrica (1). Existe evidencia de que tanto factores genéticos como ambientales están implicados en la etiología de la enfermedad. Al respecto, se ha reportado que polimorfismos en genes encargados del metabolismo de xenobióticos, se han asociado al riesgo de padecer cáncer. Ejemplo de ello es el gen *NQO1*, el cual se encarga de metabolizar ciertos carcinógenos ambientales (2,3), y cuyo polimorfismo rs1800566 que presenta el cambio de una C a una T en la posición 609, se ha asociado al riesgo de padecer leucemia en otras poblaciones (4).

Por ello, resulta relevante conocer la frecuencia del rs1800566 del gen *NQO1* en pacientes con LLA mexicanos y si este se encuentra asociado al riesgo de padecer esta enfermedad en nuestra población.

**Población de estudio.** Se realizó un estudio caso-control en el que se incluyeron 539 individuos de la Ciudad de México, de los cuales 246 fueron pacientes pediátricos con LLA y 293 (76 niños y 217 adultos) controles.

**Método.** A partir de muestras de DNA de saliva, se realizó la genotipificación del rs1800566 del gen *NQO1*, mediante la técnica 5' exonucleasa. Se evaluó que las muestras estuvieran en equilibrio de Hardy-Weinberg y la significancia estadística de los datos se determinó mediante la prueba estadística Chi-cuadrada.

**Resultados.** El análisis reveló que el 68% de los casos y controles, portaron por lo menos un alelo mutado. Este último mostró una frecuencia alélica del 43 y 45% de los casos y controles respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las

poblaciones analizadas. Sin embargo, el análisis de estratificación por género mostró diferencias en la frecuencia del alelo mutado en niñas con LAL en comparación con niñas sanas (Tabla 1).

**Tabla 1. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs1800566 del gen *NQO1* en casos con LLA y controles femeninos.**

Genotipos/ Alelos	Casos n (%)	Controles n (%)	P	OR [95% IC]
CC	31(33)	3(15)	0.08	
CT	47(51)	10(50)		
TT	15(16)	7(35)		
C	109(59)	16(40)	0.03	0.47[0.23-0.94]
T	77(41)	24(60)		
CC vs TT			0.02	0.21 [0.05-0.9]

**Conclusiones.** Nuestros resultados sugieren que el SNP rs1800566 (*NQO1*) confiere protección para LLA en niñas mexicanas. Sin embargo, se requiere incrementar el tamaño de muestra para confirmar estos hallazgos, además de evaluar la interacción entre este genotipo y los factores ambientales que contribuyan al riesgo de LAL.

**Agradecimientos.** A pacientes y familiares, y al IMSS por el financiamiento otorgado (FIS/IMSS/PROT/PRI0/14/031).

#### **Bibliografía.**

- Pérez, ML., Fajardo, A., Bernáldez, R., Martínez, A., Medina, A., et al. 2011. BMC Cancer 11:35.
- Hsu, LI., Wu, MM., Wang, YH., Lee, CY., Yang, TY., et al. 2015. Biomed Res Int 2015:892579.
- Sarbia, M., Bitzer, M., Siegel, D., Ross, D., Schulz, WA., et al. 2003. Int. J. Cancer 107:381-386.
- Wiemels, JL., Pagnamenta, A., Taylor, GM., Eden, OB., Alexander, FE., et al. 1999. Cancer Re 59:4095-9.



## ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO rs12901499 DEL GEN *SMAD3* CON OSTEOARTRITIS DE RODILLAS EN POBLACIÓN MESTIZA MEXICANA. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Dr. Juan Francisco Ahumada Pérez<sup>1,2</sup>, M. en C. Norma Celia González Huerta<sup>2</sup>, M. en C. Verónica Marusa Borgonio Cuadra<sup>2</sup>, Dr. Eugenio Morales Hernández<sup>3</sup>, Dr. en C. Antonio Miranda Duarte<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales de Matamoros, Universidad Autónoma de Tamaulipas, <sup>2</sup>Servicio de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”,

<sup>3</sup>Servicio de Radiología, Instituto Nacional de Rehabilitación “Luis Guillermo Ibarra Ibarra”.

juanf\_ap91@hotmail.com, Investigador responsable: antoniomirandaduarte@gmail.com.

*Palabras clave: osteoartritis, polimorfismo, asociación.*

**Introducción.** La osteoartritis (OA) es una enfermedad degenerativa que afecta a las articulaciones sinoviales caracterizada por pérdida progresiva del cartilago articular (1). Las articulaciones mayormente afectadas son cadera y rodilla y se clasifica como primaria o idiopática en donde intervienen tanto factores genéticos como ambientales y secundaria (2). Radiográficamente se utilizan los criterios propuestos por el sistema de graduación de Kellgren y Lawrence (3). Entre los factores genéticos en población caucásica se reportó que la variante polimórfica rs12901499 localizada en el primer intrón del gen *SMAD3*, que participa en la vía del Factor de Crecimiento Transformante  $\beta$ , se asocia con OA de cadera y rodilla ( $P < 0.0022$  y  $P < 0.021$ , respectivamente) (4).

El objetivo del presente estudio fue establecer si existe asociación entre el rs12901499 del gen *SMAD3* y OA primaria de rodillas en población mestizo mexicana.

**Material y métodos.** Realizamos un estudio de casos y controles, calculando un tamaño de muestra de 139 pacientes por grupo, incluyendo como casos a mestizo mexicanos, con una edad mayor a 40 años,  $IMC \leq 28$  y con un grado radiológico  $\geq 2$ , para los controles se incluyeron pacientes con un grado radiológico  $\leq 1$ . Previo consentimiento informado se obtuvo una muestra de sangre venosa de la cual se realizó extracción de ADN por el método de salting out. La tipificación del polimorfismo se realizó por medio de ensayo de PCR Tiempo Real usando sondas Taqman. Para la comparación de los grupos usamos la prueba t de Student y  $\chi^2$ , para la magnitud del riesgo se realizó regresión logística no condicional, se valoraron las frecuencias alélicas y genotípicas y se determinó el equilibrio de Hardy-Weinberg. Se utilizó el programa estadístico de STATA.

**Resultados.** De acuerdo a los criterios radiológicos, 114 pacientes fueron clasificados como casos y 138 como controles. La distribución de los grupos fue homogénea excepto para edad, sexo, IMC y el antecedente de hipertensión arterial sistémica (HTA). Las frecuencias alélicas y genotípicas encontradas fueron para los diferentes genotipos AA OR (IC95%) 0.6 (0.2-1.6)  $p = 0.291$ ; GA, 1.05 (0.6-1.8)  $p = 0.826$  y GG 1.1 (0.6-1.8)  $p = 0.689$ . Se determinó que el polimorfismo se encuentra en

equilibrio de Hardy Weinberg ( $P = 0.12$ ). Después de ajustar por edad, sexo, IMC e HTA, encontramos lo presentado en la tabla 1.

Tabla 1. *Análisis de regresión logística entre IMC e HTA y los genotipos GG, GA y AA del polimorfismo rs12901499 del gen SMAD3.*

COVARIABLES	OR*	95% IC	P
Genotipo AA	0.7	0.2-1.8)	0.480
Genotipo GA	0.9	(0.5-1.6)	0.814
Genotipo GG	1.1	(0.6-2.01)	0.526

\*Ajustado para edad, sexo, IMC e HTA.

**Conclusiones.** No encontramos asociación estadísticamente significativas entre los diferentes genotipos del polimorfismo rs12901499 del gen *SMAD3* y OA primaria de rodillas, incluso después de ajustar para edad, sexo, IMC e HTA. Debido al relativo pequeño número de sujetos incluidos, dicha asociación no puede ser descartada. Análisis futuros con un tamaño mayor de la muestra deben ser realizados.

**Agradecimientos.** Agradecemos a los Técnicos Radiólogos del INRLGII por su apoyo en la toma de radiografías. El presente estudio fue realizado con financiamiento propio del INRLGII.

### **Bibliografía.**

- Loughlin J. Genetics of Osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol.* 2011; 23: 479-83.
- Valdes A, Spector TD. The Contribution of Genes to Osteoarthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2008; 34(3): 581-603.
- Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological Assessment of Osteo-Arthrosis. *Ann Rheum Dis.* 1957; 16(4):494-502.
- Valdes A, Spector TD, Tamm A, et al. Genetic variation in the *SMAD3* gene is associated with hip and knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(8):2347-52.

## ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO Pro12Ala DEL GEN *PPARG* CON LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

Celeste Alejandrina Alcaraz-Reza<sup>1</sup>, Angélica Escamilla-Méndez<sup>1</sup>, Rafael Velázquez-Cruz<sup>2</sup>, Frank R. Jiménez-Ortega<sup>2</sup>, Eduardo Campos-Góngora<sup>1</sup>, Erik Ramírez-López<sup>1</sup>, Zacarias Jiménez-Salas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública, Universidad Autónoma de Nuevo León

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Correos electrónicos: [celesteaalcarazr@gmail.com](mailto:celesteaalcarazr@gmail.com), [zacarias.jimenez@uanl.mx](mailto:zacarias.jimenez@uanl.mx)

*Palabras clave:* Densidad mineral ósea, Polimorfismo Pro12Ala *PPARG*, Postmenopáusicas

**Introducción:** La osteoporosis (Op), considerada en México como un problema de salud pública, es una enfermedad multifactorial que se caracteriza por una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) y el deterioro de la microarquitectura del hueso (1). Los osteoclastos participan en la resorción ósea y los osteoblastos van depositando hueso nuevo, un desequilibrio en este proceso provoca cambios en donde la resorción supera el depósito (2). Ya que los adipocitos y los osteoblastos provienen de un precursor mesenquimal en común, la estimulación del receptor activado de proliferadores peroxisomales gamma (*PPARG*) promueve que las células madre mesenquimales se conviertan en adipocitos en lugar de osteoblastos, lo que conduce a una disminución de osteoblastos y de DMO (3). El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación de la DMO y el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG* en mujeres postmenopáusicas.

**Materiales y Métodos:** Se incluyeron 224 mujeres postmenopáusicas del estado de Nuevo León. Previo consentimiento informado, se determinó la DMO utilizando un absorciómetro dual de rayos X (DXA) en cuerpo total, fémur derecho e izquierdo, L2-L4, triángulo de Wards, cuello medio y trocánter. Para la genotipificación, se extrajo DNA de sangre periférica, y se determinó el polimorfismo Pro12Ala del gen *PPARG* mediante PCR en tiempo real utilizando sondas Taqman. El análisis estadístico incluyó Chi<sup>2</sup> y regresión lineal simple (utilizando los modelos de herencia aditivo, dominante y recesivo).

**Resultados:** Las participantes tuvieron un peso de 70.47 ± 12.2 kg, estatura de 155.9 ± 5.8cm y un índice de masa corporal (IMC) de 28.9 ± 4.9 kg/m<sup>2</sup>. El promedio de DMO total fue de 1.00 ± 0.92 g/cm<sup>2</sup>, del fémur derecho 0.92 ± 0.13 g/cm<sup>2</sup> y del fémur izquierdo 0.91 ± 0.13 g/cm<sup>2</sup>, con respecto a la columna lumbar L2-L4 1.04 ± 0.16 g/cm<sup>2</sup>, cuello media 0.89 ± 0.12, triángulo de Wards 0.73 ± 0.14 g/cm<sup>2</sup> y trocánter media 0.76 ± 0.11 g/cm<sup>2</sup>. Las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo se muestran en la tabla 1, así como también el equilibrio de Hardy Weinberg (HWE) el cual fue significativo.

**Tabla 1. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala de *PPARG***

Genotipo	Mujeres postmenopáusicas n= 224		
	n	%	
<b>Frecuencias genotípicas</b>	C/C	181	80.8
	C/G	39	17.4
	G/G	4	1.8
<b>Frecuencias alélicas</b>	C	401	89.5
	G	47	10.5
<b>HWE</b>	1.19	<b>P</b>	0.27

En los estudios de asociación, se ajustó para la edad y solamente se observaron datos estadísticamente significativos del polimorfismo con la DMO en columna lumbar L2-L4 con un p= 0.042 y con trocánter media p= 0.022, con el modelo recesivo.

**Conclusiones:** El polimorfismo Pro12Ala de *PPARG* podría ser marcador genético de variaciones de la DMO en la columna lumbar y trocánter.

**Agradecimientos:** Se agradece el apoyo del CONACYT, del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) y del Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública, UANL.

### Bibliografía:

- Muñoz-Torres M, Varsavky M, Aviles-Pérez M D. (2010). Osteoporosis. Definición. Epidemiología. *Rev Osteoporos Metab Miner*, 2(3): S5-S7.
- Botre C, Shahu A, Adkar N, Shouche Y, Ghaskadbi S, et al. (2015). Superoxide dismutase 2 polymorphisms and osteoporosis in asian Indians: A genetic association analysis. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 20(4): 685-697.
- Eun-Jung R, Ki-Won O, Eun-Joo Y, Chan-Hee J, Cheol-Young P, et al. (2007) The association of Pro12Ala polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$  gene with serum osteoprotegerin levels in healthy Korean women. *Experimental and Molecular Medicine*, 39(6): 696-704.

## ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO I/D DE LA ECA CON VARIABLES DE COMPOSICIÓN CORPORAL EN MUJERES PRE Y POSTMENOPÁUSICAS

Maricela Villarreal-García<sup>1</sup>, Alejandra Ortega-Meléndez<sup>1</sup>, Angélica Escamilla-Méndez<sup>1</sup>, Marisol Neri-Sánchez<sup>2</sup>, Erik Ramírez-López<sup>1</sup>, Zacarías Jiménez-Salas<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública, Universidad Autónoma de Nuevo León

<sup>2</sup>Universidad Autónoma del Estado de México

Correo: maricela.villarrealgr@uanl.edu.mx Correo: zacarias.jimenezs@uanl.mx

Palabras clave: composición corporal, ECA I/D, mujeres pre y postmenopáusicas.

**Introducción:** La composición corporal es la suma de diferentes componentes y tejidos que conforman el cuerpo humano, estos son: el agua, la grasa corporal, el músculo y la masa ósea. Los cambios en la composición corporal, varían de acuerdo a la etapa del ciclo de la vida. El envejecimiento, está asociado con modificaciones en ésta, así como por alteraciones fisiológicas, que da por resultado un incremento en la composición corporal, acompañado de una disminución de la fuerza y la masa muscular (1).

La enzima convertidora de angiotensina (ECA), es clave para el sistema renina-angiotensina (SRA), la cual tiene funciones fisiológicas como la regulación de la presión sanguínea y la homeostasis hidrosalina, entre otras (2). Estudios recientes, sugieren que el SRA puede estar relacionado con la fisiopatología de la obesidad g(3). En estas patologías hay un componente genético.

El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación del polimorfismo inserción/delección (I/D) del gen de la ECA con variables de la composición corporal de mujeres pre y postmenopáusicas.

**Materiales y métodos:** estudio transversal, participaron 329 mujeres, con un rango de edad de 17 a 77 años, se dividieron en dos grupos: premenopáusicas (n=177) y postmenopáusicas (n=152). Las variables de composición corporal fueron obtenidas mediante el uso de DXA, las variables antropométricas por métodos convencionales; el polimorfismo genético se obtuvo mediante PCR en punto final (3). El análisis estadístico incluyó pruebas de t de student, Chi<sup>2</sup> y regresión lineal simple ajustado por edad (utilizando los modelos de herencia aditivo, dominante y recesivo).

**Resultados:** La edad promedio en el grupo de las premenopáusicas fue de  $26.9 \pm 8.4$  años, mientras que la de las postmenopáusicas fue de  $56.5 \pm 6.6$ . Las frecuencias genotípicas y alélicas se muestran en la tabla 1. Se cumplió con el equilibrio de Hardy-Weinberg. Se observaron datos estadísticamente significativos en peso en el modelo

dominante ( $\beta$ : -4.721, p: 0.012), IMC en los modelos aditivo ( $\beta$ : -1.090, p: 0.027) y dominante ( $\beta$ : -2.302, p: 0.002), % de grasa corporal en el modelo dominante ( $\beta$ : -2.307, p: 0.017), pliegue abdominal en los modelos aditivo ( $\beta$ : -1.200, p: 0.027) y dominante ( $\beta$ : -1.869, p: 0.028) y pliegue tricúspital en el modelo dominante ( $\beta$ : -1.863, p: 0.022) en el grupo de las postmenopáusicas. En ambos grupos el alelo D fue el de menor frecuencia (MAF = 0.41 y 0.43).

**Tabla 1. Frecuencias genotípicas en las dos poblaciones de estudio**

Frecuencias genotípicas	Mujeres premenopáusicas n= 177		Mujeres posmenopáusicas n=152		
	n	%	n	%	
I/I	64	36.2	54	35.5	
I/D	80	45.2	65	42.8	
D/D	33	18.6	33	21.7	
Frecuencias alélicas	I	208	58.8	173	56.9
	D	146	41.2	131	43.1
<b>EHW</b>	<b>Total=0.080*</b>		<b>n total= 329</b>		

EHW: Equilibrio de Hardy Weinberg

**Conclusiones:** En el grupo de premenopáusicas no se observó asociación genotipo-composición corporal; esta relación sólo se encontró en el grupo de postmenopáusicas; se sugiere que las diferencias en la distribución de grasa propios de la edad son determinantes en las asociaciones encontradas. Al parecer, el alelo I se asocia con mayor cantidad de grasa en regiones que se relacionan a mayor riesgo de aparición de enfermedades crónicas degenerativas. Para corroborar los resultados, se sugiere ampliar el tamaño de muestra.

### Bibliografía:

- (1) Dhana K, Koolhas C, Schoufour J, Rivadeneira F, Hofman A, et al. *Maturitas*. 2016; 88: 96 – 100.
- (2) El-Sweify K, Al-Sarraj H, Sirdah M, Hassane M. *J Am Sci*. 2014; 10 (4): 10 – 17.
- (3) Passaro A, Dalla-Nora E, Marcelo C, Di-Vere F, Morieri ML, Sanz JM, et al. *Cardiovasc Diabetol*. 2011; 10 (1): 1 – 8.

## VARIANTE ALÉLICA Pro12Ala DEL GEN PPARG Y SU RELACIÓN CON LA COMPOSICIÓN CORPORAL DE MUJERES POSTMENOPÁUSICAS

Esther Ramírez-Villarreal<sup>1</sup>, Angélica Escamilla-Méndez<sup>1</sup>, Rafael Velázquez-Cruz<sup>2</sup>, Frank R. Jiménez-Ortega<sup>2</sup>, Eduardo Campos-Góngora<sup>1</sup>, Erik Ramírez-López<sup>1</sup>, Zacarias Jiménez-Salas<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Investigación en Nutrición y Salud Pública, Universidad Autónoma de Nuevo León

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica

Correo electrónico: [esther\\_ramirezvl@uanl.edu.mx](mailto:esther_ramirezvl@uanl.edu.mx), [zacarias.jimenez@uanl.mx](mailto:zacarias.jimenez@uanl.mx)

Palabras clave: PPARG, composición corporal, mujeres postmenopáusicas.

**Introducción:** El receptor activado de proliferadores peroxisomales gamma (PPARG) es un factor de transcripción que regula múltiples genes implicados en la producción de energía, metabolismo de lípidos y de la glucosa (1). Esta proteína es considerada como un regulador clave de la adipogénesis, responsable del almacenamiento de ácidos grasos y el mantenimiento del balance energético en el cuerpo humano (2). El polimorfismo Pro12Ala presente en el gen PPARG ha sido asociado con diversos trastornos metabólicos como la diabetes, la obesidad, dislipidemias, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, etc; estas enfermedades están directamente relacionadas con variables propias de la composición corporal, como lo es el porcentaje y distribución de grasa corporal y el porcentaje de masa magra, principalmente (3,4). El objetivo de este estudio es determinar la relación entre el polimorfismo Pro12Ala del PPARG y la composición corporal en mujeres postmenopáusicas mexicanas.

**Materiales y Métodos:** Se incluyeron 157 mujeres postmenopáusicas procedentes del estado de Nuevo León. Previo consentimiento informado, se determinó la composición corporal utilizando el equipo de densitometría dual de rayos X (DXA) donde se obtuvieron las variables de porcentaje de grasa corporal, masa magra, masa grasa y masa libre de grasa en kilos, porcentaje de tejido de tronco y porcentaje de grasa androide y ginoide. El análisis genético del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG se realizó mediante la técnica de PCR-RT, determinado por sonda prediseñada TaqMan. El análisis estadístico incluyó pruebas Chi<sup>2</sup> y regresión lineal simple utilizando el modelo de herencia aditivo.

**Resultados:** La edad promedio de las participantes fue de 56.24 (±6.4), el IMC de 29.02 (±4.54) situándose en su mayoría en la categoría de sobrepeso según la clasificación de la OMS. En la tabla 1, se presentan las frecuencias genotípicas y alélicas encontradas en la población. Se realizó un análisis de regresión lineal por el modelo de herencia aditivo, para determinar la relación entre aquellas mujeres que presentan la variante de PPAR, con alguna de las variables de composición corporal antes descritas. Los resultados mostraron una asociación significativa del SNP con la masa magra (expresada en kilogramos)  $\beta$  de -1.839

(-3.59, -0.085) y un p valor de 0.040 y una tendencia con la variable masa libre de grasa (en kg)  $\beta$  -1.795 (-3.64, 0.051) y un p valor de 0.057.

**Tabla 1. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG-GAMMA en mujeres postmenopáusicas**

Frecuencias Genotípicas	Genotipo	N	%
Frecuencias Genotípicas	C/C	132	84.07
	C/G	25	15.9
	G/G	0	0
Frecuencias alélicas	C	289	92.03
	G	25	7.96
HWE	$p = 0.28^*$		

HWE= Equilibrio de Hardy-Weinberg, n= número de pacientes  
\*Cumple con el equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0.05$ )

**Conclusiones:** La presencia del polimorfismo Pro12Ala del gen PPARG se asocia con una variación en la masa magra y una tendencia con la masa libre de grasa en mujeres postmenopáusicas.

**Agradecimientos:** Este trabajo se realizó gracias al apoyo de CONACYT y la colaboración del INMEGEN y del CINSP.

### Bibliografía:

- Rooki H, Haerian M, Azimazadeh P, Ebrahimi M, Mirhafez R, et al. Distribution and genotype frequency of the C1431T and Pro12Ala polymorphisms of the peroxisome proliferator activator receptor gamma gene in an Iranian population. *Indian J Hum Genet.* 2013; 19 (4): 423-429.
- Zarebska A, Jastrzebski Z, Cieszczyk P, Leonska-Duniec A, Kotarska K, et al. The Pro12Ala Polymorphism of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Gene Modifies the Association of Physical Activity and Body Mass Changes in Polish Women. *PPAR Res.* 2014; 2014: 37378.
- Montavallian A, Andalib S, Vaseghi G, Mirmohammad-Sadeghi H, Amini M. Association between PRO12ALA polymorphism of the PPAR $\gamma$  gene and the type 2 diabetes mellitus in Iranian patients. *Indian J Hum Genet.* 2013; 19 (2):239-244.
- Vázquez-Del Mercado M, Guzmán-Ornelas M, Corona-Meraz F, Rios-Ibarra C, Reyes-Serratos E, et al. The 482Ser of PPARGC1A and 12 Pro of PPARG2 Alleles Are Associated with Reduction of Metabolic Risk Factors Even Obesity in a Mexican-Mestizo Population. *BioMed Res Int.* 2015; 285491.

## FRECUENCIA ALÉLICA Y GENOTÍPICA DEL SNP rs11551373 DEL GEN *TSC2* EN POBLACIÓN MEXICANA

Christian Octavio González-Villaseñor<sup>1</sup>, Karen Covarrubias-Ramírez<sup>2</sup>, Angélica Ramírez-Guerrero<sup>2</sup>, Carlos Alvizo-Rodríguez<sup>1</sup>, Jesús Arturo Hernández-Sandoval<sup>1</sup>, Helen H. F. Ramírez-Plascencia<sup>1</sup>, Melva Gutierrez-Angulo<sup>1</sup>, María de la Luz, Ayala-Madrigal<sup>1</sup>, Jorge Peregrina<sup>3</sup>, José Miguel Moreno-Ortiz<sup>4</sup>, Nelly Macías-Gómez<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Centro Universitario de Ciencias de la Salud, UDG. <sup>2</sup>Centro Universitario del Sur, UDG. <sup>3</sup>Centro Universitario de Ciencia Biológicas y Agropecuarias. <sup>4</sup>Universidad de la Ciénega del Estado de Michoacán de Ocampo.

[xtn01@hotmail.com](mailto:xtn01@hotmail.com); [nelly.macias@cusur.udg.mx](mailto:nelly.macias@cusur.udg.mx)

*Palabras clave: TSC2, polimorfismo, Población Mexicana*

**Introducción.** El gen *TSC2* está localizado en el cromosoma 16p13.3, constituido por 41 exones, se expresa de forma ubicua en todos los tejidos adultos normales y codifica para la proteína llamada tuberina, que, junto con la proteína hamartina (*TSC1*) forma el complejo TSC1-TSC<sup>1, 2</sup>. El complejo TSC1-TSC2 es identificado como pieza fundamental en la vía de señalización para factores de crecimiento y del estado energético celular; y es un regulador negativo de mTORC1, el cual favorece la síntesis proteica, regula el crecimiento y proliferación celular<sup>3</sup>. Mutaciones en *TSC1* y *TSC2* han sido ampliamente identificadas en pacientes con esclerosis tuberosa (OMIM #191100). Sin embargo, mutaciones y polimorfismos en *TSC2* han sido asociados a linfagioliomiosomatosis y angiomiolipomas renales, hepáticos, quistes renales, fibromatosis gingival y recientemente con algunos tipos de cáncer. En el presente trabajo se analiza la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo rs11551373 del gen *TSC2* en población general del Occidente de México.

**Material y Métodos.** Se analizaron un total de 73 muestra de ADN de población Mexicana sana., obtenidas de sangre periférica. Para la identificación del SNP se utilizó la técnica de RFLP's. La PCR amplifica un fragmento inicial de 215 pb, el cual fue sometido a un proceso de digestión con la enzima *HpaII*, que identifica un sitio de corte para el alelo polimórfico G, generando los fragmentos de 98 pb y 117 pb.

**Resultados.** En total se incluyeron 73 muestras de ADN, las frecuencias genotípicas observadas fueron: AA 31% ( $n=23$ ), AG: 63% ( $n= 46$ ) y el genotipo GG no fue identificado en la población analizada. En 6% ( $n= 4$ ) de los pacientes no fueron identificados los alelos. Las frecuencias alélicas fueron: A= 0.66 y para G=0.33.

**Conclusiones.** El gen *TSC2* codifica para la proteína tuberina, la cual forma un complejo con hamartina (*TSC1*). Recientemente se ha identificado que el SNP rs181088346 de *TSC2* es asociado a cáncer de mama<sup>4</sup>, rs3087631 con cáncer rectal<sup>5</sup>, y rs13337626 con adenocarcinoma de esófago<sup>6</sup>. El presente trabajo preliminar muestra las frecuencias alélicas y genotípicas del SNP de *TSC2* rs11551373 en población sana del Occidente de México. De acuerdo a HapMap, el MAF para A= 0.0225 y aunque la muestra aún es pequeña, podemos observar que la frecuencia del alelo A es mayor de lo esperado en nuestra población.

**Agradecimientos.** Hospital Civil de Guadalajara. Los financiamientos han sido otorgados por CUSUR, UDG.

### Bibliografía.

1. Tee, A.R., Fingar, D.C., Manning, B.D., et al. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:13571.
2. Wienecke, R., König, A., DeClue, J.E. Identification of tuberlin, the tuberous sclerosis-2 product. Tuberlin possesses specific Rap1GAP activity. *J Biol Chem.* 1995;270(27):16409
3. Bartolomé, A., Guillén, C., Benito, M. Role of the TSC1-TSC2 Complex in the Integration of Insulin and Glucose Signaling Involved in Pancreatic  $\beta$ -Cell Proliferation. (2010). *Endocrine Reviews*, 31(3), pp.402
4. Cheng, T.Y., Ambrosone, C.B., et al. Genetic variants in the mTOR pathway and breast cancer risk in African American women. 2016 Jan;37(1):49-55.
5. Slattery, M., Lundgreen, A., Herrick, J.S., et al. Diet and Colorectal Cancer: Analysis of a Candidate Pathway Using SNPs, Haplotypes, and Multi-Gene Assessment. (2011). 63(8): 1226–1234.
6. Zhai, R., Zhao, Y., Liu, G., et al. Interactions between environmental factors and polymorphisms in angiogenesis pathway genes in esophageal adenocarcinoma risk: a case-only study. (2012). 1;118(3):804-11.

## PREVALENCIA DE LOS POLIMORFISMOS DE TNF $\alpha$ Y LT $\alpha$ EN MUJERES FÉRTILES MEXICANAS

Rosa M. Díaz-Salazar, Sandra G. Martínez-Garza, Claudia González-Ortega, Antonio M. Gutiérrez-Gutiérrez. Instituto de ciencias en la reproducción humana Vida.  
m.v.z.rd86@hotmail.com

Palabras claves: *Polimorfismos, TNF $\alpha$ , LT $\alpha$*

**Introducción.** El embarazo se mantiene principalmente por el equilibrio de los linfocitos TH1 (pro inflamatorias) y TH2 (antiinflamatorias), el aumento de las TH2 se asocia con un embarazo exitoso y el aumento de TH1 con una evolución no satisfactoria. TNF- $\alpha$  (Factor de Necrosis tumoral  $\alpha$ ) y LT $\alpha$  (linfotóxina  $\alpha$ ) son citoquinas pro inflamatorias producidas por los fagocitos mononucleares, cel. NK y cel. T. Un desequilibrio en la producción de estos; se ha relacionado con fallo de implantación, pérdida recurrente de la gestación y complicaciones obstétricas como preeclampsia, retraso en el crecimiento intrauterino, desprendimiento prematuro de la placenta (1).

La producción de TNF $\alpha$  y LT $\alpha$  se ve afectada por la presencia de los polimorfismos TNF $\alpha$  G308A, G238A y LT $\alpha$  A252G. En población mexicana, la frecuencia del polimorfismo TNF $\alpha$  G308A ha sido reportado de un 15% para genotipos mutados en un grupo control conformado por hombres y mujeres (3). La incidencia de estos polimorfismos varía dependiendo del origen étnico de la población estudiada (1,2).

Investigar la frecuencia de los polimorfismos TNF $\alpha$  G308A, G238A y LT $\alpha$  A252G en mujeres sanas y fértiles en población mexicana.

**Material** Se analizaron los ADN de 86 mujeres sanas y fértiles (con al menos dos embarazos a término y sin abortos) de 18 a 40 años, residentes del estado de Guanajuato, México del año 2014 a 2015. Para la

detección de los polimorfismos se realizó PCR's específicas para cada uno de ellos. La determinación del genotipo se realizó digiriendo con enzimas de restricción (*Bam HI* para TNF $\alpha$  G238A y *Nco I* para TNF $\alpha$  G308A y LT $\alpha$ A252G).

**Resultados.** El genotipo más prevalente fue G/G (57%) en TNF $\alpha$  G308A. Seguido de G/A (24%) y A/A (19%). En el polimorfismo del gen TNF $\alpha$  G238A el más prevalente fue G/G (70%), G/A (20%) y A/A (10%). Dentro de los polimorfismos del gen LT $\alpha$  A252G los resultados fueron A/A (59%), A/G (28%) y G/G (13%).

**Conclusiones.** La frecuencia de genotipos mutados fue menor (43%, 30%, 41%) que la de los genotipos normales (57%, 70% y 59%) en TNF $\alpha$  G308A, G238A y LT $\alpha$  A252G, respectivamente. Estos genotipos nos serán útiles en estudios posteriores al relacionarlos con enfermedades asociadas al embarazo.

### **Bibliografía:**

- [1] Liu C, Wang J, Zhou S, Wang B and Ma X. 2010 Reproductive Biology and Endocrinology. 8:114. [2] Zammiti W<sup>1</sup>, Mtiraoui N, Finan RR, Almawi WY, Mahjoub T. 2009 Fertility and Sterility, 1903-1908. [3] Quintero A, Valdez L, Hernández G, Baltazar L, Padilla J, Valle, Y, Rodarte K, Ortiz R, Ortiz M, Olivare N, Rivas F. 2006 Gac Méd Méx Vol. 142 No. 2

# BIOLOGÍA MOLECULAR, ETIOPATOGENIA Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES MENDELIANAS

Jueves 10 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. Luz del Carmen Márquez Quiroz Dra. Maria del Carmen Chima Galan	BM-1, BM-2, BM-3, BM-4, BM-5
Dra. María del Carmen Esmer Sánchez Dr Leonardo Pérez Mejía	BM-6, BM-7, BM-8, BM-9, BM-10

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
BM-1	59-Jue	<b>Rizo de la Torre Lourdes del Carmen</b> , Ibarra Cortés Bertha, Sánchez Anzaldo, Perea Díaz Francisco Javier,	IDENTIFICACIÓN DE UNA DELECIÓN DE 0.6 – 10.6 KB EN EL EXTREMO 3' DEL GEN <i>HBB</i> EN UNA PACIENTE CON TALASEMIA BETA
BM-2	61-Jue	<b>Martínez Montoya Valentina</b> , Valdés Miranda Juan M, Rivera Vega María R, González Huerta Luz M, Cuevas Covarrubias Sergio A	CARACTERIZACIÓN DE CUATRO DELECCIONES INTRAGÉNICAS NOVELES EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1
BM-3	63-Jue	<b>Tovar Ayala Mar Gabriela</b> , González Huerta Luz María, Rivera Vega María del Refugio, Cuevas Covarrubias Sergio Alberto	CARACTERIZACIÓN DE 2 CASOS NO RELACIONADOS CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL NO SINDRÓMICA LIGADA AL X POR DELECCION DEL GEN <i>POU3F4</i>
BM-4	65-Jue	<b>Murillo Vilches Mauricio René</b> , Linares Chávez Etzalli Pamela, Queipo García Gloria Eugenia	CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE MUTACIONES DEL GEN <i>CYP21A2</i> MEDIANTE LA TÉCNICA DE MLPA Y SECUENCIACIÓN SANGER EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA
BM-5	67-Jue	<b>Linares Chávez Etzalli Pamela</b> , Cuevas Covarrubias Sergio A, Rivera Vega María del Refugio, Valdés Miranda Juan Manuel, Cazarin	FRECUENCIA DE DELECCIONES COMPLETAS DEL GEN <i>NF1</i> DETECTADAS MEDIANTE EL ESTUDIO DE AMPLIFICACIÓN POR LIGACIÓN MÚLTIPLE DEPENDIENTE DE SONDA EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 DE LA



		Barrientos Jorge Rafael, González Huerta Luz María	CLÍNICA DE GENODERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
BM-6	69-Jue	<b>Flores Lagunes Luis Leonardo</b> , Navarrete-Martinez J I, Mata M, Cervantes-Diaz D, Carrillo-Sánchez K, Molina-Garay C, Hernandez M, Alaez C.,	UNA VARIANTE EN <i>DMD</i> CAUSANTE DE DISTROFINOPATÍA DETECTADA POR SECUENCIACIÓN DE SIGUIENTE GENERACIÓN
BM-7	71-Jue	<b>Rentería López Víctor Manuel</b> , Perea Díaz Francisco Javier, Rizo de la Torre Lourdes del Carmen, Ibarra Cortés Bertha	ANÁLISIS DEL GRUPO DE GENES GLOBÍNICOS ALFA POR MLPA EN PACIENTES MEXICANOS CON MICROCITOSIS E HIPOCROMÍA
BM-8	73-Jue	<b>Toral Lopez Jaime</b> , Gonzalez Huerta Luz Maria, Cuevas Covarrubias Sergio Alberto	UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN <i>NOD2</i> REVELADO POR WES TIENE BUENA RESPUESTA AL INFLIXIMAB EN UNA FAMILIA MEXICANA CON SÍNDROME DE BLAU
BM-9	75-Jue	<b>Serrano Guzmán Eleazar</b> , Canseco Ávila Luis Miguel, Dominguez Arrevillaga Sergio, Contreras López Sergio, Pereyra Arzate Rodrigo, Quezada Cruz Iliana C, Gómez Cruz Omar, Aguilar Fuentes Javier, Magaña Pinto Gisel Aracely	DETERMINACIÓN DE POLIMORFISMOS EN LAS METALOPROTEINASAS IMPLICADAS EN LA VULNERABILIDAD DE LA PLACA DE ATEROMA DE LOS SÍNDROMES ISQUÉMICOS CORONARIOS EN EL ESTADO DE CHIAPAS
BM-10	77-Jue	<b>Alaez Verson Carmen</b> , Cervantes D D, Vela Amieva M, Navarrete M JI, Carrillo-S K, Fernández C, Flores L L, Mata M, MolinaGC	UTILIDAD DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR CONFIRMATORIO DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

## IDENTIFICACIÓN DE UNA DELECCIÓN DE 0.6 – 10.6 KB EN EL EXTREMO 3' DEL GEN *HBB* EN UNA PACIENTE CON TALASEMIA BETA.

Lourdes del Carmen Rizo-de la Torre<sup>1,2</sup>, Bertha Ibarra-Cortés<sup>2</sup>, Francisco Javier Sánchez-Anzaldo<sup>3</sup>, Francisco Javier Perea-Díaz<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Sierra Mojada No. 800, Guadalajara Jalisco, México.

<sup>2</sup>Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Sierra Mojada No. 950, Guadalajara Jalisco, México.

<sup>3</sup>Laboratorios Ruiz, Blvd. Díaz Ordaz 808, Puebla Puebla, México

e-mail: [javier\\_perea\\_diaz@yahoo.com.mx](mailto:javier_perea_diaz@yahoo.com.mx).

**Palabras clave:** Talasemia beta, nueva delección, MLPA

**Introducción:** La talasemia beta (tal- $\beta$ ) es una enfermedad autosómica recesiva caracterizada por anemia hemolítica microcítica e hipocrómica (1), se clasifica de acuerdo a la gravedad clínica en tres grupos: menor, intermedia y mayor, esta última es una condición dependiente de transfusiones sanguíneas (2). Se estima que al año nacen aproximadamente 22,000 niños con  $\beta$ -tal mayor (3).

El objetivo del presente trabajo es reportar una nueva delección en el extremo 3' del gen *HBB* en estado heterocigoto compuesto con la mutación Cd 39 C>T en una paciente femenina de 5 años originaria del estado de Oaxaca con fenotipo de tal- $\beta$  intermedia.

**Material:** A partir de 10 mL de sangre periférica colectada con EDTA se realizaron los estudios hematológicos y moleculares.

**Métodos:** La caracterización hematológica se realizó mediante citometría hemática, electroforesis de hemoglobinas y cuantificación de HbF y HbA<sub>2</sub>.

El estudio molecular se llevó a cabo en tres partes: 1) PCR-ARMS para la búsqueda de alelos frecuentes en población mexicana; 2) Secuenciación de ADN para descartar alelos raros o nuevos (BigDye v3.1 terminator ABI Prism 310 Applied Biosystems); 3) MLPA para la búsqueda de deleciones parciales o completas del gen *HBB* (MRC-Holland P102 HBB).

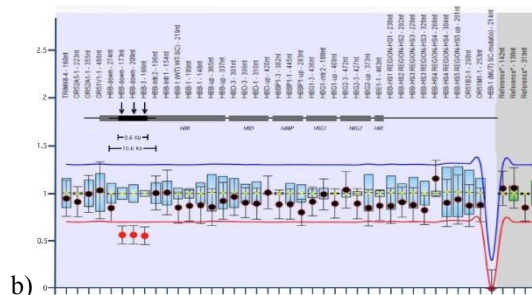
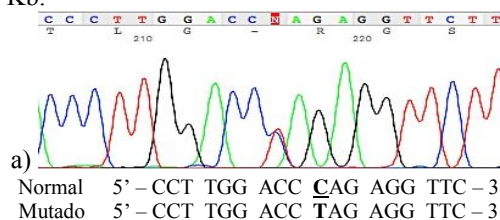
**Resultados:** Los datos hematológicos del caso índice y sus padres se describen a continuación en la Tabla 1.

**Tabla 2. Hallazgos hematológicos. CI=Caso índice; M=madre; P=padre**

	CE (x10 <sup>12</sup> /L)	Hb (g/dL)	VCM (fL)	HCM (pg)	HbF (%)	HbA <sub>2</sub> (%)	Geno- tipo
<b>CI</b>	3.8	9.8	88.3	26.1	80.5	0.5	$\beta^0/\beta^0$
<b>M</b>	5.3	10.2	65.0	19.1	6.7	4.9	$\beta^0/\beta^A$
<b>P</b>	6.1	12.3	65.7	20.3	1.4	5.2	$\beta^0/\beta^A$

Mediante PCR-ARMS se identificó la mutación c.118C>T (Cd 39 C>T) en el caso índice y en el padre; la secuenciación de ADN confirmó la presencia de dicha

mutación (Figura 1a), por otro lado, en la madre no se identificó ninguna mutación en la secuencia de ADN; los resultados de MLPA mostraron una delección de tres sondas en el extremo 3' del gen *HBB* en el caso índice y en la madre (Figura 1b), con un tamaño estimado de 0.6 a 10.6 Kb.



**Figura 1. a) Electroferograma donde se observa la mutación c.118C>T en estado heterocigoto. b) Esquema de MLPA donde se observa una delección (puntos rojos) de tres sondas.**

**Conclusiones:** Mediante MLPA se identificó una nueva delección en el extremo 3' del gen *HBB*. Esta nueva delección confiere un fenotipo de persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, lo que sugiere que en el segmento delecionado se encuentran secuencias que regulan la expresión de los genes *HBB*.

**Agradecimientos:** Apoyo IMSS FIS/IMSS/Prot/G13/1241

### Bibliografía:

1. Thein SL, 2013. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:a011700.
2. Galanello R, Origa R. 2010. Orphanet J Rare Dis. 5, 11. doi:10.1186/1750-1172-5-11.
3. Williams TN, Weatherall DJ. Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:a011692.

## CARACTERIZACIÓN DE CUATRO DELECCIONES INTRAGÉNICAS NOVELES EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1.

Valentina Martínez Montoya (1), Juan M. Valdés Miranda (1) María R. Rivera Vega(1) Luz M. González Huerta (1). Sergio A. Cuevas Covarrubias (1), (1). Servicio de Genética (1), Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.  
valemm227@hotmail.com

*Palabras clave: Neurofibromatosis tipo 1, amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples (MLPA), delecciones intragénicas.*

**Introducción.** La neurofibromatosis tipo 1 es el síndrome neurocutáneo monogénico más común en la población con una incidencia de 1: 2500 a 3000 individuos. Presenta un patrón de herencia autosómico dominante, por mutaciones heterogéneas en el gen *NF1*; hasta en un 50% las mutaciones son esporádicas (1). El gen *NF1* es un gen supresor de tumor ubicado en el locus 17q11.2, esta compuesto por 280 kb de DNA genómico, y por 61 exones; tiene un alto rango de mutación y existen hasta la fecha más de 500 mutaciones diferentes (2). Una minoría (4%) de los pacientes con NF1 portan delecciones típicas de 1,4 a 1.2 Mb identificadas por MLPA que alteran el gen y comprometen su regiones flanqueadoras. Las delecciones se clasifican como delecciones tipo 1 y 2; existen también delecciones atípicas raras menores a 1Mb (3). Estos pacientes generalmente exhiben fenotipos severos caracterizados por más neurofibromas diagnosticados a temprana edad, bajo coeficiente intelectual, dimorfismos faciales no familiares y mayor tendencia a la presentación de tumores malignos de nervios periféricos (4). El objetivo de este estudio fue identificar delecciones intragénicas tipo 2, o atípicas en el gen *NF1* Por MLPA, en pacientes con fenotipos graves de Neurofibromatosis tipo 1 remitidos de consulta externa en clínica de Genodermatología en el Hospital General de México.

**Material.** Kit promega. Extracción y análisis de DNA. Salsa P 122- NF1, C2-0312(C2) para MLPA.

**Métodos.** A partir de de sangre periférica se obtuvo el DNA genómico de pacientes con diagnóstico clínico de neurofibromatosis con fenotipos graves de la enfermedad. Se sometieron las muestras a MLPA(5), (*Amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples*), para procesamiento mediante protocolo MRC-Holland. Se compararon los resultados con los descritos en la literatura y los fenotipos clínicos de los pacientes.

**Resultados.** Se analizaron 35 muestras por MLPA. El 90% de los pacientes tuvieron diagnóstico de neurofibromas diagnosticados antes de los 12 años de edad. El 60% los pacientes presentaban dismorfias

faciales y alteraciones esqueléticas. El 40% presentaban tumores en sistema nervioso central. Se encontraron 4 delecciones intragénicas atípicas del gen *NF1*. Paciente 1: delección 17q NF1-17, NF1-30, NF1-49. Paciente 2 con delección 17 q NF1-17, NF1-30, NF1-49, NF1-57. Paciente 3 con delección 17q NF1-49. Paciente 4 con delección en 17qNF1-30. Uno de los 4 pacientes con diagnóstico positivo presentó 2 neurofibromas plexiformes extensos, talla baja y dismorfias faciales menores. Una paciente presentó déficit intelectual moderado.

**Conclusiones.** Se identificaron 4 delecciones intragénicas por MLPA del gen *NF1* no reportadas. La detección de delecciones intragénicas fue superior a la reportada en cohortes previas. Los pacientes presentaron fenotipos más graves de la enfermedad y aparición más temprana de los síntomas. Se debe considerar la inclusión del diagnóstico molecular con MLPA en pacientes con NF1 con fenotipo graves en la población mexicana.

**Agradecimientos.** Dirección de Investigación Hospital General de México. Dr .Eduardo Liceaga.

### Bibliografía

1. Hernández-Martín A, Duat-Rodríguez A. An Update on Neurofibromatosis Type 1: Not Just Café-au-Lait Spots and Freckling. Part II. Other Skin Manifestations Characteristic of NF1. NF1 and Cancer. *Actas Dermosifiliogr.* 2016; Vol 107(6):465-73.
2. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis. *Genetics in Medicine.* 2010. Vol 12 (1):1-11.
3. Chang M, et al. Decoding NF1 Intragenic Copy-Number Variations, *Am. J. Hum. Genet.* 2015; Vol 97: 238–249
4. De Luca A, et al. Deletions of NF1 gene and exons detected by multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Med Genet* 2007; Vol 44. 800–808.
5. Stuppia L, et al. Use of the MLPA Assay in the Molecular Diagnosis of Gene Copy Number Alterations in Human Genetic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2012; Vol13(3): 3245–3276.

## CARACTERIZACIÓN DE 2 CASOS NO RELACIONADOS CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL NO SINDRÓMICA LIGADA AL X POR DELECIÓN DEL GEN *POU3F4*.

Mar Gabriela Tovar Ayala<sup>1</sup>, Luz María González Huerta<sup>1</sup>, María del Refugio Rivera Vega<sup>1</sup>, Sergio Alberto Cuevas Covarrubias<sup>1</sup>. (1) Servicio de Genética Médica, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

mar\_gabrielat@hotmail.com

Palabras clave: *hipoacusia*, no sindrómicas, *POU3F4*, ligada al X.

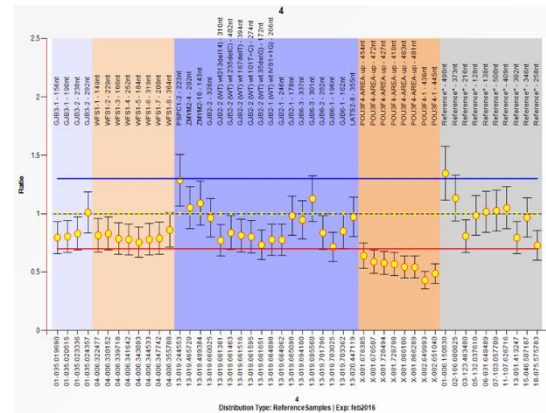
**Introducción.** La hipoacusia es el defecto congénito más frecuente en el mundo y el desorden neurosensorial más prevalente; 1 de cada 500 nacidos vivos tienen hipoacusia neurosensorial de origen genético. Se ha estimado que en los países desarrollados las causas genéticas corresponden con al menos dos tercios de los casos pre-linguales. En la mayoría de los casos, la herencia es monogénica, de éstos, 70% son no sindrómicos (1). Según el tipo de herencia las hipoacusias no sindrómicas se dividen en autosómicas recesivas (75-77%), autosómicas dominantes (15-20%) y ligada al X (2-3%) (2).

Hasta el momento 5 loci (DFNX1-4, y 6) y 4 genes se han asociados con hipoacusia no sindrómica ligada al X: *PRPS1*, *POU3F4* (2), *SMPX* (3) y *COL4A6*(4). En el Hospital General de México desde el 2010 se lleva a cabo un protocolo de estudio para hipoacusias no sindrómicas analizándose los genes causantes más frecuentemente relacionados. En los últimos 5 años se lograron identificar 2 casos de familias no relacionadas que presentan según el árbol genealógico hipoacusia neurosensorial con herencia ligada al X.

**Objetivo:** Analizar molecularmente 2 familias no relacionadas con hipoacusia neurosensorial no sindrómica con herencia ligada al X, del Hospital General de México.

**Materiales y métodos.** A partir de sangre periférica se obtuvo mediante técnicas convencionales DNA genómico de los pacientes. Se utilizó MLPA con la salsa P163-GJB-WFS1-L0T0811(D1) bajo el protocolo MRC-Holland, posteriormente se comparó con controles sanos y la base de datos.

**Resultados.** Se analizó un total de 25 pacientes con diagnóstico clínico de hipoacusia neurosensorial no sindrómica y probable herencia recesiva ligada al X. Dentro de la salsa P163-GJB-WFS1-L0T0811(D1) empleada, se analizaron los genes *GJB3*, *WFS1*, *GJB2*, *GJB6*, *LATS2*, y *POU3F4*. Por medio de MLPA se detectó delección del gen *POU3F4*, en 2 de los 25 pacientes estudiados (Figura 1). El análisis de las madres detectó en una de ellas el estado de portadora.



**Figura 1.** Análisis molecular de un paciente con hipoacusia neurosensorial no sindrómica mediante MLPA. En la región de X se observa decremento del gen *POU3F4* analizado, interpretándose como delección del mismo.

**Conclusión.** Se identificó la delección del gen *POU3F4* en 2 pacientes con hipoacusia neurosensorial no sindrómica ligada al X, correlacionándose con lo ya reportado en la literatura.

### Bibliografía.

- Hilgert N, Smith RJH, Van Camp G. Forty-six genes causing nonsyndromic hearing impairment: which ones should be analyzed in DNA diagnostics?. *Mutat Res.* 2009; 681(2-3): 189-196.
- Bademci G, Lasisi AO, Yariz AO, Montenegro P, Menendez I, et al. Novel Domain-specific *POU3F4* mutations are associated with X-linked deafness: examples from different populations. *BMC Med Genet.* 2015;16: 9.
- Schraders M, Haas SA, Weegerink NJD, Oostrik J, Hu H, Hoefsloot LH, et al. Next-Generation Sequencing Identifies Mutations of *SMPX*, which Encodes the Small Muscle Protein, X-Linked, as a Cause of Progressive Hearing Impairment. *Am J Hum Genet.* 2011 May 13; 88(5): 628-634.
- Rost S, Bach E, Neuner C, Nanda I, Dysek S, Bittner RE. Novel form of X-linked nonsyndromic hearing loss with cochlear malformation caused by a mutation in the type IV collagen gene *COL4A6*. *Eur J Hum Genet.* 2014 Feb; 22(2): 208-215.

## MEDIANTE LA TÉCNICA DE MLPA Y SECUENCIACIÓN SANGER EN PACIENTES CON HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Murillo Vilches, Mauricio René (1), Linares Chávez Etzalli Pamela (1), Queipo García Gloria Eugenia (1). 1. Unidad de Genética Médica, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Correo: [mauri\\_murillo@hotmail.com](mailto:mauri_murillo@hotmail.com), [gqueipo99@icloud.com](mailto:gqueipo99@icloud.com).

*Palabras clave. Hiperplasia suprarrenal congénita, Amplificación Múltiple de Sondas Ligadas (MLPA), Secuenciación Sanger.*

**Introducción.** La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es uno de los trastornos metabólicos hereditarios más comunes y se asocia con una morbilidad y mortalidad significativa. Es un grupo de trastornos con herencia autosómica recesiva causados por mutaciones en los genes que codifican para las enzimas responsables de la esteroidogénesis. La forma clásica de la HSC por deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa se caracteriza por disminución en la secreción de cortisol y aldosterona, y un aumento en la secreción de andrógenos (1). Se divide en: perdedora de sal y virilizante simple. Aproximadamente el 70-75% de los casos de HSC por déficit de 21-hidroxilasa, se deben a microconversiones de las mutaciones de *CYP21A1P* a *CYP21A2*. El 20 % de los casos son secundarios a un entrecruzamiento desigual durante la meiosis, lo cual genera deleciones de 30kb, que abarcan el extremo 3' del pseudogen *CYP21A1P*, la totalidad del gen del complemento *C4B* adyacente y el extremo 5' del gen *CYP21A2*, lo que origina quimeras no funcionales de *CYP21A1P/CYP21A2* y *TNXA/TNXB*. El 1-2% restante son mutaciones de novo (2,3). Este estudio pretende caracterizar las mutaciones más frecuentes del gen *CYP21A2* en pacientes de la Unidad de Genética Médica del Hospital General de México, mediante Amplificación Múltiple de Sondas Ligadas (MLPA) y Secuenciación Sanger (SS).

**Material.** Se utilizó un kit comercial para la extracción de ADN, de la marca Qiagen.

**Métodos.** Se utilizó la SALSALSA MLPA probemix P050-B3 CAH. También se realizó la SS mediante la técnica convencional.

**Resultados.** Se analizaron 43 muestras de pacientes con diagnóstico clínico de HSC, 16% con la forma clásica y 84% con formas no clásicas. Cuatro de los 43 pacientes fueron positivos para mutaciones por MLPA, todos con el fenotipo clásico. De los casos negativos los resultados obtenidos mostraron mutaciones puntuales homocigotas en siete individuos, (16.27%) y 26 polimorfismos previamente reportados del gen *CYP21A2*, (60.24%), en el resto de los casos no se observó ningún cambio.

**Conclusiones.** La técnica de MLPA es de gran utilidad en el abordaje de las formas clásicas de HSC, la SS es de gran utilidad en las formas no clásicas. Se requieren estudios para valorar la función de los polimorfismos en la fisiopatología de la HSC.

**Agradecimientos.** Al personal médico y del laboratorio de Biología Molecular del Hospital General de México.

### **Bibliografía.**

1. Forest M.G. Recent advances in the diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Human Reproduction Update. 2004; 10 (6): 469–485.
2. Latorre S. et al. Hiperplasia adrenal congénita por déficit de 21 hidroxilasa: un reto diagnóstico y terapéutico. *repert med cir.* 2016; 25(2):79–88.
3. Choi J. et al. Recent advances in biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 21:1-6.

# FRECUENCIA DE DELECCIONES COMPLETAS DEL GEN *NF1* DETECTADAS MEDIANTE EL ESTUDIO DE AMPLIFICACIÓN POR LIGACIÓN MÚLTIPLE DEPENDIENTE DE SONDA EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 DE LA CLÍNICA DE GENODERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO.

Etzalli Pamela Linares Chávez (1,2), Sergio A. Cuevas Covarrubias (1,2), María del Refugio Rivera Vega (1,2), Juan Manuel Valdés Miranda (1,2), Jorge Rafael Cazarin Barrientos (2), Luz María González Huerta (1,2), 1) Servicio de Genética, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, 2) Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F.  
pamela.linaresch@gmail.com

*Palabras clave:* Neurofibromatosis tipo 1, gen *NF1*, MLPA.

**Introducción.** La Neurofibromatosis tipo 1 es un padecimiento neurocutáneo con herencia autosómica dominante. Tiene una incidencia de 1 en 3500 nacidos vivos. Se debe a mutaciones en el gen *NF1* (locus 17q11.2), el cual codifica para la neurofibromina 1, proteína citoplasmática expresada principalmente en neuronas, células de Schwann y leucocitos; la cual participa en el control de la proliferación y crecimiento celular.

Las mutaciones reportadas son mutaciones puntuales, deleciones y rearrreglos cromosómicos. 4-5% de los pacientes presentan deleciones completas del gen *NF1*, los cuales desarrollan un fenotipo más severo. Existen 3 tipos de deleciones que abarcan todo el gen *NF1*, así como otros genes cercanos a éste. La tipo 1 (1.4 Mb) es la más frecuente y está asociada con la pérdida de 14 genes; la tipo 2 (1.2 Mb) asociada con la pérdida de 13 genes y la tipo 3 (1.0 Mb) es la menos frecuente y está asociada con la pérdida de 9 genes.

**Objetivo.** Establecer la frecuencia de deleciones completas del gen *NF1* detectadas mediante el estudio de MLPA en pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 de la clínica de Genodermatología del Hospital General de México.

**Materiales y Métodos.** Se analizaron muestras de pacientes con diagnóstico clínico de Neurofibromatosis tipo 1, seleccionados en base a criterios clínicos, mediante un muestreo por conveniencia. Se realizó extracción de DNA de linfocitos. Las muestras fueron analizadas mediante la técnica de Amplificación por ligación múltiple dependiente de sonda. Se utilizó la SALSAL MLPA probemix P122-C2 *NF1* AREA MRC Holland®, contiene 25 sondas para 17 genes localizados en el locus 17q11.2, sondas para 5 exones diferentes de *NF1* y 9 sondas de referencia.

**Resultados.** Se analizaron un total de 32 muestras de las cuales 3 (9%) tuvieron resultado positivo mediante esta técnica (Tabla. 1).

**Tabla 1. Características de los pacientes con resultado positivo mediante la técnica de MLPA.**

PACIENTE	EDAD	SEXO	DELECCION	DATOS CLINICOS
1	37	M	DELECCION EN 17q <i>NF1</i> , <i>CRLF3-3</i> , <i>ATAD5,2-3</i> , <i>RNF35,UTP614</i>	Manchas café con leche, nódulos de Lish, neurofibromas cutáneos subcutáneos de forma generalizada, efélides, trastornos psiquiátricos (automutilación).
2	21	M	DELECCION EN 17q <i>SUZ12P-1</i>	Manchas café con leche, efélides axilares, neurofibromas de 5cm en región lumbosacra, glúteo izq. y región iliaca izq., cifoscoliosis.
3	26	M	DELECCION EN 17q <i>TRAF4-4</i>	Macrocefalia, manchas café con leche, asimetría de tórax, neurofibromas subcutáneos en tórax, antecedente de cáncer Testicular.

**Conclusión.** De las 3 muestras con resultado positivo, solo 1 reportó deleción completa del gen *NF1*, debido a esto concluimos que la frecuencia de deleciones completas del gen *NF1* en los pacientes con Neurofibromatosis tipo 1 de la clínica de Genodermatología fue del 3%, similar a lo reportado en la literatura. Los pacientes en los que se reportó deleción de *SUZ12P* y *TRAF4-4*, será necesario confirmar con otra técnica dichas alteraciones.

**Agradecimientos.** Al personal médico del Servicio de Genética Médica del Hospital General de México.

**Bibliografía.** 1)Jett J, Friedman JM. Clinical and genetics aspects of neurofibromatosis. *Genetics in Medicine*. 2010, 12, 1-11 2)Steinmann K, et al. Type 2 *NF1* Deletions Are Highly Unusual by Virtue of the Absence of Nonallelic Homologous Recombination Hotspots and an Apparent Preference for Female Mitotic Recombination. *Am. J. Hum. Genet.* 2007;81:1201-1220. 3) De Luca, et al. Deletions of *NF1* gene and exons detected by multiplex ligation-dependent probe amplification. *J Med Genet.* 2007; 44:800-808. 4) Tadini G, et al. Is it time to change the *NF1* diagnostic criteria?. *European Journal of Internal Medicine.* (2014) 506-510.



## UNA NUEVA VARIANTE EN *DMD* CAUSANTE DE DISTROFINOPATÍA DETECTADA POR SECUENCIACIÓN DE SIGUIENTE GENERACIÓN

Flores-Lagunes LL<sup>1</sup>, Navarrete-Martínez J I<sup>2</sup>, Mata M<sup>1</sup>, Cervantes-Díaz D<sup>2</sup>, Carrillo-Sánchez K<sup>1</sup>, Molina-Garay C<sup>1</sup>, Hernández- M<sup>2</sup>, Aláez C<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Medicina Traduccional. Instituto Nacional De Medicina Genómica, México DF.

[calaez@inmegen.gob.mx](mailto:calaez@inmegen.gob.mx)

2. Departamento de Genética. Hospital Central Sur de Alta Especialidad. Pemex

*Palabras claves: Distrofia Muscular, secuenciación masiva, diagnóstico genómico.*

**Introducción.** Las distrofinopatías son alteraciones musculares causadas por mutaciones en el gen *DMD*. La distrofia muscular de Duchenne tiene una incidencia de 1 en 3,600 a 6,000 varones nacidos vivo. Se caracterizan por debilidad muscular, pérdida de la deambulación, deterioro multisistémico e incremento de CPK entre otras alteraciones. El espectro mutacional es variable, en el 60 a 70% de los casos se han descrito deleciones de uno o más exones del gen, en un 5–10% duplicaciones y de un 25–30% mutaciones puntuales detectables mediante secuenciación (1).

En este trabajo nos propusimos identificar la mutación causal en un paciente con diagnóstico presuntivo de Distrofia Muscular de Duchenne.

**Material** El ADN se extrajo de sangre periférica, previo consentimiento informado. Para el análisis por amplificación dependiente de multiligación de sondas (MLPA) se emplearon las sondas P034 y P035 que abarcan todos los exones de *DMD* (MRC Holland)(2). La secuenciación masiva se efectuó empleando un panel comercial de más de 500 genes relacionados con padecimientos hereditarios (Illumina).

**Métodos.** AJPB, masculino, inició a los 7 años, con dificultad para subir escaleras, signo de Gowers positivo, hipertrofia de gemelos, CPK de 9,614 UL, TGO 190, TGP 248 y fracción MB de CPK 204 UL. Impresión diagnóstica Distrofia muscular de Duchenne. Diagnóstico molecular: se investigó la existencia deleciones o duplicaciones en todos los exones de *DMD* mediante MLPA, de acuerdo al protocolo establecido por el fabricante. Se realizó la preparación de librerías conteniendo los exones y regiones de empalme de los genes incluidos en el panel, por el método de captura. La secuenciación se efectuó en el equipo MiSeq. Para el análisis bioinformático se emplearon los programas: Trimmomatic, BWA-mem y GATK. Para la anotación de

las variantes se emplearon los programas Mutation Taster, Sift, Polyphen, así como bases de datos poblacionales y bases de datos gen específicas.

**Resultados.** No se identificaron alteraciones que implicaran pérdida o ganancia de material genético en ninguno de los exones del gen *DMD*. La secuenciación permitió identificar la variante **NM\_004006.2:c.589dupG** que origina un corrimiento del marco de lectura del gen dando lugar a un codón de terminación prematuro en la proteína **NP\_003997.1:p.Glu197GlyfsTer20**. De acuerdo a la búsqueda realizada en la literatura internacional y en las bases de datos: LOVD (Leiden Open Variation Database), HGMD (The Human Genome Mutation Database), e-Dystrophin (cureduchenne.org) y UMD-DMD France Database.(agosto 2016), esta variante no ha sido identificada previamente.

**Conclusiones.** La identificación de una variante patogénica en el gen *DMD* confirma el diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne. La variante identificada es nueva y contribuye a ampliar el espectro de mutaciones asociadas a este padecimiento, demostrando la importancia de contar con metodologías moleculares complementarias como MLPA y secuenciación de siguiente generación, que permitan la identificación de la alteración en enfermedades con heterogeneidad alélica como la DMD (3).

### Bibliografía

1. Nallamilli BR1, et al. Molecular diagnosis of Duchenne muscular dystrophy. 2014. *Curr Protoc Hum Genet* 83:25-29.
2. Lai K, et al. Detecting exon deletions and duplications of the DMD gene using Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA). 2006. *Clin Biochem* 39: 367-372.
3. Ben IA, Hamzi K, Bellayou H, et al. Evolution of Molecular Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy. 2013. *J Mol Neurosci*.50:314–316.



## ANÁLISIS DEL GRUPO DE GENES GLOBÍNICOS ALFA POR MLPA EN PACIENTES MEXICANOS CON MICROCITOSIS E HIPOCROMÍA

Víctor Manuel Rentería-López<sup>1,2</sup>, Francisco Javier Perea-Díaz<sup>2,3</sup>, Lourdes del Carmen Rizo de la Torre<sup>2,3</sup> y Bertha Ibarra Cortés<sup>2,3</sup>.

<sup>1</sup>Licenciatura en Biología, Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad de Guadalajara.

<sup>2</sup>División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO, IMSS.

<sup>3</sup>Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. [victor-rl1@hotmail.com](mailto:victor-rl1@hotmail.com), [javier.perea\\_diaz@yahoo.com](mailto:javier.perea_diaz@yahoo.com).

*Palabras clave: Talasemia alfa, MLPA, Hemoglobinopatías.*

**Introducción.** La talasemia alfa (Tal- $\alpha$ ) es una de las enfermedades monogénicas más comunes en el mundo, se caracteriza por producir microcitosis e hipocromía con HbA<sub>2</sub> normal o reducida y es principalmente causada por mutaciones en el grupo de genes globínicos  $\alpha$  (glob- $\alpha$ ). Las mutaciones causantes de Tal- $\alpha$  más comunes son las deleciones de los genes *HBA2* y *HBA1* (1).

Aunque la identificación de las deleciones más frecuentes por Gap-PCR es rápida y costeable, los casos negativos requieren investigación con técnicas adicionales (2). La amplificación múltiple de sondas dependiente de ligación (MLPA) permite identificar deleciones y amplificaciones en regiones amplias del genoma (1).

El objetivo de este trabajo fue analizar el grupo de genes glob- $\alpha$  por MLPA en pacientes mexicanos con microcitosis e hipocromía con resultados negativos para la identificación de alelos frecuentes causantes de Tal- $\alpha$ .

**Material.** Se estudió el ADN de 10 individuos mexicanos con VCM  $\leq 70$  fL, HCM  $\leq 27$  pg y HbA<sub>2</sub>  $\leq 3.5$  % que fueron negativos para la identificación de mutaciones frecuentes causantes de Tal- $\alpha$  por PCR.

**Métodos.** Se utilizó el kit P140 HBA (MRC-Holland, Países Bajos) siguiendo las indicaciones del fabricante. Los fragmentos amplificados fueron estudiados en un secuenciador ABI Prism 310 (Applied Biosystems, Estados Unidos) y los resultados fueron analizados con el programa Coffalyser.Net.

**Resultados.** En dos pacientes se identificaron deleciones nuevas causantes de Tal- $\alpha$ :

1) La deleción --<sup>Mex3</sup> (de la sonda HBZ-1 hasta la sonda HBQ1-3) elimina todos los genes glob- $\alpha$  (*HBZ*, *HBM*, *HBA2*, *HBA1* y *HBQ1*), ocasionando un alelo  $\alpha^0$ . Se secuenciaron sus sitios de ruptura de los extremos 5' y 3', con lo que se determinó que la deleción se originó por un proceso de recombinación no-homóloga entre secuencias Alu y que tiene una longitud de 31.1 Kb. Esta deleción es

287 pb mayor a la deleción --<sup>FIL</sup> y aproximadamente 1.8 Kb menor que la deleción --<sup>THAI</sup>, las cuales también eliminan el grupo de genes glob- $\alpha$  sin afectar otros genes. 2) La deleción ( $\alpha\alpha$ )<sup>Mex4</sup> elimina de 66.5 Kb a 143.6 Kb (desde la sonda POLR3K-3 a la sonda HS40), elimina los genes *POLR3K*, *SNRNP25*, *RHBDF1*, *MPH* y *NPRL3*. Ya que la expresión de los genes glob- $\alpha$  se encuentra principalmente controlada por el sitio hipersensible a ADNasa I (HS) HS-40, ubicado dentro del gen *NPRL3*, esta deleción ocasiona un alelo  $\alpha^0$ . Hasta el momento se han identificado al menos 23 deleciones de HS-40 que no eliminan los genes  $\alpha$  (1,4). Una deleción de las mismas sondas fue observada en un paciente italiano (4). Dicho patrón de sondas delecionadas también es compatible con la deleción ( $\alpha\alpha$ )<sup>Ti</sup> (5).

En ocho de los pacientes estudiados no se identificaron mutaciones patogénicas, por lo que son sujetos a secuenciación de los genes glob- $\alpha$ , así como secuenciación y MLPA de los genes globínicos  $\beta$ .

**Conclusiones.** Se identificaron dos deleciones nuevas causantes de Tal- $\alpha$  en pacientes mexicanos, la deleción --<sup>Mex3</sup> que elimina todos los genes globínicos  $\alpha$  y la deleción ( $\alpha\alpha$ )<sup>Mex4</sup> que elimina la región reguladora de los genes glob- $\alpha$ , HS-40.

**Agradecimientos.** Al Q.F.B. José Luis Zaragoza Beltrán por su apoyo técnico.

### Bibliografía.

- Harteveld CL y Higgs DR. 2010. Orphanet J Rare Dis 5:13.
- Patrinou GP, Kollia P y Papadakis N. 2005. Hum Mutat 26(5): 399-412.
- Eng B, Patterson M, Borys S, Chui DHK y Wayne JS. 2000. Am J Hematol 63:54-56.
- Colosimo A, Gatta V, Guida V, Leodori E, Foglietta E, *et al.* 2011. Blood Cells Mol Dis 46:139-144.
- Wilkie AOM, Lamb J, Harris PC, Finney RD y Higgs DR. 1990. Nature 346:868-871.

## UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN *NOD2* REVELADO POR WES TIENE BUENA RESPUESTA AL INFLIXIMAB EN UNA FAMILIA MEXICANA CON SÍNDROME DE BLAU

Jaime Toral López<sup>1</sup>, Luz María González Huerta<sup>2</sup> Sergio A Cuevas Covarrubias<sup>2</sup>. 1Departamento de Genética Medica, Centro Medico Ecatepec, ISSEMYM, Edo Mex. 2Genetica Medica, Hospital General de México. D.F. jaimetoral1@yahoo.com.mx

**Palabras clave:** *Síndrome de Blau, NOD2, secuenciación del exoma total, infliximab*

**Introducción:** El síndrome de Blau (BS; MIM 186580) y la sarcoidosis de inicio temprano (EOS; MIM 609464) son enfermedades granulomatosas sistémicas, causadas por mutaciones heterocigotas en el gen *NOD2/CARD15*. El gen *NOD2* juega un rol en la activación del NF-kappa-B nuclear, asociado con el sistema de inmunidad innata y la consecuente formación de granulomas no gaseosos (1). BS tiene un patrón autosómico dominante, mientras, EOS es esporádico y aparece en jóvenes. Ambos se caracterizan por artritis granulomatosa, uveítis/iritis y rash cutáneo (2). 27 mutaciones en el gen *NOD2/CARD15* ha sido asociados con BS/EOS (3).

Objetivo: Describir una familia mexicana con síndrome de Blau y una nueva mutación del gen *NOD2*.

Dar a conocer la importancia del análisis mediante WES para un diagnóstico y tratamiento rápido-adeecuado en una enfermedad genética con heterogeneidad clínica

**Material y métodos:** Se estudio una familia Mexicana con BS. Un análisis WES fue realizado primero en el probando, posteriormente, el análisis de secuenciación dirigida se utilizó en el ADN (Fig. 1A) de los miembros de la familia y otros 100 controles normales. Además, análisis con SHIF, POLYPHEN, GERP y modelamiento 3D se llevó acabo.

**Resultados:** Detectamos una nueva mutación c.1808 A>G dentro del exón 4 (p.H603R) del gen *NOD2* en los miembros afectados de la familia, no presente en los sujetos sanos y 100 controles normales, junto al análisis SHIF, POLYPHEN, GERP y modelamiento 3D se descartó un polimorfismo. El diagnóstico rápido mediante WES, permitió un tratamiento rápido y adecuado con infliximab, evitando las complicaciones en estos pacientes con BS.

**Conclusión.** Una familia Mexicana con BS, mostró una nueva mutación en *NOD2*, mediante el análisis WES, esto enriquece el espectro mutacional en pacientes con BS. Este estudio ejemplifica la utilidad del análisis WES para un diagnóstico y tratamiento rápido-adeecuado con infliximab, evitando las complicaciones en estos pacientes con BS.

**Agradecimientos.** A la familia por la colaboración en el estudio. Al apoyo DGAPA/PAPIIT/UNAM, proyecto IN204114-2.

### **Bibliografía**

- 1.- Okafuji I, Nishikomori R, Kanazawa N, *et al.* Role of the *NOD2* genotype in the clinical phenotype of Blau syndrome and early-onset sarcoidosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(1):242-250.
- 2.- Rosé CD, Pans S, Casteels I, *et al.* Blau syndrome: cross-sectional data from a multicentre study of clinical, radiological and functional outcomes. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(6):1008-1016.
- 3.- Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, *et al.* *CARD15* mutations in blau syndrome. *Nat Geet* 2001; 29(1):19-20.

## DETERMINACIÓN DE POLIMORFISMOS EN LAS METALOPROTEINASAS IMPLICADAS EN LA VULNERABILIDAD DE LA PLACA DE ATEROMA DE LOS SÍNDROMES ISQUÉMICOS CORONARIOS EN EL ESTADO DE CHIAPAS.

Eleazar Serrano Guzmán<sup>1,2</sup>, Luis Miguel Canseco Ávila<sup>1,2</sup>, Sergio Domínguez Arrevillaga<sup>1,2</sup>, Sergio Contreras López<sup>2</sup>, Rodrigo Pereyra Arzate<sup>2</sup>, Iliana C. Quezada Cruz<sup>1</sup>, Omar Gómez Cruz<sup>2</sup>, Javier Aguilar Fuentes<sup>3</sup>, Gisel Aracely Magaña Pinto<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>FCQ UNACH, <sup>2</sup>Hospital Regional de Alta Especialidad “Ciudad Salud”, <sup>3</sup>Centro Mesoamericano de Salud Pública y Desastres (CEMESAD).

[qfb\\_lacho@hotmail.com](mailto:qfb_lacho@hotmail.com)

*Palabras Claves: SICA, Marcador de Riesgo, Polimorfismo, Metaloproteinasas.*

**Introducción:** La aterosclerosis está involucrada en el desarrollo de los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos (SICA), una de las principales enfermedades de morbilidad y mortalidad en México y en el mundo. Recientes investigaciones han demostrado que la inflamación juega un papel importante en el desarrollo de la aterosclerosis. Las metaloproteinasas (MMPs) constituyen una familia de enzimas proteolíticas las cuales desempeñan una función importante en la remodelación tisular normal degradando componentes de la matriz extracelular (MEC). En el desarrollo de la aterosclerosis, la familia de genes de las MMP's y sus inhibidores tisulares endógenos regulan la acumulación y en consecuencia el crecimiento o no de la placa aterosclerótica. Por lo cual en este trabajo se determinó la asociación de los polimorfismos de las MMP's (MMP1: rs1799750, MMP7: rs11568818, MMP9: rs17576, MMP12: rs2276109) como marcadores de riesgo a SICA<sup>1,2,3</sup>.

**Material:** Tubos con anticoagulante EDTA, tubos eppendorf, agujas vacutainer, Sondas TaqMan y kit para extracción de DNA.

**Metodología:** Se realizó extracción de ADN mediante el empleo del Kit comercial QIAmp DNA Mini Kit de la marca QIAGEN, posteriormente el ADN se cuantificó en el eppendorfbio-Biophotometer y la genotipificación de los SNP del gen de MMP's, se realizaron mediante la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa cuantitativa (qPCR) en su modalidad de discriminación alélica por medio de sondas TaqMan.

**Resultados:** Se analizaron un total de 114 pacientes con SCA y 138 controles; los cuales pertenecieron a 9 de las 15 regiones socioeconómicas del Estado de Chiapas. Se

obtuvieron las frecuencias alélicas y genotípicas de los SNPs, no encontrando diferencias significativas. Mientras que en el modelo codominante si se observó diferencia significativa, se realizó análisis de haplotipos encontrando que dos de ellos incrementan considerablemente el riesgo de presentar un SICA.

**Conclusiones:** Los polimorfismos analizados no mostraron asociación estadísticamente significativa con SICA, sin embargo las variables como el sexo, edad, antecedente de infarto, tabaquismo, alcoholismo, DM 2, hipertensión, dislipidemia y sedentarismo, sí mostraron asociación estadísticamente significativa. Este es el primer estudio en el cual se reporta la frecuencia alélica y genotípica en la población mexicana. Mientras que los haplotipos GGGG y GGGAG en nuestra población aumentan considerablemente el riesgo a padecer un SICA.

**Agradecimientos:** Este proyecto fue financiado por Centro Regional de Alta Especialidad (CRAE).

### Bibliografías:

1. Chandler S, Cossins J, Lury J, Wells G. 1996. Macrophage metalloelastase degrades matrix and myelin proteins and processes a tumour necrosis factor-alpha fusion protein. *Biochem Biophys Res Commun.* 228:421-9.
2. Hai-di Wu, Xiao Bai, et al. 2013. Association of genetic polymorphisms in matrix metalloproteinase-9 and coronary artery disease in the Chinese Han population: a case-control study. *Genetic testing and molecular biomarkers* vol. 17, num. 9.
3. Libby, P. & Theroux, P. Pathophysiology. 2005. of coronary artery disease *Circulation.*; 111: 3481-3488.

# UTILIDAD DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA PARA EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR CONFIRMATORIO DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO

Aláez C<sup>1</sup>, Cervantes-D D<sup>2</sup>, Vela-Amieva M<sup>3</sup>, Navarrete-M J<sup>2</sup>, Carrillo-S K<sup>1</sup>, Fernández C<sup>3</sup>, Flores-L L<sup>1</sup>, Mata M<sup>1</sup>, Molina-G C<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Medicina Traduccional. Instituto Nacional De Medicina Genómica, México DF.

[calaez@inmegen.gob.mx](mailto:calaez@inmegen.gob.mx)

2. Departamento de Genética. Hospital Central Sur de Alta Especialidad. Pemex.

3. Laboratorio de Errores Innatos del metabolismo y Tamiz Neonatal. Instituto Nacional de Pediatría

*Palabras claves: tamiz neonatal, secuenciación masiva, diagnóstico genómico.*

## Introducción.

Los errores innatos del metabolismo son un grupo heterogéneo de padecimientos en los que ocurre el bloqueo de una vía metabólica debido a un defecto genético. Generalmente estos padecimientos son detectados mediante técnicas bioquímicas de tamizaje. El diagnóstico molecular confirmatorio se ha realizado tradicionalmente por secuenciación de Sanger. Actualmente la secuenciación de nueva generación permite el estudio de múltiples genes simultáneamente a un bajo costo (1).

El objetivo de este trabajo fue identificar la alteración molecular, en un grupo de pacientes con sospecha diagnóstica de este tipo de padecimientos, aplicando la tecnología de secuenciación masiva.

**Material.** El DNA se extrajo a partir de sangre periférica, previo consentimiento informado. La secuenciación masiva se efectuó empleando un panel de genes que abarca los exones y regiones de empalme, de más de 4000 genes relacionados con padecimientos hereditarios.

**Métodos.** Se estudiaron 6 pacientes con sospecha diagnóstica de error innato del metabolismo: 2 casos con posible citrulinemia, 1 con posible enfermedad de jarabe de maple, 1 con posible acidemia isovalérica, otro con posible acidemia propiónica y un paciente con posible deficiencia de adenosil transferasa de metionina. El DNA se obtuvo a partir de sangre periférica. Se prepararon librerías para secuenciación masiva por el método de captura de acuerdo al protocolo establecido por el fabricante. La secuenciación se efectuó en el equipo MiSeq (Illumina). Para el análisis bioinformático se emplearon los programas: Trimmomatic, BWA-mem y GATK y para la anotación de las variantes se emplearon Mutation Taster, Sift, Polyphen, así como bases de datos poblacionales y bases de datos gen específicas.

## Resultados.

**Tabla 1. Variantes patogénicas identificadas para cada caso.**

	Gen	Variante	Consecuencia
A. propiónica	<i>PCCB</i>	c.1278_1288del GGGCATCATCCins TAGGGCATCA	p.Gly427ArgfsTer36
		c.1369G>A	p.Gly457Ser
E. Orina Jarabe de Maple	<i>BCKDHA</i>	c.1267C>T (Hom)	#p.Gln423Ter
Citrulinemia	<i>ASS1</i>	c.256C>T	p.Arg86Cys
		c.836G>A	p.Arg279Gln
Citrulinemia	<i>ASS1</i>	c.256C>T (Hom)	p.Arg86Cys
A. isovalérica	<i>IVD</i>	c.500T>C (Hom)	p.Met167Thr
Def. de MAT	<i>MAT1A</i>	c.241C>T	#p.Arg81Trp
		c.155C>T	#p.Ala52Val

# Variantes no reportadas anteriormente en ClinVar o en The Human Mutation Database o en LOVD - Leiden Open Variation Database o en la literatura

**Conclusiones.** La secuenciación masiva permitió la identificación simultánea del defecto molecular en los 6 pacientes, confirmando la sospecha diagnóstica en todos ellos y permitiendo refinar el diagnóstico en algunos casos. Tres de las 9 variantes patogénicas identificadas son nuevas. La identificación y caracterización de los defectos moleculares contribuye a establecer el perfil mutacional existente en la población mexicana. Este conocimiento permitirá en un futuro establecer metodologías que identifiquen las mutaciones más frecuentes a un bajo costo, en apoyo a los programas de tamiz (2).

## Bibliografía

- 1.Park KJ, et al. Population-Based Genomic Study of Inherited Metabolic Diseases Detected Through Newborn Screening. 2016. Ann Lab Med. 36:561-72.
- 2.Landau YE, Lichter-Konecki U, Levy HL. Genomics in newborn screening. 2014. J Pediatr. 164:14-9.

# ESTUDIOS GENÓMICOS Y ENFERMEDADES COMPLEJAS

Jueves 10 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. Silvia Jiménez Morales Dr. Lautaro Plaza Benhumea	EG-1, EG-2, EG-3, EG-4

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
EG-1	79-Jue	<b>Arenas Sordo Maria de la Luz</b> , Casas Avila Leonora, Valdés Flores Margarita, Cordero Olmos Gabriela, Urquijo Torres Cecilia Elena, Franco Cendejas Rafael, Colín Castro Claudia	AUSENCIA DE ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS (rs1107946, rs2586498, rs2141279 y rs1800012) DE <i>Col1A1</i> Y LA OTOSCLEROSIS EN PACIENTES DEL INR
EG-2	81-Jue	<b>Rogel Ayala Diana Gabriela</b> , Monroy Muñoz Irma Eloisa, Grether González Patricia, Martínez Juárez Alejandro, Buendía Hernández Alfonso, Lazalde Medina Brissia	BÚSQUEDA DE VARIANTES GENÉTICAS EN EL GEN <i>TFAP2B</i> RELACIONADAS CON EL DESARROLLO DE PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO EN CASOS FAMILIARES
EG-3	83-Jue	<b>Perea Cabrera Maryangel</b> , Yañez Blanco Arturo López, Granados Riverón Javier T, Contreras Ramos Alejandra, Zenteno Ruiz Juan Carlos, Segura Stanford Begonia, Erdmenger Orellana Julio, Balderrabano Saucedo Norma A, Sánchez Urbina Rocío	IDENTIFICACIÓN DE UNA REGIÓN CANDIDATA PARA CONEXIÓN ANÓMALA TOTAL DE VENAS PULMONARES VARIEDAD MENDELIANA, MEDIANTE MAPEO DE AUTOCIGOSIDAD
EG-4	85-Jue	<b>Reyes Rosales Mariana</b> , Ortiz-Ramírez Grecia Yael, Cortés-González Vianney, Villanueva-Mendoza Cristina	COROIDEREMIA VS RETINOSIS PIGMENTARIA LIGADA A X. RELEVANCIA PARA EL ASESORAMIENTO GENÉTICO.

## AUSENCIA DE ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS (rs1107946, rs2586498, rs2141279 y rs1800012) DE *COL1A1* Y LA OTOSCLEROSIS EN PACIENTES DEL INR

María de la Luz Arenas-Sordo, Leonora Casas-Ávila, Margarita Valdés-Flores, Gabriela Cordero-Olmos, Cecilia Elena Urquijo-Torres, Rafael Franco-Cendejas, Claudia Colín-Castro.

[mlarenassordo@hotmail.com](mailto:mlarenassordo@hotmail.com)

Palabras claves: *Otosclerosis*, *COL1A1*, *polimorfismos*,

### Introducción.

La Otosclerosis es una enfermedad que afecta a la cápsula ótica, causada por cambios que se presentan en el metabolismo óseo. Es una de las causas más comunes de pérdida auditiva de tipo conductivo en los adultos y tiende a ser progresiva. Es la causa del 5 al 9 % de los casos de pérdida auditiva y 18 a 22% de las de tipo conductivo. Desde el punto de vista genético es considerada usualmente secundaria a herencia multifactorial. *COL1A1* fue el primer gen asociado a la otosclerosis. Este gen comparte hallazgos clínicos e histopatológicos entre la otosclerosis y la osteogénesis imperfecta. Algunos estudios han demostrado que hay asociación entre algunos polimorfismos y la otosclerosis.

Objetivo: El propósito del presente estudio fue determinar si existe asociación entre la otosclerosis y los polimorfismos rs1107946, rs2586498, rs2141279 and rs1800012 de *COL1A1* en pacientes del INR

### Material.

Se llevó a cabo estudio de casos y controles, con 90 casos y 135 controles. Tanto a casos como a controles se les realizó historia clínica completa, estudios audiológicos: Otoscopia, audiometría, timpanometría y reflejo estapedial y firmaron su consentimiento para participar.

### Método.

El estudio molecular se realizó con RT-PCR: Se tomó muestra de sangre periférica de cada participante para la extracción de DNA usando el Kit de extracción Puregene (Qiagen, Minneapolis, MN, USA). Los SNPs rs2586498 (A/G), rs1107946 (G/T), rs2141279 (C/T), rs1800012 (G/T) del gen *COL1A1* fueron analizados. La genotipificación fue realizada a través del RT-PCR utilizando sondas TaqMan específicas siguiendo las condiciones recomendadas por el productor (Applied Biosystems, Foster city, CA, USA). Las muestras se corrieron en placas de 48 pozos en el

Sistema StepOne™ Real Time PCR (Applied Biosystems). Las condiciones de los ciclos incluyeron una denaturalización inicial a 95°C por 10 min, seguida de 40 ciclos a 92°C por 15 segundos y a 60°C por 1 min. (992/1178)

### Resultados.

De los 90 pacientes, 70% fueron mujeres y 30% varones y en los controles 76% y 24% respectivamente. La edad promedio fue de  $47.63 \pm 9.8$  años. El 56% de los pacientes tiene antecedentes familiares de otosclerosis.

La enfermedad fue bilateral en 82 casos (91%) y unilateral en 8 (9%), siendo el lado izquierdo el más frecuentemente involucrado.

El comienzo de la enfermedad antes de los 40 años se presentó en el 85% de los casos y el tiempo promedio de evolución fue de  $14.12 \pm 9.7$  años. Ninguno de los 4 polimorfismos mostró asociación con la otosclerosis en nuestros pacientes.

### Conclusiones

No se encontró asociación de la otosclerosis con alguno de los polimorfismos estudiados. Esto puede deberse a varios factores, como población somos diferentes a otras poblaciones y /o la muestra no fue lo suficientemente grande para demostrarla.

### Bibliografía.

Cureoglu S, Schachem PA, Ferlito A, Rinaldo A, Tsuprun V, Paparella MM. Otosclerosis: etiopathogenesis and histopathology. *Am J Otolaryngol* 2006;27(5):334-340.  
Menger DJ, Tange RA. The aetiology of otosclerosis: a review of the literature. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2003; 28(2):112-20.  
Khalfallah A, Schrauwen I, Mnejja M et al. Association of *COL1A1* and *TGFB1* polymorphisms with otosclerosis in a Tunisian population. *Ann Hum Genet* 2011; 75(5):598-604. doi: 10.1111/j.1469-1809.2011.00665.x.  
Thys M, Van Camp G. Genetics of otosclerosis. *Otol Neurotol* 2009; 30:1021-1032.



## BÚSQUEDA DE VARIANTES GENÉTICAS EN EL GEN TFAP2B RELACIONADAS CON EL DESARROLLO DE PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO EN CASOS FAMILIARES

Diana Gabriela Rogel Ayala\*, Dra. Irma Eloisa Monroy Muñoz\*, Dra. Patricia Grether González\*, Dr. Alejandro Martínez Juárez\*, Dr. Alfonso Buendía Hernández<sup>†</sup>, Brissia Lazalde Medina<sup>1</sup>. Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinoza de los Reyes”\*, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”<sup>††</sup>, Unidad de Investigación Biomédica del IMSS, Durango.  
 rogel.dg.a@gmail.com, irmae4901@gmail.com  
 Palabras clave: PCA, mutación, TFAP2B.

**Introducción.** El Conducto Arterioso (CA) conecta la aorta y la arteria pulmonar en la circulación fetal. En general el CA cierra después del nacimiento. Si éste sigue presente a los 3 meses de edad se considera como Persistencia del Conducto Arterioso (PCA). (1)

Se ha encontrado estrecha relación entre mutaciones en el gen *TFAP2B* y el desarrollo de PCA mediante dos mecanismos patogénicos: haploinsuficiencia y efecto dominante negativo. (2) La PCA suele estar presente junto con alteraciones morfológicas faciales y en extremidades. Al conjunto de afecciones se le conoce como Síndrome de Char. (3). También se han reportado casos de PCA de forma no sindrómica. (1).

En el presente trabajo se realizó el escaneo de la región exónica y un intrón del gen *TFAP2B* en los miembros de una familia con diagnóstico de PCA no sindrómica.

**Material.** Extracción de DNA genómico: Reactivos para la técnica de expulsión salina (4). Secuenciación: Primers diseñados específicamente para cada región, para PCR punto final se utilizaron a 10pmol/μL y para secuenciación a 3.2pmol/μL. ExoSAP-IT® (USB Corporation). Kit BigDye® v3.1 Terminator Sequencing Cycle (Applied Biosystems). Kit Dye Ex 2.0 spin kit (Qiagen). Secuenciador ABI 3130 (Applied Biosystems).

**Métodos.** Se extrajo DNA genómico de muestras de sangre periférica. Utilizando primers específicos se amplificaron cada uno de los exones y la región intrónica 4-5. Los amplificados se purificaron con ExoSAP-IT. El producto de esta reacción se utilizó como templado para la reacción de secuenciación con BigDye® v3.1. Los productos se purificaron con el Kit Dye Ex 2.0 spin kit, fueron secados y se resuspendieron en formamida para su secuenciación. Las secuencias obtenidas se sometieron a análisis bioinformático.

**Resultados.** Se encontró una mutación en la posición 9796 del DNA genómico. Una transición de una timina por citosina: NG\_008438.1:g.9796C>T (Fig1).

Los miembros afectados de la familia estudiada son todos heterocigotos para esta mutación.

Tras el análisis bioinformático se encontró que la mutación produce una proteína trunca de 65 aminoácidos. La proteína silvestre posee 460aa. La mutación puntual genera el cambio del codón CAG que codifica para Glutamina (Gln, Q) al codón de

para UAG, en la posición número 66 de la secuencia de aminoácidos.

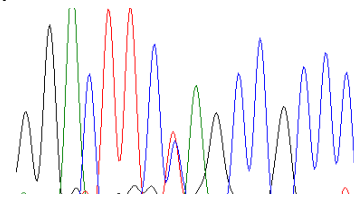


Fig. 1. Transición C>T. Paciente heterocigoto para la mutación.

**Conclusiones.** Dado que el análisis bioinformático arroja como resultado un producto de menor tamaño es muy probable que la proteína no sea funcional ya que carece del dominio de unión a DNA. Al comparar nuestros resultados con un caso similar reportado en 2014 se puede elucidar que el mecanismo de patogenicidad de esta mutación es de haploinsuficiencia. (1) Sin embargo, es necesario continuar con estudios de funcionalidad para descartar el efecto dominante negativo.

**Agradecimientos.** Agradecemos al Departamento de Genética y Genómica Humana del INPer y al Departamento de Cardiología Pediátrica del INCar por su apoyo para la realización de esta investigación.

### Bibliografía.

- Chen, Y., Benson, M., Bhattacharya, S., Hu, J., & Li, F., 2014. Characterization of transcription factor AP-2 beta mutations involved in familial isolated patent ductus arteriosus suggests haploinsufficiency. *JSR*. 188(2), 466–472.
- Bökenkamp, R., Deruiter, M., Van Munsteren, C., & Gittenberger-De Groot, A. Insights into the pathogenesis and genetic background of patency of the ductus arteriosus. 2010. *Neonatology*. 98(1), 6–17.
- Mani, A., Radhakrishnan, J., Farhi, A., Carew, K. S., Warnes, C. et al. Syndromic patent ductus arteriosus: evidence for haploinsufficient *TFAP2B* mutations and identification of a linked sleep disorder. 2005. *PNAS* 102(8), 2975–2979.
- Lahiri, D.K & Nurnberger, J.I., Jr. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. 1991. *Nucleic Acids Res*. 19(19) 5444.



## IDENTIFICACIÓN DE UNA REGIÓN CANDIDATA PARA CONEXIÓN ANÓMALA TOTAL DE VENAS PULMONARES VARIEDAD MENDELIANA, MEDIANTE MAPEO DE AUTOCIGOSIDAD

Maryangel Perea Cabrera <sup>(1)</sup>, Arturo López Yañez-Blanco <sup>(1)</sup>, Javier T. Granados Riverón <sup>(2)</sup>, Alejandra Contreras Ramos <sup>(1)</sup>, Juan Carlos Zenteno Ruiz <sup>(3)</sup>, Begonia Segura Stanford <sup>(4)</sup>, Julio Erdmenger Orellana <sup>(4)</sup>, Norma A. Balderrabano Saucedo <sup>(4)</sup>, Rocío Sánchez Urbina <sup>(1)</sup>  
[maryanmed@hotmail.com](mailto:maryanmed@hotmail.com), [rs\\_urbina@yahoo.com.mx](mailto:rs_urbina@yahoo.com.mx)

Laboratorio de Investigación en Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental, Hospital Infantil de México “Federico Gómez” <sup>(1)</sup>, Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética y Bioinformática, Hospital Infantil de México “Federico Gómez” <sup>(2)</sup>, Laboratorio de Genética, Instituto de Oftalmología F.A.P. Conde de Valenciana <sup>(3)</sup>, Departamento de Cardiología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” <sup>(4)</sup>.

*Palabras Clave: Conexión Anómala Total de Venas Pulmonares, Mapeo de Autocigosidad, EPHA5.*

**Introducción.** La Conexión Anómala Total de Venas Pulmonares (CATVP), se define como la inserción de las venas pulmonares en cualquier sitio distinto al atrio derecho. Su incidencia es 8 veces mayor en población latina comparada con caucásicos y afroamericanos (1), siendo la segunda cardiopatía cianógena atendida de forma más frecuente en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. La etiología de la CATVP “aislada” ha sido poco estudiada y hasta el momento no se han determinado genes con herencia autosómica recesiva (HAR).

Para la búsqueda de genes en enfermedades con HAR, recientemente se han abordado mediante mapeo de autocigosidad (MA), especialmente útil en los casos con antecedente de consanguinidad al permitir identificar regiones candidatas establecida por la posición del primer SNP heterocigoto que marca la región homocigota más pequeña común (2,3).

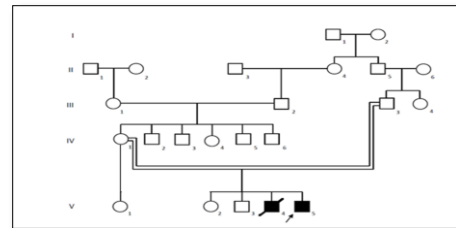
Nuestro objetivo fue identificar regiones candidatas para la presencia de CATVP en una familia consanguínea (unión tío-sobrina), con 2 hijos concordantes (figura 1).

**Métodos.** Se obtuvo ADN del propósito para realizar un microarreglo Affymetrix 250K NSP, que se analizó con el programa Homozygosity Mapper Mapping 250K NSP, las regiones resultantes fueron estudiadas utilizando las bases de datos Homozygosity mapper, UCSC Genome browser, Ensembl, Genome y NCBI Map viewer y las funciones de los genes y secuencias incluidas en la región se abordaron con revisión bibliográfica en las bases de datos OMIM y PUBMED.

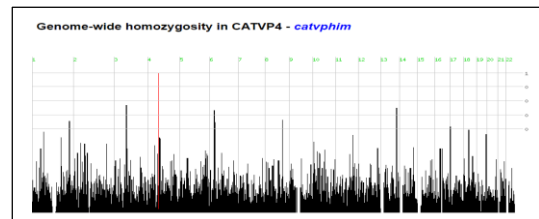
**Resultados.** El MA reveló una región homocigota, en el locus 4q13.1, de 1.5 MB. (Figura 2). El análisis bioinformático determinó la existencia de 17 secuencias en la región, 6 de ellas asociadas al desarrollo

cardiovascular. Sin embargo, destaca la presencia del gen *EPHA5*, que codifica para el receptor de Efrina A 5, no asociado a CATVP. No obstante, otro receptor de esta familia (*EPHB2*) con una alta homología con *EPHA5* se asocia con la diferenciación entre arteria y vena a partir de vasos primitivos embrionarios<sup>4</sup>.

**Figura 1. Genealogía: Individuos V4 y V5 concordantes para CATVP a vena superior aislada**



**Figura 2. Análisis de autocigosidad, en rojo se aprecia la secuencia con pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 4.**



**Conclusiones:** Existe una región asociada a la etiología de la CATVP en su forma HAR en el locus 4q13.1

### Bibliografía.

1. Evans et al. 2015. *Congenit Heart Dis*;10:137-141.
2. Keller et.al. 2012. *PLos genetics*; 8(4):e11002656.
3. Alkuraya et.al. 2013. *Human genetics*; 132(11): 1197-1211.
4. Das et al. 2016. *Cell Biosci*; 6 (48):125-135.

## COROIDEREMIA VS RETINOSIS PIGMENTARIA LIGADA A X. RELEVANCIA PARA EL ASESORAMIENTO GENÉTICO.

Mariana Reyes-Rosales, Grecia Yael Ortiz-Ramírez, Vianney Cortés-González,  
Cristina Villanueva-Mendoza  
Servicio de Genética, Asociación Para Evitar la Ceguera en México I.A.P.  
Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”  
[marianareyesrosales@gmail.com](mailto:marianareyesrosales@gmail.com)

*Palabras clave: Coroideremia, Retinosis pigmentaria ligada a X, Nictalopía*

**Introducción:** La Coroideremia (CHM) es una distrofia retiniana ligada a X con una incidencia aproximada de 1:50,000 a 1:100,000. Es causada por mutaciones en el gen *CHM* en Xq13-q22. Se caracteriza por una degeneración progresiva de la coriocapilar, del epitelio pigmentario de retina (EPR) y los fotorreceptores<sup>1</sup>. Los varones manifiestan nictalopía en la primera década, pérdida progresiva del campo visual y atrofia progresiva coriorretiniana y del EPR. Las mujeres heterocigotas generalmente son asintomáticas con campos visuales normales, solo manifiestan una pigmentación irregular en la periferia media y polo posterior y el electroretinograma (ERG) es subnormal<sup>2,3</sup>. La Retinosis Pigmentaria con patrón ligado a X (RPLX) y la CHM comparten características como la nictalopía, la visión en túnel, la reducción progresiva en la agudeza visual y la degeneración retiniana, lo que puede ocasionar confusión diagnóstica<sup>4</sup>. En RPLX las mujeres pueden tener manifestaciones variables desde un cuadro asintomático a uno severo, de aquí la importancia de tener un diagnóstico certero para el asesoramiento genético.

**Objetivo:** Presentar un caso familiar de coroideremia previamente diagnosticado como retinosis pigmentaria ligada a X (RPLX).

**Material y Métodos:** Se realizó árbol genealógico así como evaluación oftalmológica y sistémica completa del caso índice y otros miembros de la familia.

**Resultados:** El caso índice es una paciente femenina de 37 años que acude por presentar nictalopía desde los 19 años sin disminución de la agudeza visual. A la exploración del fondo de ojo se encuentran cambios en EPR y ERG subnormal. Antecedente de tío materno de 54 años con diagnóstico de RPLX, con nictalopía desde la infancia, disminución de la visión progresiva y pérdida del campo visual. A la exploración del fondo de ojo se

encuentra palidez del nervio óptico, atrofia severa corioidea y retiniana y vasos corioideos adelgazados. Los hallazgos de retina son compatibles con el diagnóstico de Coroideremia (Figura 1).



**Figura 1. Fotografía de fondo de ojo.** A (tío): se observa atrofia generalizada de retina y coroides, vasos corioideos adelgazados. B (Caso índice): Papila, vasos y mácula de características normales. Cambios en el EPR difusos, zonas hipo e hiperpigmentadas dispersas en retina.

**Conclusiones:** La diferenciación entre RPLX y Coroideremia es importante, tanto para el asesoramiento genético como para el pronóstico visual. En la Coroideremia las mujeres heterocigotas generalmente son asintomáticas y en caso de presentar nictalopía ésta es leve y no progresiva con un buen pronóstico visual a lo largo de la vida. Por otro lado, en RPLX el fenotipo es variable, desde casos asintomáticos o leves hasta un cuadro clásico de RP. El diagnóstico final lo establece el oftalmólogo.

### **Bibliografía:**

1. Razeq George Coussa, James Kim, Elias I. Traboulsi. 2012. *Ophthalmic Genetics* 33(2), 57-65.
2. Razeq George Coussa, James Kim, Elias I. Traboulsi. 2012. *Ophthalmic Genetics*, 33(2), 66-73.
3. Mira JB Furgoch, Jacqueline Mewes-Arés, Alina Radziwon, Ian M. MacDonald. 2014. *Molecular Visión* 20:535-544.
4. Guo H., Li J., Gao F., Li J., Wu X., Liu Q. 2015. *BMC Ophthalmology*. 15: 85

# GENÉTICA REPRODUCTIVA.

Jueves 12 de noviembre de 2016, 11:30 – 13:00 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. Rosalba Sevilla Montoya Dra. Edith Pérez González	GR-1, GR-2, GR-3, GR-4, GR-5

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
GR-1	87-Jue	<b>Cerrillo Hinojosa Mabel</b> , Muñoz Martínez Linda, Vega Miranda Janette, Meza González Nayelli, Serrano López Elizabeth	ALTERACIONES CROMOSÓMICAS IDENTIFICADAS EN PACIENTES CON UN TRIPLE/CUÁDRUPLE MARCADOR POSITIVO PARA SÍNDROME DE DOWN Y TRISOMÍA 18
GR-2	89-Jue	<b>Garduño Zarazúa Luz María</b> , Torres Maldonado Leda C, Meléndez Hernández Ricardo, Paz Martínez Antonio de J, Ramírez Arroyo Eva, Sosa Sánchez David A, Frias Vázquez Sara, Mayén Molina Dora G.	DOBLE TRISOMÍA AUTOSÓMICA EN PÉRDIDA GESTACIONAL DETECTADA POR MICROARREGLOS DE SNP
GR-3	91-Jue	<b>Falcón Ramírez Edith</b> , Barredo Prieto Balnca Alicia, Pineda Gómez Ernesto, Hazan Lasri Erick, Diez García María del Pilar, Valdés Flores Margarita,	ESTUDIO DE DOS POLIMORFISMOS EN EL GEN DE LA COLÁGENA 1A1 EN MUJERES MEXICANAS CON OSTEOPOROSIS O FRACTURA DE CADERA.
GR-4	93-Jue	<b>Cuero Quezada Idalid</b> , Betanzos Alemán Liliana, Arteaga Ontiveros Ma. Guadalupe, Uría Gómez Conrado E.	TRISOMÍA PARCIAL DE 3q Y MONOSOMÍA PARCIAL DE 5p IDENTIFICADA POR DIAGNÓSTICO PRENATAL
GR-5	95-Jue	<b>Mendoza Ruvalcaba Sandra del Carmen</b> , Juárez Osuna Jesús Alejandro, García Ortiz José Elías	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE ALFA-L-IDURONIDASA (MPS-I) EN UN CENTRO DE REFERENCIA MEXICANO

## ALTERACIONES CROMOSÓMICAS IDENTIFICADAS EN PACIENTES CON UN TRIPLE/CUÁDRUPLE MARCADOR POSITIVO PARA SÍNDROME DE DOWN Y TRISOMÍA 18

Mabel Cerrillo Hinojosa, Linda Muñoz Martínez, Janette Vega Miranda, Nayelli Meza Genzález, Elizabeth Serrano López. Reproducción y Genética, HAP. [mabelgenetica@hotmail.com](mailto:mabelgenetica@hotmail.com)  
*Palabras clave: Triple marcador, Cuádruple marcador, Alteraciones cromosómicas*

**Introducción.-**Toda pareja embarazada, sin importar sus antecedentes familiares o la edad de la paciente, está en riesgo de tener un hijo afectado por una alteración cromosómica. La medicina actual permite al genetista y al gineco-obstetra realizar estudios que le indiquen el riesgo que tiene de procrear un hijo afectado.

**Objetivo.-**Conocer en que porcentaje de fetos de parejas con una prueba de triple (TMP) o cuádruple marcador (CMP) positiva, se confirmó una alteración cromosómica (AC) y cuantas fueron trisomía 21(T21) o trisomía 18 (T18).

**Material y Método.-** Se utilizó la base de datos del laboratorio de genética de los cariotipos realizados mediante amniocentesis de 1995 a junio de 2015. Se registró a que fue positivo el marcador, edad y semana de gestación de las pacientes, así como el resultado del cariotipo fetal. Se excluyeron las pacientes con embarazos múltiples o con fetos con malformaciones. Los datos obtenidos se analizaron utilizando frecuencias.

**Resultados.-** Se estudiaron 546 pacientes, 347 con un TMP y 199 con un CMP. La edad de las pacientes fue  $\geq$  a 35 años en el 55% con un TMP y en el 53% con un CMP. La amniocentesis se realizó en las semanas 16 a 18 del embarazo en 63 % de las pacientes con un TMP y en 59 % con un CMP. En 20 fetos con un TMP (5.8%) y en 13 con un CMP se encontró una AC (6.5%). Las alteraciones identificadas en los TMP fueron 12 SD, dos de ellos por mosaico, una T18, una T13, una T16 por mosaico, una T8 por mosaico, 2 alteraciones de cromosomas sexuales (XXY, XXX), un producto triploide y un marcador bisatelitado heredado. En los CMP se identificaron 8 fetos con SD, 3 productos con trisomía 18, una del(18p) derivada de una translocación recíproca no balanceada ( 5;18) de *novo* y una translocación robertsoniana balanceada (14;21).

**Comentarios.-** El porcentaje de 5.8% de pruebas confirmadas en TMP se encuentra dentro del rango reportado en la literatura que fue de 2.8% a 5.1% (1,3)

mientras que el 6.5% de los CMP es ligeramente superior 4.7% reportado por Ryall (4). Respecto a las alteraciones identificadas, se confirmó la T21 y T18 en 72% de los TMP y en el 85% de los CMP. En la literatura se confirmaron del 53% a 92% (2,5) en los TMP y un 65% en los CMP (1). Estas diferencias podrían deberse a los criterios de selección.

**Conclusiones.-** El médico Genetista y el Gineco-obstetra deben informar a la paciente el valor predictivo de las pruebas de TMP y CMP .Ante una prueba positiva con un ultrasonido sin marcadores para estos síndromes algunas pacientes rechazan la amniocentesis, por lo que deberá discutirse la posibilidad de que pueden estar presentes otros alteraciones .

### Bibliografía

- 1.- Benn PA, Horne D, Briganti S and Greenstein RM. Prenatal diagnosis of diverse chromosome abnormalities in a population of patients identified by triple-marker testing as screen positive for Down Syndrome. Am J Obstet Gynecol. 1995, 173(2):496-501
- 2.-Kim JM, Sim As and Lee EH. Amniotic Chromosomal Analysis in pregnant women identified by triple-marker testing as screen positive. Korean J Lab Med 2006, 26(2): 123-30
- 3.-Marical H, Douet-Guilbert N, Bages K, Collet M, Le Bris MJ, Morel F and Braekeleer MD. Second-trimester prenatal screening for trisomy 21 using biochemical markers: a 7-years experience in one cytogenetic laboratory. Prenat Diagn 2006, 26:308-312
- 4.-Ryall RG, Callen D, Cocciolone R, Duvajak A, Esca R, Frantzis N, Gjerde EM, Thomas DW and Webbg F. Karyotypes found in the population declared at increased risk of Down syndrome following maternal serum sreening. Prenat Diagn 2001, 21(7): 553-7.
- 5.-Westrom KD, Williamson RA, Grant SS, Hudson JD and Getchell JP. Evaluation of multiple-marker screening for Down syndrome in statewide population. Am J Obstet Gycecol, 1993,169(4): 763-7

## DOBLE TRISOMÍA AUTOSÓMICA EN PÉRDIDA GESTACIONAL DETECTADA POR MICROARREGLOS DE SNP

Luz M. Garduño Zarazúa<sup>1,2</sup>, Leda C. Torres Maldonado<sup>2</sup>, Ricardo Meléndez Hernández<sup>1</sup>, Antonio de J. Paz Martínez<sup>1</sup>, Eva Ramírez Arroyo<sup>1</sup>, David A. Sosa Sánchez<sup>1,2</sup>, Sara Frias Vázquez<sup>2,3</sup>, Dora G. Mayén Molina<sup>1</sup>

1.Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas, 2. Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría, 3. IIB UNAM  
[luzmazarazua@gmail.com](mailto:luzmazarazua@gmail.com)

*Palabras clave: Pérdida Gestacional, doble trisomía, microarreglos SNP*

**Introducción.** Casi la mitad de todas las pérdidas gestacionales (PG) son debidas a alteraciones cromosómicas, siendo más frecuentes las trisomías autosómicas (60%)<sup>1</sup>. Existen otras alteraciones como las dobles aneuploidías que son poco frecuentes y se estima que contribuyen con el 2.2%<sup>1,2</sup>. Las aneuploidías son principalmente producto de una no disyunción en meiosis materna, lo mismo ocurre con las dobles trisomías, las cuales son en su mayoría de origen materno y producto de una no disyunción simultánea de dos pares cromosómicos, por lo tanto, también son observadas en mujeres de edad materna avanzada<sup>1,2</sup>. El método más utilizado para detectar estas alteraciones en productos de aborto es el cariotipo convencional con bandas GTG; sin embargo, la probabilidad de éxito en el crecimiento del cultivo es variable, ya que existen muchos factores que pueden afectar la viabilidad de las células<sup>3</sup>. Por estas razones, se han propuesto diversas herramientas moleculares como los microarreglos que permiten detectar desbalances genómicos y que tienen la ventaja de no requerir células vivas para su análisis<sup>3</sup>.

Se presenta un caso de PG sin éxito en el crecimiento al que se le realizaron diversas técnicas moleculares (FISH, STR, y microarreglos) para determinar la causa de la pérdida.

**Descripción del caso.** Femenina de 37 años, Gesta III, PI, CI, con un hijo sano, presenta una PG de 6 semanas calculada por longitud cráneo-cauda en el ultrasonido. No hay antecedentes familiares de alteraciones al nacimiento, discapacidad intelectual o enfermedad hereditaria.

**Material y Métodos.** Se tomó sangre periférica de la paciente. Las vellosidades coriales se seleccionaron bajo microscopio estereoscópico y el material se separó en tres partes para los siguientes estudios:

1. Cariotipo convencional bandas GTG.
2. Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH). Sondas Aneuvysion® (Vysis) para los cromosomas 13, 18, 21 y sexuales.
3. Extracción de DNA. Para Análisis STR (AmpFISTR® Identifiler® Applied Biosystems) y Microarreglos SNP (CytoScan® HD Affymetrix). Los datos fueron analizados mediante el programa Chromosome Analysis Suite (ChAS) para detectar desbalances genómicos.

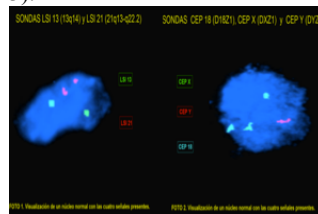
Todas las pruebas moleculares se realizaron como parte de la línea de investigación en PG que se lleva a cabo en la UGA en colaboración con el INP (Proyectos: HAL-197-2013 e INP-038-2015)

### Resultados.

1. Cariotipo Bandas GTG. Debido al grado de maceración del espécimen no se pudo obtener material cromosómico para su análisis y se procedió a realizar el estudio de FISH.
2. FISH. El análisis en 50 núcleos para cada coctel no detectó aneuploidías para los cromosomas estudiados (Figura 1).
3. Se descartó la presencia de células maternas a través de marcadores STR.
4. Microarreglos SNP. El análisis citogenómico mostró una ganancia en el número de copias de los cromosomas 4 y 20 (Figura 2). No se detectaron grandes regiones de homocigosidad ni otros desbalances genómicos. Los datos indicaron que el tejido

analizado corresponde a una doble aneuploidía, es decir, que tiene trisomía 4 en conjunto con una trisomía 20.

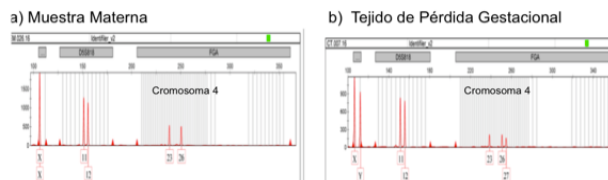
Al revisar el análisis de fragmentos STR de la región correspondiente al cromosoma 4 se observaron tres fragmentos diferentes, dos de origen materno y uno de origen paterno. De esta manera, fue posible determinar que el cromosoma 4 adicional se originó por un error en la Meiosis I materna (Figura 3).



**Figura 1.** FISH en núcleos en interfase. nuc ish(DXZ1X1,DYZ3X1,D18Z1X2)[50], (RB1,D21S259/D21S341/D21S342)X2[50]



**Figura 2.** Cariotipo molecular donde las barras azules a la derecha indican una ganancia de material genético de los cromosomas 4 y 20. arr[hg19]4p16.3q35.2(1-190,957,473)x3, 20p13q13.33(1-62,915,555)x3



**Figura 3.** Parte del análisis de fragmentos correspondiente a la región del cromosoma 4 donde se observan tres señales en el tejido, correspondientes a un error en Meiosis I materna.

**Conclusiones.** Las dobles trisomías autosómicas implican una gran cantidad de material genómico desbalanceado, esta condición no es compatible con la vida y los embriones pueden no implantarse o perderse en etapas tempranas del desarrollo. En este caso, no se pudo establecer el origen del cromosoma 20 adicional; no obstante, basándonos en lo que se informa en la literatura es muy probable que ambas aneuploidías se hayan generado al mismo tiempo durante la meiosis materna. Cabe mencionar que el cariotipo convencional sigue siendo el primer estudio indicado en el análisis de PG. Se recomienda ampliamente preservar el material genético para realizar estudios complementarios que nos permitan confirmar o detectar nuevos hallazgos que sean importantes para brindar un asesoramiento genético adecuado a la pareja.

### Bibliografía

1. Li QY, Tsukishiro S, Nakagawa C, Tanemura M, Sugiura-Ogasawara M, Suzumori K, Sonta S. 2005. Congenit Anom (Kyoto).45(1):21-5
2. Gogineni SK, Verma RS. 1998 Am J Obstet Gynecol. 179(6 Pt 1):1654.
3. Bug S, Solfrank B, Schmitz F, Pricelius J, Stecher M, Craig A, Botcherby M, Neviny-Stickel-Hinzipeter C. 2014. Mol Cytogenet.24;7:43. doi: 10.1186/1755-8166

## ESTUDIO DE DOS POLIMORFISMOS EN EL GEN DE LA COLÁGENA 1A1 EN MUJERES MEXICANAS CON OSTEOPOROSIS O FRACTURA DE CADERA

Falcón Ramírez E<sup>1</sup>, Barredo Prieto BA<sup>1</sup>, Pineda Gómez E<sup>2</sup>, Hazan Lasri E<sup>3</sup>, Diez García MP<sup>4</sup>, Valdés Flores M<sup>1</sup>. <sup>1</sup> Servicio de Genética- INR, <sup>2</sup>Servicio de Traumatología-INR,<sup>3</sup> Servicio de Urgencias-INR,<sup>4</sup> Clínica de Osteoporosis-INR. efalcon@inr.gob.mx

Palabras clave: *osteoporosis, polimorfismos, gen COL1A1.*

**INTRODUCCIÓN.** La osteoporosis (OP) es una enfermedad que genera principalmente en mujeres mayores tasas elevadas de morbimortalidad con grandes costos socio-económicos. Por otra parte, a pesar de ser un desorden multifactorial y poligénico son pocas las investigaciones nacionales encaminadas a conocer el componente genético de esta enfermedad. Diferentes polimorfismos génicos han sido implicados en la patogénesis de OP. Los polimorfismos –1997G/T+1245G/T, presentes en gen de la colágena 1A1 (COL1A1) se ha relacionado con OP y con riesgo de fracturas en diferentes poblaciones, por consiguiente es importante estudiarlo para saber si puede emplearse como marcador de OP en la población mexicana. **OBJETIVOS.** Analizar la frecuencia de los polimorfismos en el gen de la colágena 1A1 y determinar si existe asociación entre la osteoporosis o fractura de cadera y el polimorfismo en un grupo de mujeres mexicanas. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Es un estudio de asociación genética a través de un análisis de casos y controles donde se analizaron 100 pacientes con OP de cadera, 100 mujeres con fractura de cadera y 100 controles (mujeres con densidad mineral ósea (DMO) normal). Todas las participantes otorgaron su consentimiento para colaborar en el estudio y tenían al menos tres generaciones de ancestros mexicanos. Se excluyeron del estudio mujeres que presentaran enfermedades óseas concomitantes o que ingirieran fármacos que repercutieran sobre el metabolismo óseo. Por otra parte, a partir de una muestra sangre periférica se efectuó la extracción de DNA genómico. En el análisis molecular, los genotipos para los polimorfismos fueron identificados mediante PCR en tiempo real

con sondas TaqMan. El equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) se determinó con el programa SNPstats. Las diferencias entre los genotipos y la DMO fueron determinadas por ANOVA. El riesgo de OP se calculó utilizando la razón de momios (OR, IC de 95%). Se consideró estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ . **RESULTADOS.** El promedio de edad del grupo con OP de cadera fue de 69.55 años, en las mujeres con fractura fue 79.12 años y el grupo control mostró un promedio de 62.46 años. La distribución de los genotipos en la muestras analizadas se mostraron en equilibrio de HW ( $p > 0.05$ ). Las frecuencias alélicas y genotípicas entre los pacientes con OP de cadera o con fractura de cadera y los controles no mostraron diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo la combinación de los polimorfismos –1997G/T+1245G/T, generó el haplotipo –1997G/+1245T, que mostró después de ser ajustado por los confundidores, un incremento de cuatro veces el riesgo de fractura (OR=4.32;  $p=0.041$  [95% CI, 1.07-17.43]); mientras que en las mujeres con OP de cadera se incrementó tres veces (OR= 3.36;  $p=0.022$  [95% CI, 1.20-9.40]). **CONCLUSIONES.** Los polimorfismos –1997G/T+1245G/T no mostraron asociación con la OP cuando se analizaron individualmente, pero ellos presentan asociación cuando se analizan en forma de haplotipos. Nuestros resultados confirman la asociación de los polimorfismos en el gen COL1A1 con la OP y la fractura de cadera en nuestra población. **AGRADECIMIENTOS.** Este trabajo formó parte del proyecto CONACYT-SALUD-C01-69706. **BIBLIOGRAFÍA.** Singh M, et al. 2013. *Rheumatol Int* 33: 501-6. Urrizeti R, et al. 2012. *Osteoporos Int* 22 :911-21.



## TRISOMÍA PARCIAL DE 3q Y MONOSOMÍA PARCIAL DE 5p IDENTIFICADA POR DIAGNÓSTICO PRENATAL

Idalid Cuero Quezada<sup>1</sup>, Liliana Betanzos Alemán<sup>2</sup>, Ma. Guadalupe Arteaga Ontiveros<sup>3</sup>, Conrado E. Uría Gómez<sup>1,3</sup>. 1) Facultad de Química UAEMex, 2) Servicio de Medicina Materno-Fetal Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”, 3) Laboratorio de Citogenética Clínica y Perinatal, Toluca Méx, e-mail: [idalid95@hotmail.com](mailto:idalid95@hotmail.com) [cuggao@yahoo.com](mailto:cuggao@yahoo.com)

*Palabras clave:* trisomía parcial 3q, monosomía parcial 5p, diagnóstico prenatal

**Introducción.** La trisomía parcial 3q y monosomía parcial 5p son poco frecuentes (1). El fenotipo que generan las duplicaciones del brazo largo del cromosoma 3, incluye retraso mental, presencia de convulsiones, nariz ancha y malformaciones cardíacas, renales y genitales, entre otros (2). Mientras que la monosomía parcial 5p se asocia con el síndrome de Cri du chat. La combinación de ambas alteraciones puede generar un amplio espectro fenotípico dependiendo de los segmentos involucrados (3). A nivel prenatal, se han descrito casos en los que estas alteraciones se asocian con defectos de tubo neural, a pesar de que estos, rara vez cursan con alteraciones cromosómicas incluyendo aneuploidías completas o parciales (1).

En la mayoría de los casos, estos desbalances cromosómicos se heredan por alguno de los padres quien es portador de una translocación recíproca balanceada (TRB). Se estima que 1 de cada 500 individuos es portador, fenotípicamente normal, de alguna TRB (4) y se observan en el 0.6 % de las parejas infértiles y en el 9.2 % de aquellas con aborto recurrente (5)

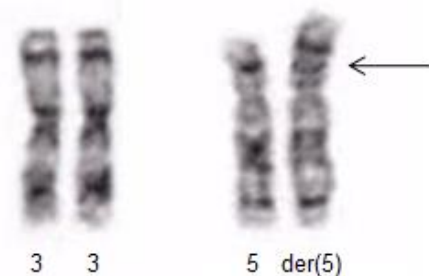
El objetivo del trabajo es presentar los hallazgos citogenéticos, su mecanismo de formación y discutir la correlación con el fenotipo.

**Caso clínico.** Se presenta el caso de una pareja (36 y 34 años respectivamente), no consanguínea con embarazo en curso de 31 semanas de gestación (GIII), con antecedente de aborto espontáneo del primer trimestre y una hija sana de 6 años. Por ultrasonido se aprecia en el feto microcefalia, meningocele, onfalocele, micromelia y arritmia cardíaca.

**Métodos.** Se llevó a cabo diagnóstico prenatal por amniocentesis. Se realizaron cultivos in situ empleando el protocolo estándar. Posterior al resultado se realizó cariotipo a los padres.

**Resultados.** Del líquido amniótico se analizaron 20 metafases de cuatro cultivos primarios con bandas GTG observándose en todas la presencia de un cromosoma derivativo del 5 (figura 1) que posteriormente fue caracterizado al realizar el cariotipo a los padres. El de la madre fue normal, mientras que el padre presentó una translocación entre un cromosoma 3 y un 5. Por lo que el

cariotipo del feto se describe como 46,XX,der(5)t(3;5)(q23;p13) pat .



**Figura 1.- Cromosomas del feto.**

**Conclusiones.** El cariotipo del feto fue producto de una segregación adyacente 1 paterna. Es fundamental para la correlación del fenotipo complementario con técnicas moleculares. En casos familiares de rearrreglos cromosómicos es necesario un asesoramiento multidisciplinario antes de la planeación de futuros embarazos.

### Bibliografía.

- 1.- Egle Preiksaitiene, et-al. (2016) Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology. 55, 410-414
- 2.- Karen Sims, Roberto L. P. Mazzaschi, Emilie Payne, Ian Hayes, Donald R. Love y Alice M. George. Hindawi Publishing Corporation. 2012. 2012:1-5
- 3.- Rossi M, et-al. (2002) Am J Med Genet. Jul 15;110(4):353-8.
- 4.- ShangYu Huang, MD, et-al. (2014) Reproductive Sciences, Vol. 21(5) 594-600
- 5.- H.G. Zhang, X.Y. Liu, Y. Hou, S. Che, S. Deng and R.-Z. Liu. (2015) Genetics and Molecular Research 14 (1): 2809-2815



## DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE ALFA-L-IDURONIDASA (MPS-I) EN UN CENTRO DE REFERENCIA MEXICANO

Sandra del Carmen Mendoza-Ruvalcaba, Jesús Alejandro Juárez-Osuna, José Elías García-Ortiz, Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisosomales. División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO-IMSS; Guadalajara, Jalisco, México, qfbmendosan@outlook.com  
*Palabras clave: Enfermedad de Hurler, diagnóstico bioquímico*

**Introducción.** La enfermedad de Hurler (MPSI) es un desorden lisosomal, autosómico recesivo, causado por mutaciones en el gen *IDUA* localizado en el cromosoma 4p16.3 que reduce o nulifica la actividad de la enzima alfa-L-iduronidasa, condicionando la acumulación de los glucosaminoglucanos heparan sulfato (HS) y dermatán sulfato (DS) en diversos tejidos.

*Cuadro 1. Clasificación del síndrome de Hurler*

MPSI	Enzima	GAG	SEVERIDAD
Hurler	α-L-iduronidasa	HS DS	Leve
Hurler-Scheie			Intermedio
Scheie			Severo

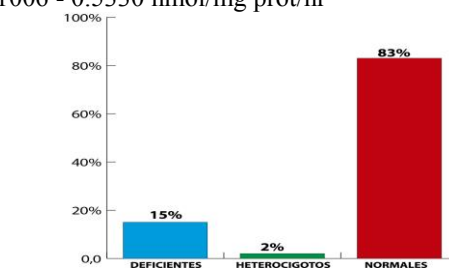
Su incidencia es de 1 en 100,000 nacimientos. El diagnóstico se basa en las características clínicas del paciente y requiere de estudios bioquímicos (leucocitos y plasma) o análisis genético para su confirmación.

El objetivo de este trabajo fue determinar la actividad enzimática residual de α-L-iduronidasa en leucocitos de muestras de pacientes con sospecha clínica de síndrome Hurler.

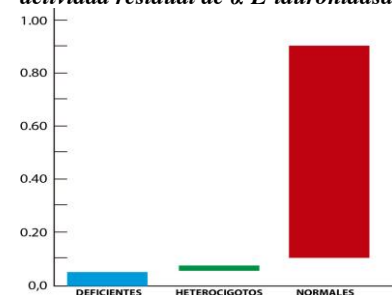
**Material.** Sangre periférica de 140 pacientes con sospecha de MPS-I referidos por su médico al Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisosomales de la División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO-IMSS. Se utilizó buffer citrato – fosfato 0.2m pH 2.8, sustrato 4-MU-a-L iduronideo 2mM y buffer glicina- carbonato 0.17m pH 10

**Métodos.** Los leucocitos fueron extraídos a partir de sangre periférica y homogenizados por sonicación. Las proteínas se cuantificaron por el método de Lowry en un espectrofotómetro Beckman Coulter DU 730. Las actividades residuales fueron medidas usando modificaciones de métodos publicados: cada reacción se realizó con la adición de buffer, sustrato fluorogenico y lisado de leucocitos, se incubó por 30 minutos, parando la reacción buffer glicina-carbonato. La lectura se llevó a cabo en un fluorómetro Turner modelo 450, con filtro de excitación 360nm y filtro de emisión 415nm. A cada ensayo se realizó una curva de 4MU como control de calidad.

**Resultados.** De las 140 muestras de pacientes con sospecha de MPS I recibidas en un periodo de 4 años (Gráficas 1 y 2). EL 83% presentaron actividad enzimática normal, el 2% actividad en rango de heterocigoto y el 15% mostraron deficiencia de α-L-iduronidasa. Los valores de referencia en leucocitos fueron  $\mu \pm 2\sigma = 0.3168 \pm 2(0.1081)$  con un rango 0.1006 - 0.5330 nmol/mg prot/hr



*Gráfica 1. Porcentaje de pacientes de acuerdo a la actividad residual de α-L-iduronidasa*



*Gráfica 2. Actividad enzimática de α-L-iduronidasa*

**Conclusiones.** La actividad enzimática en leucocitos de α-L-iduronidasa distingue en forma robusta una muestra deficiente de una normal. En un estado heterocigoto disminuyen su actividad y se confirma con el análisis molecular al igual que los deficientes de esta enzima, pero no se debe considerar como una herramienta para el diagnóstico de portadores. La determinación de α-L-iduronidasa en plasma permite identificar probables pacientes deficientes para después confirmarlos con leucocitos.

**Agradecimientos.** A los médicos y pacientes y por su valiosa colaboración

**Bibliografía.** Hopwood JJ, Muller V, Smithson A, Baggett N *Clin Chim Acta*. 1979 Mar 1;92(2):257-65.

# GENÉTICA Y CÁNCER

Jueves 10 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. Dione Aguilar y Méndez Dr. Juan Carlos Zenteno Ruiz	GC-1, GC-2, GC-3, GC-4, GC-5
Dra. María Teresa de Jesús Cervantes Díaz Dra. Liliana Araceli Muñoz Pedroza	GC-6, GC-7, GC-8, GC-9, GC-10

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
GC-1	97-Jue	<b>Bergez Hernández</b> <b>Fernando Antonio</b> , García Magallanes Noemí, Pedraza Leyva Fernando Javier, Luque Ortega Fred, Torres Duarte María Luisa, Picos Cárdenas Verónica Judith, Martínez Valenzuela María del Carmen, Martínez Camberos Alejandra Paola, Arámbula Meraz Eliakym.	ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE LOS GENES <i>LEP</i> Y <i>ADIPOQ</i> EN TEJIDO MAMARIO SANO Y EN LOS DISTINTOS ESTADIOS DE CÁNCER DE MAMA EN SINALOA, MÉXICO
GC-2	99-Jue	<b>Martínez Camberos</b> <b>Alejandra Paola</b> , García Magallanes Noemí, Castro Carranza Gabriel, Luque Ortega, Fred, Torres Duarte María Luisa, Picos Cárdenas Verónica Judith, Martínez Valenzuela María del Carmen, Bergez Hernández Fernando Antonio, Arámbula Meraz Eliakym	ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE 3 ISOFORMAS DEL GEN <i>BIRC5</i> EN TEJIDO MAMARIO FEMENINO CON Y SIN CÁNCER DE MAMA EN SINALOA, MÉXICO
GC-3	101-Jue	<b>Leyva Hernandez Coral</b> , Cervantes Díaz María Teresa de Jesús, Ruiz García Erika B, Calderillo Ruiz German, López Basave Horacio N., Vidal Millán Silvia	FRECUENCIA DE SÍNDROMES DE CÁNCER HEREDITARIO GASTROINTESTINAL EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA
GC-4	103-Jue	<b>Zarazúa Niño Ana Itzel</b> , García Solís Manuel de Jesús, Mendoza Pérez Paúl, Barrera Saldaña Hugo Alberto, Rivas Estilla	ANÁLISIS DEL TRANSCRIPTOMA DE ADENOCARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE CON CNA PATOGENICAS FOCALES Y AMPLIAS

		Ana María Guadalupe, Garza Guajardo Raquel, García Padilla Cristina, Córdova Fletes Carlos	
GC-5	105-Jue	<b>Pérez Amado Carlos Jhovani</b> , Tovar Romero Hugo, Maffuz Azziz Antonio, Bautista Piña Verónica, Rodríguez Cuevas Sergio, Rebollar Vega Rosa, Romero Córdoba Sandra, Bárcenas López Diego, Alfaro Ruíz Luis Alberto, García Herrera Rodrigo, Hidalgo Miranda Alfredo, Jiménez Morales Silvia,	IDENTIFICACIÓN DE HAPLOGRUPOS MITOCONDRIALES EN LOS SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA
GC-6	107-Jue	<b>Rangel Sosa Martha Montserrat</b> , Mendoza Pérez Paúl, García Solís Manuel de Jesús, Barrera Saldaña Hugo Alberto, Rivas Estilla Ana María Guadalupe, Garza Guajardo Raquel, García Padilla Cristina, Zarazúa Niño Ana Itzel, Córdova Fletes Carlos	ALTERACIONES GENÓMICAS FOCALES Y AMPLIAS EN PACIENTES DEL NORESTE DE MÉXICO CON CÁNCER DE MAMA DUCTAL INFILTRANTE
GC-7	109-Jue	<b>Alvizo Rodríguez Carlos Rogelio</b> , Ayala Madrigal María de la Luz, Peregrina Sandoval Jorge, Ramírez Plascencia Helen Haydee Fernanda, Hernández Sandoval Jesús Arturo, González Villaseñor Christian Octavio, Macías Gómez Nelly Margarita, Maciel Gutiérrez Víctor, Centeno Flores Manuel, Gutiérrez Angulo Melva	ESTADO DE METILACION DE miR-200c Y miR-141 EN CÁNCER COLORRECTAL DE PACIENTES MEXICANOS
GC-8	111-Jue	<b>Hernández Sandoval Jesús Arturo</b> , Gutiérrez Angulo Melva, Magaña Torres Teresa, Macías Gomez Nelly M, Alvizo Rodríguez Carlos, Ramírez Plascencia Helen HF, González Villaseñor Christian O., Maciel	FRECUENCIA DE LA MUTACIÓN p.V600E DEL GEN <i>BRAF</i> EN PACIENTES DEL OCCIDENTE DE MÉXICO CON CÁNCER COLORRECTAL

		Gutiérrez Víctor, Centeno Flores Manuel, Valenzuela Jesús, Ayala Madrigal María de la Luz	
GC-9	113-Jue	<b>Tirado Torres Iris Gisell</b> , Ibarra Ramirez Marisol, Gallardo Blanco Hugo Leonid, Amaro Fuentes Francisco J., Martínez de Villarreal Laura E.	SINDROME DE LI-FRAUMENI: DIAGNOSTICO MOLECULAR EN UN LACTANTE CON CARCINOMA DE PLEXOS COROIDEOS
GC-10	115-Jue	<b>Muñoz Palomeque Alejandrina</b> , Guerrero Ramírez Miguel Ángel, Rosales Gómez Roberto Carlos, López Cardona María Guadalupe, Catón Romero Juan Carlos, Montoya Fuentes Héctor, García Cobián Teresa Arcelia, Gutiérrez Rubio Susan Andrea	POLIMORFISMOS rs1862513 de <i>RETN</i> , rs822396 de <i>ADIPOQ</i> y rs35749351 de <i>CAP1</i> EN MUJERES MEXICANAS CON CÁNCER DE MAMA: RESULTADOS PRELIMINARES

## ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE LOS GENES *LEP* Y *ADIPOQ* EN TEJIDO MAMARIO SANO Y EN LOS DISTINTOS ESTADIOS DE CÁNCER DE MAMA EN SINALOA, MÉXICO.

Fernando Bergez Hernández<sup>1,2</sup>, N García Magallanes<sup>2</sup>, F Pedraza Leyva<sup>1</sup>, F Luque Ortega<sup>1</sup>, ML Torres<sup>1</sup>, V Picos<sup>1</sup>, MC Martínez<sup>3</sup>, A Martínez Camberos<sup>1,2</sup>, E Arámbula Meraz<sup>1</sup>.

1.- Laboratorio de Genética y Biología Molecular, Universidad Autónoma de Sinaloa. 2.- Laboratorio de Biomedicina Molecular, Universidad Politécnica de Sinaloa. 3.- Laboratorio de Genotoxicología, Universidad de Occidente. [bio102067@upsin.edu.mx](mailto:bio102067@upsin.edu.mx). Asesor: [eliakymarambula@hotmail.com](mailto:eliakymarambula@hotmail.com)

*Palabras clave:* cáncer de mama, *LEP*, *ADIPOQ*

**Introducción.** El cáncer de mama (CM), también conocido como carcinoma de mama, es una neoplasia maligna que tiene su origen en la proliferación acelerada de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la mama (1). En México, el cáncer de mama representa la primera causa de muerte por tumores malignos entre las mujeres (2). Dentro de los factores de riesgo asociados al cáncer de mama femenino, se ha considerado recientemente a la obesidad y al sobrepeso, así como también a factores genéticos (3). Una de las causas genéticas estudiadas que se asocian al desarrollo de esta enfermedad son los genes *LEP* y *ADIPOQ*, cuyos niveles de expresión se han asociado directamente con la progresión de la enfermedad (4).

**Material.** Se realizó un estudio transversal, observacional y comparativo. El estudio biológico fue in vitro donde se analizó la expresión del gen *LEP* y *ADIPOQ* en 38 muestras de tejido con cáncer de mama y 29 con tumores benignos de pacientes femeninas.

**Métodos.** Las muestras de tejido mamario fueron obtenidas mediante biopsias, posteriormente se extrajo ARN de éstas mediante el método de lisis con TRIZol. Una vez obtenido el ARN se pasó a su conversión en ADNc utilizando el kit comercial Improm-II Reverse Transcription System (Promega®). Para la cuantificación de la expresión de los genes de interés se realizó un ensayo de PCR dúplex en tiempo real semi-cuantitativo en un equipo StepOnePlus™ de Applied Biosystems utilizando sondas TaqMan® macardas con FAM/MGB™ para los genes *LEP* y *ADIPOQ*, mientras que para el gen constitutivo de la actina humana (*ACTN4*) se utilizó la sonda marcada con HEX/ MGB™ de Integrated DNA Technologies (IDT®).

**Resultados.** De las 67 muestras recolectadas, la mayoría (56.72%) fue diagnosticada con CM, predominando en un 84.21% el carcinoma ductal viéndose mayormente afectada la mama izquierda tanto para pacientes con CM y sin CM (67.69%). La mayor frecuencia de la enfermedad

se encontraba en la etapa III (60%) seguida de la etapa II (28.57%). Se observó evidencia significativa entre la sobreexpresión de *ADIPOQ* con el CM ( $p=0.02$ ), mas no así entre los niveles de *LEP* con la enfermedad ( $p=0.44$ ). Se observó asociación entre la sobreexpresión de *LEP* con el aumento del IMC ( $p=0.04$ ) y una ligera tendencia de subexpresión para *ADIPOQ* con el incremento del IMC ( $p=0.09$ ).

**Conclusiones.** La expresión del gen *ADIPOQ* se encontró significativamente aumentada ( $P<0.01$ ) en el tejido de CM en comparación con aquellas sin la enfermedad e incluso se encontró que la relación entre la expresión del gen *LEP* y *ADIPOQ* es directamente proporcional.

**Agradecimientos.** Esta investigación se realizó con recursos internos de la Universidad Autónoma de Sinaloa en el Laboratorio de Biología y Genética de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas y con el apoyo del Laboratorio de Biomedicina Molecular de la Universidad Politécnica de Sinaloa.

### Bibliografía.

1. GLOBOCAN. 2014. Estimated Cancer incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer, [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).
2. INEGI. 2015. Estadísticas a propósito del día internacional contra el cáncer de mama. Sala de prensa, estadísticas a propósito de, <http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2015/mama0.pdf>
3. Vega-Malagón, G., Ávila-Morales, J., García-Solis, P., Camacho-Calderón, N., & Becerril-Santos, A. 2014. La obesidad y su relación con el cáncer de mama en una población mexicana. *European Scientific Journal*, 10(3).
4. Khan, S., Shukla, S., Sinha, S., & Meeran, S. M. 2013. Role of adipokines and cytokines in obesity-associated breast cancer: Therapeutic targets. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 24(6), 503-513.

## ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE 3 ISOFORMAS DEL GEN *BIRC5* EN TEJIDO MAMARIO FEMENINO CON Y SIN CÁNCER DE MAMA EN SINALOA, MÉXICO

A, Martínez Camberos<sup>1,2</sup>, N García Magallanes<sup>2</sup>, G Castro<sup>1</sup>, F Luque Ortega<sup>1</sup>, ML Torres<sup>1</sup>, V Picos<sup>1</sup>, MC Martínez<sup>3</sup>, F Bergez Hernández<sup>1,2</sup> y E Arámbula Meraz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Genética y Biología Molecular, Universidad Autónoma de Sinaloa <sup>2</sup>Laboratorio de Biomedicina Molecular, Universidad Politécnica de Sinaloa <sup>3</sup>Laboratorio de Genotoxicología, Universidad de Occidente. [paolamcamberos@gmail.com](mailto:paolamcamberos@gmail.com), Asesor [eliakymarambula@hotmail.com](mailto:eliakymarambula@hotmail.com)

*Palabras clave:* Cáncer de mama, isoformas, *BIRC5*, survivina, marcador molecular

**Introducción.** El cáncer de mama (CM) es una enfermedad de los conductos y lóbulos mamarios donde existen células anormales en descontrol proliferativo y con capacidad invasiva (1). Existen 3 isoformas del gen *BIRC5*: survivina WT, survivina2B y survivina $\Delta$ Ex3 que participan en vías de proliferación tumoral y se asocian con características clínico-patológicas en CM (2, 3).

El objetivo de la investigación fue analizar los niveles de expresión de las isoformas: survivina-WT, survivina-2B y survivina- $\Delta$ Ex3 del gen *BIRC5* en tejido mamario de mujeres con y sin cáncer de mama.

**Material.** Se realizó un estudio transversal, observacional y comparativo. El estudio biológico fue *in vitro*, en donde se cuantificaron y analizaron los niveles de expresión de las isoformas: survivina-WT, survivina-2B y survivina- $\Delta$ Ex3 del gen *BIRC5* en 43 muestras (CM=29 pacientes) procedentes del Instituto Sinaloense de Cancerología

**Métodos.** El tejido se obtuvo mediante biopsia mamaria y se almacenó con RNA later a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento.

La extracción de ARN se realizó por el método de TRIzol con ayuda de un homogeneizador de tejido, para proceder con la RT-PCR a partir del ARN total utilizando el kit de dos pasos Improm II Reverse Transcription System (PROMEGA®).

Finalmente, los niveles de expresión fueron cuantificados mediante la técnica PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) en un ensayo semi cuantitativo, utilizando sondas TaqMan marcadas con HEX/MGB™ TaqMan® probes (IDT®) específicas para survivina-WT, survivina-2B y survivina- $\Delta$ Ex3. Se utilizó la sonda para el gen  $\beta$ -actina marcada con FAM/MGB™ TaqMan® probes (Applied Biosystems™) como gen constitutivo. El método  $\Delta\Delta\text{Ct}$  expresó los cambios en los niveles de expresión en relación con los valores Ct de la muestra y los valores Ct del control.

**Resultados.** Se observó una tendencia a padecer la enfermedad en pacientes nulíparas ( $p=0.059$ ) así como una

fuerte asociación de estas ( $p=0.003$ ) y la práctica de la lactancia materna ( $p=0.005$ ) con el tipo de CM. La survivina-WT se detectó en 41 muestras, survivina-2B en 43 y survivina- $\Delta$ Ex3 en 37 muestras, de las cuales se encontró con sobre expresión el 51.22%, 30.23% y 32.43%, respectivamente. Los niveles de expresión de survivina WT se correlacionaron con los de survivina2B ( $p<0.000$ ), así como con el desarrollo de CM ( $p=0.05$ ). Los niveles de expresión de survivina2B se asociaron con la edad de inicio de la menarca ( $p=0.03$ ), número de gestas ( $p=0.009$ ), lactancia materna ( $p=0.009$ ) y menopausia ( $p=0.02$ ); además asociación con características clínico-patológicas como el estado del receptor de estrógeno ( $p=0.03$ ) y tendencias de asociación con las etapas clínicas ( $p=0.059$ ); postulándose como marcador de buen pronóstico.

**Conclusiones.** Survivina $\Delta$ Ex3 mostró una tendencia de asociación con el estado del receptor de estrógenos ( $p=0.057$ ), la cual, de confirmarse en estudios posteriores podría significar un marcador de mal pronóstico en el CM.

**Agradecimientos.** Esta investigación se realizó con recursos internos de la Universidad Autónoma de Sinaloa en el laboratorio de Biología y Genética de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas y con el apoyo del laboratorio de Biomedicina Molecular de la Universidad Politécnica de Sinaloa.

### Bibliografía.

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2015). Cáncer.
2. Altieri, D. C. (2008). Survivin, cancer networks and pathway-directed drug discovery. *Nature Reviews Cancer*. 8(1): 61-70.
3. Pavlidou, A., Kroupis, C., Goutas, N., Dalamaga, M., & Dimas, K. (2014). Validation of a real-time quantitative polymerase chain reaction method for the quantification of 3 survivin transcripts and evaluation in breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer*. 14(2), 122-131

## FRECUENCIA DE SINDROMES DE CÁNCER HEREDITARIO GASTROINTESTINAL EN PACIENTES DEL INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA

Coral Leyva Hernández<sup>1</sup>, María Teresa de Jesús Cervantes Díaz<sup>2</sup>, Erika B. Ruiz García<sup>1</sup>, German Calderillo Ruiz<sup>1</sup>, Horacio N. López Basave<sup>1</sup>, Silvia Vidal Millán<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Cancerología, <sup>2</sup>UIM en Medicina Reproductiva, IMSS

leyher.cooh@gmail.com

*Palabras clave: cáncer gastrointestinal, síndromes predisposición a cáncer*

**Introducción.** El 5% del cáncer colorrectal se atribuye a algún síndrome de predisposición a cáncer hereditario (SPCH); éstos se dividen en cáncer de colon no polipósico (síndrome de Lynch) y cáncer de colon polipósico como Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP), además de síndromes con pólipos hamartomatosos. Alrededor de 3-5% del cáncer gástrico se asocia a un SPCH. El tipo intestinal relacionado a síndrome de Lynch, síndrome de poliposis juvenil, etc y el tipo difuso que representa 10-15% de los carcinomas gástricos y se encuentra asociado a Cáncer Gástrico Difuso Hereditario (CGDH).

**Objetivo.** Describir la frecuencia de cáncer hereditario gastrointestinal en el servicio de genética del INCan en un periodo de 18 meses.

**Material.** Se realizó una revisión de expedientes de los pacientes que acudieron al servicio de genética del INCan durante el periodo de enero 2015 a junio 2016.

**Métodos.** Mediante una hoja de recolección de datos se registraron datos sociodemográficos, antecedentes familiares, edad de diagnóstico, reporte histopatológico y seguimiento de familiares. Se realizó el análisis estadístico descriptivo con el programa SPSS 22.

**Resultados.** Durante el periodo de enero del 2015 a junio del 2016, acudieron a consulta 162 casos índice por sospecha de cáncer hereditario. Del total de casos índice, en 126 (77.7%) se confirmó el diagnóstico de cáncer hereditario por clínica y fue descartado en 36 (22.3%). En relación a los casos índice con diagnóstico clínico de cáncer hereditario, la edad promedio en la que acudieron a la consulta de genética fue de  $42.67 \pm 12.03$  años de edad; (rango 17-76 años). La edad promedio al momento del diagnóstico fue de  $40.17 \pm 11.8$  años de edad; (rango 16 – 72). Mujeres 74 (58.7%) y hombres 52 (41.3%). Los antecedentes heredofamiliares, sólo se corroboraron en 63/126 (50.0%) pacientes, se encontró que 29 (46.1%) no tenían ningún tipo de antecedente de cáncer en la familia y en 34 (53.9%) sí se identificaron familiares afectados. Por frecuencia familiares de primer grado con algún tipo de cáncer confirmado 15 (44.1%), familiares de 2do grado 5 (14.7%), familiares tanto de primer como de segundo grado 3 (8.8%). El tipo de cáncer más frecuente fue el cáncer colorrectal en 8 (23.5%) y uno tenía 8 familiares de primer grado con cáncer de colon.

Con respecto al tipo de SPCH diagnosticado, 84 (66.7%) tuvieron síndrome de Lynch [Hombres 36 (42.9%),

Mujeres 48 (57.1%)], CGDH 19 (15.1%) [Hombres 10 (52.6%), mujeres 9 (47.4%)], FAP 10 (7.9%) [Hombres 4 (40%), mujeres 6 (60%)]. En 5 (4.0%) de los pacientes no fue posible integrar un síndrome de cáncer hereditario ya conocido, pero sí se observaron múltiples familiares con distintos tipos de cáncer con inicio a edad temprana y con patrón de herencia autosómico dominante en el árbol genealógico (5 mujeres). El tipo histopatológico más frecuente para Síndrome de Lynch: adenocarcinomas intestinales de recto 17 (20.2%), adenocarcinomas intestinales de colon 17 (20.2%). Para CGDH: adenocarcinomas gástricos difuso 17 (89.5%). En FAP: adenocarcinomas intestinales de recto 3 (30%), adenocarcinomas intestinales de colon 3 (30%). Neurofibromatosis tipo 1+Tumor del estroma gastrointestinal 3. En gástrico familiar: 3 adenocarcinomas gástricos intestinales. Presentaron dos o más tumores primarios 3.1% y tumores sincrónicos el 2.3%.

Hay 79 familiares (de 35 casos índices) en seguimiento [Mujeres 53 (67.1%) y hombres 26 (32.9%)]. La edad promedio fue de  $38.49 \pm 10.77$  años (rango 17-67 años). Se observó más familiares en seguimiento en el Síndrome de Lynch con 51 (64.6%).

**Conclusiones.** En muchos de los casos fue difícil corroborar antecedentes familiares ya que no les fue posible conseguir los documentos. Es de destacar el hecho de que existe una buena proporción de pacientes con cáncer gastrointestinal a una edad temprana en los que no se integró un SPCH. Tanto los pacientes como los familiares con Lynch fueron los que mostraron mayor apego al seguimiento. Debido a la gran variabilidad en la expresión clínica y la penetrancia disponer de los antecedentes familiares, la histopatología y pruebas moleculares permiten la identificación adecuada de las personas con predisposición genética al cáncer gastrointestinal.

Bibliografía.

1. Stoffel Elena M. Gastroenterol Clin N Am 45 (2016) 509-527
2. Jung Ioan, Gurzu Simona, Sabin Turdean Gligore. World J Gastrointest Oncol 2015 November 15; 7(11): 347-355
3. Hata, K. et al. Surg Today (2016) 46: 1115-1122
4. Stoffel Elena M. J Clin Oncol. 2015 Jun 1;33(16):1721-8



## ANÁLISIS DEL TRANSCRIPTOMA DE ADENOCARCINOMA DUCTAL INFILTRANTE CON CNA PATOGENICAS FOCALES Y AMPLIAS.

Ana Itzel Zarazúa Niño<sup>1</sup>, Manuel de Jesús García Solís<sup>2</sup>, Paúl Mendoza Pérez<sup>1</sup>, Hugo Alberto Barrera Saldaña<sup>1</sup>, Ana María Guadalupe Rivas Estilla<sup>1</sup>, Raquel Garza Guajardo<sup>3</sup>, Cristina García Padilla<sup>3</sup>, Carlos Córdova Fletes<sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L., México. <sup>2</sup>Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda”, San Nicolás de los Garza, N.L. <sup>3</sup>Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, N.L.

\*carlos.cordovaf@uanl.edu.mx

**Palabras clave:** Cáncer de mama, expresión, CNA.

**Introducción.** El cáncer de mama (CaMa) es el tipo de neoplasia maligna más frecuente en mujeres a nivel mundial (1,2). En México a partir del 2006 se posiciona como la primer causa de muerte por cáncer en la mujer (3). Pese a que es un alarmante problema de salud pública existe escasa información en relación con la velocidad de crecimiento y mortalidad; por ello resulta necesario comprender los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de tumores de mama y adquisición de malignidad.

El objetivo de este trabajo fue analizar el transcriptoma de tumores malignos derivados de las alteraciones en el número de copias (CNA) somáticas de dichos tumores y su asociación con rutas metabólicas importantes en cáncer.

**Material.** Se incluyeron 8 muestras de tejido mamario tumoral y sano adyacente de mujeres mexicanas con adenocarcinoma ductal infiltrante pertenecientes al Hospital Universitario, UANL y al Hospital Metropolitano, SSA. Se utilizó el kit RNeasy® Mini Kit (QIAGEN) para la extracción de ARN. Para el análisis de expresión genómico se utilizó el kit Low Input Quick Amp Labeling, one color y el microarreglo SurePrint G3 Human Gene Exp v3, 8x60K siendo escaneado en el equipo SureScan (Agilent Technologies). El análisis genómico de datos se realizó con el software GeneSpring GX v14.5.

**Métodos.** Se extrajo ARN a partir de tejido tumoral y tejido sano adyacente comparándose entre ellas las pertenecientes al mismo paciente, se añadió a cada muestra un control positivo caracterizado (Spike-In) para el monitoreo de expresión del microarreglo. Una vez escaneado el microarreglo, se procedió a realizar el análisis genómico con el software GeneSpring GX v14.5 realizando una prueba T-student con la corrección de Benjamini-Hochberg utilizando un análisis de significancia de 0.05 y un fold change de 2.0.

**Resultados.** El análisis preliminar mostró un panel de 50 genes sobreexpresados y 118 genes subexpresados de los cuales el 50% concuerdan con las alteraciones en el número de copias (CNA) previamente caracterizadas por aCGH (4). Más del 30% de CNA competen a

amplificaciones génicas y 13% a deleciones. El análisis de expresión comprendió 3 subtipos moleculares de cáncer: luminal, HER2 y triple negativo (TN). En el subtipo luminal hubo una subexpresión significativa de 29 genes y una sobreexpresión de 9 genes. Permitiendo la angiogénesis, afectando la diferenciación celular y la vía de p53. En el subtipo HER2 se sobreexpresaron 20 genes y 25 genes se subexpresaron. Alterando metabolismo de lípidos, del sistema inmune y de oncoproteínas. Finalmente en el subtipo TN hubo una subexpresión de 2 genes desregulando la vía de p53. Además de alteraciones en el ciclo de Krebs, adipogénesis, señalización del factor de crecimiento de fibroblastos (GFR4) y el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), en la regulación del citoesqueleto, de la superficie celular y receptores de la vasopresina.

**Conclusiones.** Las CNA juegan un importante papel en la expresión génica tumoral. No se observaron alteraciones en la expresión de receptores hormonales relacionadas al CaMa (RE, RP) sin embargo, se identificaron genes alterados que no se han relacionado con el CaMa que podrían tener una importante asociación a la biogénesis del cáncer posicionándose como potenciales biomarcadores de CaMa en población mexicana.

**Agradecimientos.** A todas las pacientes que accedieron a participar en el estudio y a CONACYT por el financiamiento del proyecto bajo el número de registro 233212. Registro ante el comité de ética de la Facultad de Medicina de la UANL: BII5-002.

### Bibliografía.

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, *et al.* 2013. International Agency for Research on Cancer. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. World Health Organization. 2016. Breast cancer: prevention and control. Available from: <http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>
3. Knaul F, Nigenda G, Lozano R, Arreola H, Langer A, Frenk J. 2009. Salud Pública de México. vol: 51. Páginas 335-344.
4. Mendoza P. 2016. Análisis de alteraciones genómicas focales y amplias en pacientes con cáncer de mama ductal infiltrante. Facultad de Medicina. UANL. Páginas 54-66.

## IDENTIFICACIÓN DE HAPLOGRUPOS MITOCONDRIALES EN LOS SUBTIPOS MOLECULARES DE CÁNCER DE MAMA

Carlos Jhovani Pérez-Amado (1), Hugo Tovar-Romero (1), Antonio Maffuz-Azziz (2), Verónica Bautista-Piña (2), Sergio Rodríguez-Cuevas (2), Rosa Rebollar-Vega (1), Sandra Romero-Córdoba (1), Diego Bárcenas López (1), Luis Alberto Alfaro-Ruíz (1), Rodrigo García-Herrera (1), Alfredo Hidalgo-Miranda(1), Silvia Jiménez-Morales (1)

E-mal: jhamado24@gmail.com, sjimenez@inmegen.gob.mx

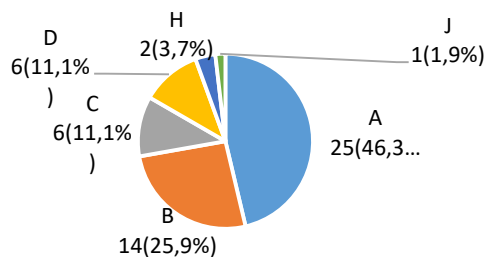
1) Instituto Nacional de Medicina Genómica 2) Instituto de Enfermedades de la Mama, FUCAM

*Palabras clave: Haplogrupos, DNA mitocondrial, Cáncer de mama*

**Introducción.** En México, el cáncer de mama representa cerca del 11-34% de todos los casos de cáncer en mujeres y su incidencia incrementa alrededor del 5% por año. A pesar de la disponibilidad de métodos de detección oportuna, esta entidad sigue siendo la segunda causa de muerte en mujeres (1). Diversos estudios señalan que variantes del genoma mitocondrial podrían constituir factores de riesgo para padecer esta enfermedad. El DNA mitocondrial (DNAm) humano presenta una gran cantidad de mutaciones, algunas de las cuales pueden heredarse de manera conjunta constituyendo haplogrupos, los cuales son característicos de cada continente y que en la actualidad se han relacionado con el riesgo a padecer diferentes enfermedades incluida el cáncer de mama (2). El objetivo de este trabajo fue identificar y conocer la frecuencia de los haplogrupos en los diferentes subtipos moleculares del cáncer de mama.

**Material y Métodos.** Se incluyeron 54 muestras de DNA obtenidas de sangre periférica de mujeres con cáncer de mama atendidas en el Instituto de Enfermedades de la Mama FUCAM. El diagnóstico clínico y la clasificación por subtipo molecular fueron realizados por inmunohistoquímica y microarreglos de expresión (PAM50), respectivamente. La identificación de las variantes se realizó a través de secuenciación completa del DNAm con la plataforma MiSeq (Illumina). Los haplogrupos fueron asignados con Haplogrep.

**Resultados.** Se identificaron 5 haplogrupos (A, B, C, D, H y J), siendo el A (46.3%) el más frecuente, mientras que el menos frecuente fue el J (1.9%) (Fig 1.).



**Fig 1. Frecuencia de haplogrupos identificados en pacientes con cáncer de mama.**

La clasificación molecular fue posible en 51 muestras. El subtipo de mayor frecuencia fue el Luminal A (46.3%) y el de menor fue el Basal (3.7%). El haplogrupo A se encontró presente en todos los subtipos moleculares, a diferencia del J que solo se encontró en el subtipo Luminal A, así como el H que solo se encontró en Luminal A y Her2. La frecuencia de los haplogrupos D, H y J fue superior a la reportada en población sana (3). Particularmente el haplogrupo D y H que han sido asociados a cáncer de mama en población asiática y latina, se encontraron en el subtipo Luminal A y Luminal B (4,5) (Tabla 1).

**Tabla 1. Frecuencias de haplogrupos identificados en subtipos moleculares de cáncer de mama.**

HG	Subtipo molecular n (%)					Total HG n (%)
	LA	LB	H2	B	N	
A	9(36)	5(39)	1(25)	2(100)	6(86)	23(45)
B	6(24)	5(39)	2(50)	0	1(14)	14(27)
C	3(12)	2(15)	0	0	0	5(10)
D	5(20)	1(7)	0	0	0	6(12)
H	1(4)	0	1(25)	0	0	2(4)
J	1(4)	0	0	0	0	1(2)
Total	25 (100)	13 (100)	4 (100)	2 (100)	7 (100)	51 (100)

*HG, haplogrupo; LA, luminalA; LB, Luminal B; H2, Her2; B, basal; N, normal*

**Conclusiones.** El haplogrupo A fue el más prevalente en las pacientes con cáncer de mama. Los datos sugieren que no existe correlación entre el subtipo molecular con la distribución de los haplogrupos.

**Agradecimientos.** A las pacientes por su participación y al personal técnico de la Unidad de Identificación de Polimorfismos (UIP), INMEGEN.

### Bibliografía.

- Arce C, Bargallo E, Villaseñor Y, Gamboa C, Lara F. et al. 2011. *Cancerología* 6:77-86.
- Blein S, Bardel C, Danjean V, McGuffog L, Healey S, et al. 2015. *BCR* 17(1): 61.
- Guardado-Estrada M, Juárez-Torres E, Medina-Martínez I, Wegier A, Macías A, et al. 2009. *J Hum Genet* 54(12): 695-705.
- Fang H, Shen L, Chen T, He J, Ding Z, et al. 2010. *BMC Cancer*, 10: 421
- Bonilla C, Bertoni B, Hidalgo PC, Artagaveytia N, Ackermann E. 2015. *BMC Womens Health* 15:11.

## NORESTE DE MÉXICO CON CÁNCER DE MAMA DUCTAL INFILTRANTE.

Martha Montserrat Rangel Sosa<sup>1\*</sup>, Paúl Mendoza Pérez<sup>1\*</sup>, Manuel de Jesús García Solís<sup>2</sup>, Hugo Alberto Barrera Saldaña<sup>1</sup>, Ana María Guadalupe Rivas Estilla<sup>1</sup>, Raquel Garza Guajardo<sup>3</sup>, Cristina García Padilla<sup>3</sup>, Ana Itzel Zarazúa Niño<sup>1</sup>, Carlos Córdova Fletes<sup>1\*\*</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L. <sup>2</sup>Hospital Metropolitano “Dr. Bernardo Sepúlveda”, San Nicolás de los Garza, N.L. <sup>3</sup>Hospital universitario “Dr. José Eleuterio González”, Monterrey, N.L.

\*Primeros autores \*\*carlos.cordovaf@uanl.edu.mx

**Palabras clave:** Cáncer de mama, aCGH, CNA amplias.

**Introducción.** El cáncer de mama (CaMa) es la primera causa de muerte por neoplasia en la mujer. Cada año se detectan 1.38 millones de casos nuevos y ocurren 458 mil muertes por esta enfermedad (1). México a partir del 2006, ocupa el primer lugar de mortalidad por tumor maligno mamario en las mujeres mayores de 25 años. Los datos moleculares que brindan técnicas como los microarreglos de hibridación genómica comparativa (aCGH) son de gran utilidad para la clasificación del cáncer y el desarrollo de subgrupos pronósticos y predictivos (2). Las alteraciones en el número de copias somáticas (CNA) se distinguen de las variaciones en el número de copias (CNV), debido a que pertenecen a una subclase de CNV encontradas en el ADN tumoral y por lo tanto reflejan la inestabilidad genómica adquirida durante la tumorigénesis (3). Estas se pueden clasificar en dos subtipos de acuerdo a su tamaño, focales (<100kb) y amplias (>100 Kb).

El objetivo de este trabajo fue caracterizar las alteraciones genómicas focales y amplias en 21 tumores de pacientes con cáncer de mama ductal infiltrante mediante aCGH y establecer las potenciales vías afectadas.

**Material.** Se incluyeron 21 mujeres mexicanas con adenocarcinoma ductal infiltrante con previo consentimiento firmado. Para la extracción de DNA se utilizó el kit AllPrep DNA/RNA Mini Kit (QIAGEN). Para la caracterización genómica se utilizó el kit SureTag DNA Labeling y microarreglos SurePrint G3 Cancer CGH+SNP 4x 180K los cuales fueron escaneados en el escáner SureScan (Agilent Technologies). Para el análisis genómico se usó el software Cytogenomics v4.0.

**Métodos.** En este estudio prospectivo-observacional se extrajo DNA a partir de las biopsias tumorales y se comparó contra un DNA de referencia caracterizado (Agilent Euro Female) en cada arreglo. Una vez obtenidas las imágenes en el SureScan, se procedió a hacer el análisis genómico en el Software Cytogenomics v4.0 para la

selección de alteraciones significativas con el algoritmo ADM-2.

**Resultados.** Con base en las CNA reveladas por aCGH, se logró clasificar los tumores en 3 subtipos de cáncer: luminal, HER2 y triple negativo (TN). Las pacientes con el subtipo luminal compartieron una amplificación en la región cromosómica 2p12, y 2 amplificaciones en 8p11-p12 y 8q13.2-q24.23; se detectaron 25 genes principalmente afectados. En cuanto al subtipo HER2, se presentaron alteraciones en los cromosomas 1, 2, 6, 8 y 17, destacando una delección de 6p21.32 presente en 7 de 9 pacientes; se encontraron 14 genes mayormente afectados. El subtipo TN presentó más CNA en 3q26.1 y 4q13.1-q13.3, todas estas presentes en 4 de 6 pacientes, encontrándose 11 genes mayormente afectados. A diferencia de otros reportes, observamos que las amplificaciones génicas amplias fueron las CNA predominantes, afectando vías como angiogénesis, factor de crecimiento epidérmico y factor de crecimiento fibroblástico.

**Conclusiones.** Se logró caracterizar las alteraciones focales y amplias en pacientes con CaMa, así como la identificación de genes involucrados en el desarrollo de cada subtipo de cáncer y su implicación en la regulación de la homeostasis celular. Se encontraron genes alterados que hasta el momento no han sido asociados al CaMa, los cuales pueden ser mutaciones raras o específicas en la arquitectura genómica mexicana.

**Agradecimientos.** A las pacientes por su colaboración y a CONACYT por el financiamiento del proyecto bajo el número de registro 233212. Registro en comité de ética de la Facultad de Medicina de la UANL: BI15-002. PMP, MMRS, y AIZN fueron apoyados con una beca de CONACYT.

### Bibliografía.

1. DeSantis C, MA J, Bryan L, Jemal A. 2013. A Cancer Journal for Clinicians. 64:52-62.
2. Bergamaschi A, Kim Y, Wang P, Sorlie T, Hernandez-Boussard T, Lonning PE, et al. 2006. Genes Chromosomes Cancer. 45:1033-1040.
3. Andre F, Job B, Dessen P, Tordai A, Michiels S, Liedtke C, et al. 2009. Clin Cancer Res. 15:441-451.

## ESTADO DE METILACIÓN DE MIR-200C Y MIR-141 EN CÁNCER COLORRECTAL DE PACIENTES MEXICANOS

Carlos Alvizo Rodríguez<sup>1</sup>, María de la Luz Ayala Madrigal<sup>1</sup>, Jorge Peregrina<sup>2</sup>, Helen H.F. Ramírez Plascencia<sup>1</sup>, Arturo Hernández Sandoval<sup>1</sup>, Christian Octavio González Villaseñor<sup>1</sup>, Macías-Gómez NM<sup>3</sup>, Víctor Maciel Gutiérrez<sup>4</sup>, Manuel Centeno Flores<sup>4</sup>, Melva Gutiérrez Angulo<sup>1, 5</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera” y Doctorado en Genética Humana, CUCS, UdeG, <sup>2</sup>Depto de Biología Celular y Molecular, CUCBA, UdeG, <sup>3</sup>Laboratorio de Genética, CUSUR, UdeG, <sup>4</sup>Hospital Civil de Guadalajara, <sup>5</sup>Depto de Clínicas, CUAltos, UdeG. Correo electrónico: alvrod.cr@gmail.com, melva73@hotmail.com

*Palabras clave: Cáncer, Metilación, miR-200*

**Introducción:** El cáncer colorrectal (CCR) se caracteriza por el crecimiento celular descontrolado a causa de alteraciones moleculares genéticas y epigenéticas (1). La familia miR-200 está integrada por 5 miembros agrupados en dos loci. miR-200a, miR-200b y miR-429 codificados en 1p36.3, mientras que miR-200c y miR-141 están en 12p13.3. La hipermetilación de las islas CpG en estos genes se ha relacionado con inhibición de la expresión génica. Cambios en la regulación de los miembros de esta familia se han asociado con inflamación, inhibición del contacto célula-célula, transición epitelio mesénquima y metástasis (2,3).

El objetivo de este trabajo fue determinar el estado de metilación de la región promotora de miR-200c y miR-141 en cáncer colorrectal de pacientes mexicanos.

**Material:** Previo consentimiento informado, se recolectaron 53 muestras de tejido tumoral y de adyacente al tumor, provenientes de pacientes con diagnóstico histopatológico de CCR. Además, a 40 de estos pacientes se les tomó muestra de sangre periférica.

**Métodos:** Se extrajo DNA de tejido adyacente al tumor y tejido tumoral con el kit High Pure PCR Template, y de sangre periférica con el método combinado de Miller-DTAB/CTAB. Se realizó PCR específica de metilación para miR-200c y miR-141 con DNA previamente tratado con bisulfito de sodio. Finalmente, el estado de metilación se observó en geles de poliacrilamida al 6%. Se utilizaron dos controles positivos para DNA metilado y no metilado del proveedor Zymo Research. La asociación se estimó por  $\chi^2$  y una  $p < 0.05$  fue considerada significativa.

**Resultados:** La comparación del estado de metilación entre el tejido tumoral y adyacente al tumor no mostró

diferencias significativas ( $p > 0.05$ ). Sin embargo, el análisis del tejido versus sangre si presentó diferencias ( $p < 0.05$ ). En sangre periférica, el 80% de los pacientes mostró únicamente alelos metilados, mientras que en el tejido adyacente al tumor y tumoral fue de 6% y 4%, respectivamente.

**Conclusiones:** La metilación de la región promotora de miR-200c y miR-141 en tejido tumoral y adyacente al tumor no mostró diferencias. Sin embargo, se observó un patrón de metilación tejido específico en esos pacientes. Este patrón podría estar relacionado con los hallazgos descritos por Ludwig et al en 2016 (4). Ellos analizaron cientos de miRNAs incluidos miR-200c y miR-141 en diferentes tejidos provenientes de dos individuos y observaron un patrón de expresión tejido específico (4). Sin embargo, otros mecanismos de regulación de la expresión génica pudieran estar relacionados.

**Agradecimientos:** Dra. en C. Sayuri Suárez y Dr. Fernando Frachi. Este estudio tuvo financiamiento interno de la Universidad de Guadalajara. HHFRP, CRAR, AHS y COGV son estudiantes del doctorado en Genética Humana con beca de CONACYT.

### Bibliografía

- 1.-Lao VV, Grady WM. Epigenetics and colorectal cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* Nature Publishing Group; 2011;8(12):686–700.
- 2.-Schetter AJ, Okayama H, Harris CC. Role of microRNA in colorectal cancer. *Cancer J.* 2013;18(3):244–52.
- 3.-Humphries B, Yang C. The microRNA-200 family: small molecules with novel roles in cancer development, progression and therapy. *Oncotarget.* 2015;6(9):6472–98.
- 4.-Ludwig N, et al. Distribution of miRNA expression across human tissues. *Nucleic Acids Res.* 2016;1(8):1–13.

## FRECUENCIA DE LA MUTACIÓN p.V600E DEL GEN *BRAF* EN PACIENTES DEL OCCIDENTE DE MÉXICO CON CÁNCER COLORRECTAL

Jesús Arturo Hernández Sandoval<sup>1</sup>, Melva Gutiérrez Angulo<sup>1,2</sup>, Teresa Magaña Torres<sup>3</sup>, Nelly M. Macías Gomez<sup>4</sup>, Carlos Alvizo Rodríguez<sup>1</sup>, Helen H.F. Ramírez Plascencia<sup>1</sup>, Christian O. González Villaseñor<sup>1</sup>, Víctor Maciel Gutiérrez<sup>5</sup>, Manuel Centeno Flores<sup>5</sup>, Jesús Valenzuela<sup>5</sup>, María de la Luz Ayala Madrigal<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Genética Humana y Doctorado en Genética Humana, CUCS-Universidad de Guadalajara,

<sup>2</sup>CUALTOS-Universidad de Guadalajara, <sup>3</sup>Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, <sup>4</sup>CUSUR-Universidad de Guadalajara <sup>5</sup>Hospital Civil de Guadalajara.

qfb\_arturohernandez@hotmail.com, ayama1624@yahoo.com.mx

Palabras clave: cáncer colorrectal, *BRAF*, V600E

**Introducción.** El cáncer colorrectal (CCR) es el segundo tipo de cáncer más común en mujeres y el tercer tipo en hombres en el mundo, posición similar que se mantiene en México como el cuarto cáncer más común considerando ambos sexos, con una incidencia del 5.8% y una mortalidad del 6.0% (1). Una de las alteraciones genéticas descritas en CCR es la mutación p.V600E (rs113488022) del gen *BRAF*. Ésta desregula la vía de señalización Ras/Raf/MAPK contribuyendo así al desarrollo del CCR (2), esta alteración además interfiere con la acción de fármacos prescritos como tratamiento (3).

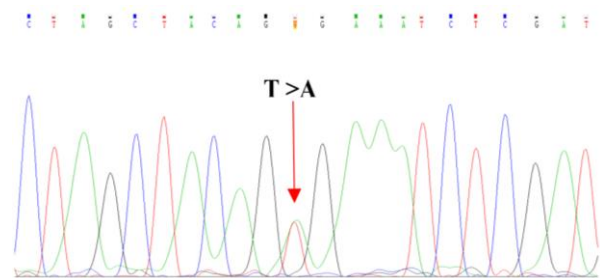
**Objetivo del trabajo.** Determinar la frecuencia de la mutación p.V600E del gen *BRAF* en pacientes del Occidente de México con cáncer colorrectal.

**Material.** Se analizaron 71 muestras de tejido tumoral de pacientes con CCR captados en el Hospital Civil de Guadalajara "Juan. I. Menchaca". 43 hombres y 28 mujeres con un rango de edad de 23-96 años. Todos los pacientes que participaron en este estudio firmaron un consentimiento informado.

**Métodos.** Se extrajo el DNA con el kit *High Pure PCR Template Preparation*. El fragmento de interés se amplificó mediante PCR con los iniciadores 5'-TCATAATGCTTGCTCTGATAGGA-3' y *Reverse* 5'-GGCCAAAATTTAATCAGTGGA-3', la amplificación del fragmento de 224 pb se observó en geles de poliacrilamida al 6%. La identificación de la mutación se llevó a cabo mediante secuenciación tipo Sanger con el equipo ABI PRISM 310. Como control de calidad se realizó secuenciación por duplicado en algunas muestras.

**Resultados.** La frecuencia de la mutación somática p.V600E que implica un cambio de T>A en la posición 1799 del gen *BRAF* fue de 2.8% (2 de 71), en ambos casos la mutación se presentó de forma heterocigota (figura 1).

Los pacientes con la mutación fueron masculino y femenina, con edades de 76 y 66 años, con tumores localizados en colon ascendente y descendente, respectivamente.



**Fig.1. Mutación p.V600E del gen *BRAF*.** Electroferograma del paciente masculino con CCR que muestra el cambio T>A correspondiente a la mutación p.V600E del gen *BRAF*.

**Conclusiones.** La frecuencia de la mutación p.V600E del gen *BRAF* en CCR obtenida en este estudio (2.8%) es inferior con respecto al promedio del panorama internacional (10%) (4). Según nuestro conocimiento este es el primer hallazgo de la mutación p.V600E del gen *BRAF* en pacientes mexicanos con CCR.

**Agradecimientos.** JAHS, CAR, HHFRP y COGV tienen beca CONACYT como estudiantes del Doctorado en Genética Humana. Este estudio tuvo financiamiento interno de la Universidad de Guadalajara.

### Bibliografía

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, *et al*. 2015. *Int J Cancer* 136: E359-E386
2. Morkel M, Riemer P, Blaker H, Sers C. 2015. *Oncotarget* 6(25):20785-28000
3. Mojarad E, Farahani R, Haghighi M, Asadzadeh H, Kuppen P, Zali M. 2013. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 6(1):6-13
4. Barras D. 2015. *Biomarkers in Cancer*, 7(Suppl 1):9-12

## SINDROME DE LI-FRAUMENI: DIAGNOSTICO MOLECULAR EN UN LACTANTE CON CARCINOMA DE PLEXOS COROIDEOS.

Iris Gisell Tirado Torres<sup>1</sup>, Marisol Ibarra Ramirez<sup>1</sup>, Hugo Leonid Gallardo Blanco<sup>2</sup>, Francisco J. Amaro-Fuentes<sup>2</sup>, Laura E. Martínez de Villarreal<sup>1</sup>

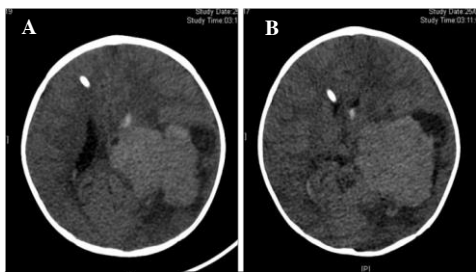
<sup>1</sup>Departamento de Genética, Hospital Universitario, UANL. <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Molecular, Hospital Universitario, UANL. [dra.irisgiselltt@gmail.com](mailto:dra.irisgiselltt@gmail.com)

*Palabras clave: Síndrome de Li-Fraumeni, TP53, Carcinoma de Plexos Coroideos*

**Introducción.** Los tumores de plexos coroideos (TPC) son tumores raros, representan el 3% de todas las neoplasias en edades pediátricas<sup>1</sup>. Dentro de estas neoplasias se incluye al carcinoma de plexos coroideos (CPC) y su diagnóstico está fuertemente asociado con el síndrome de Li-Fraumeni<sup>2</sup> (OMIM 151623) (SLF) el cual es causado por mutaciones germinales del gen *TP53* y se caracteriza por la presencia de sarcomas de tejidos blandos, cáncer de mama premenopáusico, tumores cerebrales y carcinoma adrenocortical<sup>3</sup> y tiene una incidencia reportada de 1:5,000 a 1:20,000.

**Objetivo.** Se presenta el caso de femenina de 11 meses de edad con diagnóstico de CPC en el cual se identificó una mutación germinal de *TP53*.

**Caso Clínico.** Femenino de 11 meses de edad referida a genética por CPC, es producto de la primera gesta de padres no consanguíneos, sin antecedentes heredofamiliares relevantes. La madre cursó un embarazo normoevolutivo que culmina vía parto vaginal a término, con peso y talla adecuados. El crecimiento y desarrollo fue normal hasta los 11 meses de edad cuando inicia con diarrea y vómito persistente, al cual se agrega siete días después: deterioro neurológico, crisis convulsivas generalizadas, pupilas anisocóricas y posición de descerebración, por lo que en medio intrahospitalario se realiza TAC simple de cráneo que muestra hidrocefalia activa y tumoración en ventrículo lateral izquierdo (Figura 1).



**Figura 1.** TAC simple de cráneo, tumoración que desplaza la línea media en ventrículo lateral izquierdo vista en cortes axiales (A y B)

Es sometida a ventriculostomía parietal izquierda de urgencia con biopsia de la tumoración, el transoperatorio reporta carcinoma de plexos coroideos por lo que se reseca el 50% de dicha lesión. A la exploración física resalta hipotonía, regresión de los hitos del desarrollo y plagiocefalia por craneotomía parietal izquierda. Ante la sospecha de SLF se solicita secuenciación del gen *TP53*.

**Resultados.** Se realizó extracción de DNA a partir de un raspado de carrillo bucal y se procedió secuenciar por electroforesis capilar los exones 2 al 11 del gen *TP53* con el equipo ABI PRISM 3130 R (Thermo Fisher Scientific®), donde se identificó una variante patogénica en estado heterocigoto a nivel del DNA genómico de tipo transición en el exón 5, con secuencia de referencia genómica NC\_000017.10:g.12512G>A, la que a nivel de la proteína se traduce como una mutación de cambio de sentido (p.Arg175Gln). La mutación específica fue descartada en ambos padres.

**Conclusiones.** La mutación encontrada en la probando está entre las 8 mutaciones más frecuentes del gen *TP53*, sin embargo, solo se ha reportado su presencia en el cáncer esporádico como una variante somática y no como una mutación germinal causante de LFS<sup>4</sup>. Ésta mutación p.Arg175Gln en el codón 175 rompe el puente de hidrógeno esencial entre los lazos L2 y L3 de la proteína p53 dentro del dominio de unión al DNA, por lo que se trata de una mutación de pérdida de la función y explica la presentación clínica severa en la paciente ya que el CPC es de mal pronóstico, con una esperanza de vida a 10 años del 35%<sup>5</sup>. El análisis de la mutación específica en los padres fue negativa, por lo que consideramos a esta mutación como *de novo*, con un riesgo de recurrencia para los padres del 3% y para el probando, de alcanzar la edad reproductiva, del 50% en cada embarazo. El diagnóstico molecular permite brindar un adecuado asesoramiento y manejo del paciente.

**Agradecimientos.** A los padres por aceptar la presentación del caso.

### Bibliografía.

1. Del Río-Pérez, E. et al. 2015, Neucir Vol. 197 p.58-56.
2. Tinat J, et al. 2009, J Clic Oncol Vol.27 p.108-109.
3. McBride, K. A. et al. 2014, Nat Rev Clin Oncol, Vol.11 p.260-271.
4. Bouaoun L, et al. Hum Mutat. 2016 Sep;37(9):865-7
5. Bahar. et al. 2015. Anticancer Res. Vol. 35, p.3013-17.



## POLIMORFISMOS rs1862513 de *RETN*, rs822396 de *ADIPOQ* y rs35749351 de *CAP1* EN MUJERES MEXICANAS CON CÁNCER DE MAMA: RESULTADOS PRELIMINARES

Autores: Alejandrina Muñoz-Palomeque<sup>1</sup>, Miguel Ángel Guerrero-Ramírez<sup>2</sup>, Roberto Carlos Rosales-Gómez<sup>3</sup>, María Guadalupe López-Cardona<sup>1,2</sup>, Juan Carlos Catón-Romero<sup>4</sup>, Héctor Montoya-Fuentes<sup>3</sup>, Teresa Arcelia García-Cobián<sup>1</sup>, Susan Andrea Gutiérrez-Rubio<sup>1</sup>.

Instituciones: 1) Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México; 2) Unidad de Medicina Genómica del Hospital Doctor Valentín Gómez Farías, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Zapopan, Jalisco, México; 3) Centro de Investigación Biomédica del Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México; 4) Hospital de Gineco-Obstetricia- Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México.

Correo electrónico: alejandrinamunoz@live.com, investigador principal: suanguru@gmail.com.

Palabras clave: *adipocinas, cáncer de mama, polimorfismos.*

**Introducción.** Las adipocinas, adiponectina y resistina, han sido asociadas con el cáncer de mama, sin embargo, dicha asociación no ha sido concluyente (1,2). Así, también se conoce que dichas adipocinas actúan directamente sobre las células a través de sus receptores como CAP1, mediante los cuales pudieran promover la iniciación, promoción y progresión de tumores (3). En el presente estudio los SNPs rs1862513 de *RETN*, rs822396 de *ADIPOQ* y rs35749351 de *CAP1* fueron estudiados.

El objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia de estas variantes en mujeres mexicanas con cáncer de mama.

**Material.** Las muestras de 31 mujeres con cáncer de mama y 97 mujeres sin cáncer como un grupo de referencia fueron genotipificadas, además de 100 muestras de población general para determinar equilibrio Hardy-Weinberg (EHW) de cada variante.

**Métodos.** Se llevó a cabo PCR-RFLP de cada SNP. Se realizó el diseño de los iniciadores para la PCR con el programa Primer3. La restricción fue evaluada y corroborada en el programa NEBCutter. Se realizó digestión enzimática y se utilizaron: para *ADIPOQ* rs822396 la enzima de restricción MseI; para rs1862513 de *RETN* la enzima BbsI y para rs35749351 de *CAP1* la enzima BtsaI.

**Resultados.** Se determinó EHW, solo los SNPs rs1862513 de *RETN* y el rs3574931 de *CAP1* se encontraron en equilibrio con una  $P > 0.05$ . Las frecuencias alélicas observadas se muestran en la tabla 1.

**Conclusiones.** Las frecuencias en los tres grupos parecen no variar, excepto en el polimorfismo rs822396. Además, se ha reportado que en mexicanos la frecuencia es de 85% el alelo A y solo un 15% el alelo G (4). Mientras que el rs1862513, difiere completamente a lo encontrado, con frecuencias del 12% y 88% para el alelo A y G en población hispana (5). Es necesario genotipificar un

mayor número de muestras de mujeres con cáncer de mama para poder analizar si existen diferencias entre grupos. Estos resultados servirán como base para el estudio de los polimorfismos en mujeres con cáncer de mama y obesidad.

**Tabla 3. Frecuencias alélicas de los polimorfismos rs1862513 de *RETN*, rs822396 de *ADIPOQ* y rs35749351 de *CAP1*.**

Polimorfismo	PG % (n)	GR % (n)	CM % (n)
<b>rs35749351</b>			
Alelo G	97 (399)	95 (185)	100 (3)
Alelo A	3 (13)	5 (9)	0 (0)
<b>rs1862513</b>			
Alelo G	51 (154)	51 (37)	50 (3)
Alelo C	49 (146)	49 (35)	50 (3)
<b>rs822396</b>			
Alelo A	77 (259)	81 (152)	67 (9)
Alelo G	23 (77)	19 (36)	33 (3)

PG: población general. GR: grupo de referencia. CM: cáncer de mama.

**Agradecimientos.** Este trabajo se realizó con el apoyo PRO-SIN 2016 de la Universidad de Guadalajara.

### **Bibliografía.**

- Louie S, Roberts L, Nomura D. Mechanisms linking obesity and cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2013;1831(10):1499-1508.
- Codoñer-Franch, PAlonso-Iglesias, E. Resistin: Insulin resistance to malignancy. *Clinica Chimica Acta*. 2015; 438: 46–54.
- Rose DVona-Davis L. The cellular and molecular mechanisms by which insulin influences breast cancer risk and progression. *Endocrine Related Cancer*. 2012; 19(6):R225-R241.
- Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs822396 [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2016 [citado el 12 Ago. de 2016]. Disponible desde: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=822396](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=822396)
- Reference SNP (refSNP) Cluster Report: rs1862513 [Internet]. Ncbi.nlm.nih.gov. 2016 [cited 12 August 2016]. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp\\_ref.cgi?rs=1862513](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/snp_ref.cgi?rs=1862513)



# CITOGENÉTICA Y CÁNCER

Jueves 10 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dr. Alfredo Corona Rivera Dra. María de la Luz Ayala Madrigal	CC-1, CC-2, CC-3, CC-4, CC-5

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
CC-1	117-Jue	<b>Rivera Juárez Renata</b> , Santiago Cano Virginia, Anguiano Alvarez Víctor Manuel, López Cristy Alfonso, Mutchinick Osvaldo M	SEÑALES ATÍPICAS DE FISH PARA LA SONDA <i>BCR/ABL</i> Y SU RELACIÓN CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO
CC-2	119-Jue	<b>Santiago Cano Virginia</b> , Rivera Juárez Renata, Anguiano Alvarez Víctor Manuel, Alfonso López Cristy, Mutchinick Osvaldo M	PACIENTES CON del(8)(q11.2q13) EN MOSAICO Y SU RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO DE VIDA
CC-3	121-Jue	<b>García Pérez Armando</b> , Quintanilla Betsabet, Sánchez Silvia, Molina Bertha, Ramos Sandra; Castro Oscar, Frias Sara	EFFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA ABVD Y MOPP SOBRE LA ESTRUCTURA DE LA CROMATINA DE ESPERMATOZOIDES DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN
CC-4	123-Jue	<b>Sanchez Sandoval Silvia R</b> , Reyes Jiménez Pedro, Rodríguez Gómez Alfredo, García De Teresa Benilde, Torres Maldonado Leda C, Paredes Aguilera Rogelio, Monsiváis Orozco Angélica, López Hernández Gerardo, Frías Vázquez Sara	ANÁLISIS CITOGENÉTICO DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS RELACIONADAS CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EN MÉDULA ÓSEA DE PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI.
CC-5	125-Jue	<b>Castro Ayala Oscar Ramón</b> , Ramos Ángeles Sandra E., Molina Álvarez Bertha, Frias Vázquez Sara"	MONITOREO DE GENOTOXICIDAD EN SOBREVIVIENTES AL LINFOMA DE HODGKIN DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA ABVD/RADIOTERAPIA

## SEÑALES ATÍPICAS DE FISH PARA LA SONDA BCR/ABL Y SU RELACION CON LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Renata Rivera Juárez<sup>1</sup>, Virginia Santiago Cano<sup>1</sup>, Víctor Manuel Anguiano Alvarez<sup>2</sup>, Cristy Alfonso López<sup>1</sup>, Osvaldo M. Mutchinick<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética, <sup>2</sup>Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” jcitogen@yahoo.com

**Palabras claves:** Señales Atípicas BCR/ABL, FISH, Imatinib.

**Introducción.** La sonda BCR/ABL está diseñada para la detección de la translocación 9;22. El patrón de fluorescencia positivo para una sonda de doble color y doble fusión es 2F1V1R, pero en el 17% de los pacientes positivos se han observado señales atípicas. El valor pronóstico de éstos patrones no es concluyente.

**Material.** Muestras de médula ósea de Enero de 2010 a Julio de 2015, sonda Vysis LSI BCR/ABL Dual Color Dual Fusión, equipo Leica DMRXA2.

**Método.** Se realizó cariotipo convencional a 24 horas y FISH en interfase, analizándose 200 núcleos en interfase y las metafases presentes en el área de hibridación.

**Resultados.** De los 29 pacientes atípicos diagnosticados (22.6%), en dos no fue posible recuperar el expediente. Veintiuno tienen diagnóstico de LGC (tablas 1 a 5), 15 se encuentran en fase crónica y 6 en fase aguda. Seis con diagnóstico de LAL (tabla 6).

Tabla 1. Pacientes con patrón de FISH 1F2V2R.

Fase	RHC	RCC	Último seguimiento	Vivo a (meses)
FC*	3 meses	3 meses	RC	16
FC	3 meses	3 meses	RC	32
FC*	3 meses	6 meses	RC	12
FA*	No lograda	No lograda	Recaída	29

\*Variante. Abreviaturas: fase crónica (FC), fase aguda (FA), respuesta citogenética completa (RCC), respuesta hematológica completa (RHC), respuesta completa (RC), transformación blástica (TB).

Tabla 2. Pacientes con patrón de FISH 1F1V2R.

Fase	RHC	RCC	Último seguimiento	Vivo a (meses)
FC	3 meses	9 meses	RC	39
FC	No lograda	No lograda	Sin respuesta	12

Tabla 3. Pacientes con patrón de FISH 1F2V1R.

Fase	RHC	RCC	Último seguimiento	Vivo a (meses)
FC	No lograda	No lograda	TB	15
FC	3 meses	3 meses	RC	31

Tabla 4. Pacientes con 3F1V1R.

Fase	RHC	RCC	Último seguimiento	Vivo a (meses)
FC	No lograda	No lograda	Sin respuesta	10
FC	No lograda	No lograda	Sin respuesta	1
FA*	No lograda	No lograda	Refractario	59

\*Isocromosoma del Ph<sup>1</sup>.

Tabla 5. Pacientes con patrón de FISH 1F1V1R.

Fase	RHC	RCC	Último seguimiento	Vivo a (meses)
FC	3 meses	6 meses	TB	80
FC	3 meses	6 meses	RC	25
FC	3 meses	18 meses	RC	41
FC	3 meses	6 meses	RC	21
FC	3 meses	6 meses	RC	16
FA	No lograda	No lograda	Fallecido	7
FA	No lograda	No lograda	Sin respuesta	43
FA	No lograda	No lograda	Sin respuesta	27

Tabla 6. Pacientes con LAL.

FA	No lograda	No lograda	Sin respuesta	12
RHC	RCC	Último seguimiento	Vivo a (meses)	Patrón de FISH
Recaída al mes	3 meses	Fallecido	19	9q34 disminuida
Refractario	No lograda	Fallecido	13	3F1V1R
Recaída al mes	No lograda	Recaída	5	1F1V1R
Recaída al mes	6 meses	Recaída	24	1F2V2R
Refractario	No lograda	Fallecido	2	2F1V2R
Recaída al mes	6 meses	Recaída	12	1F2V1R*

\*Variante

### Discusión y Conclusiones:

La frecuencia de señales atípicas en nuestro estudio es superior a la reportada en la literatura (22.6% vs 17%). Existen reportes controversiales en cuanto al efecto de la aparición de las señales atípicas sobre el pronóstico de los pacientes. En nuestro estudio los pacientes con LGC en FC con 1F2V2R tuvieron el 100% de RHC y RCC y un promedio de supervivencia (PS) de 20 meses, mientras que para los pacientes en FA no se obtuvo respuesta de ningún tipo aunque la supervivencia fue similar. Existen reportes donde se argumenta que éste patrón de fusión confiere pronóstico desfavorable, pues el mecanismo de ocurrencia es en dos pasos, lo que refleja una mayor inestabilidad cromosómica. En nuestra casuística pareciera que depende más de la fase de la enfermedad.

Se observó una tendencia similar en los casos con 1F1V1R, en los cuales el 80% en FC tuvieron respuesta completa y sólo uno progresó a transformación blástica, mientras que en FA no se obtuvo respuesta. La literatura menciona que el mecanismo de la microdelección del gen quimérico *ABL/BCR* ocurre en un solo paso y por tanto no altera el pronóstico de los pacientes que lo presentan, pero no es lo observado en nuestro estudio.

Otro hallazgo interesante es que en nuestra serie de pacientes el 100% de las microdelecciones del gen quimérico *ABL/BCR* ocurrió en casos con translocación convencional, mientras que en la literatura se dice que la frecuencia de éstas es de 12.7%.

En el caso de los pacientes con LAL se confirma que la presencia de la translocación 9;22, confiere un mal pronóstico no importando el patrón de FISH presente ni el mecanismo con que se genere.

### Bibliografía.

Marzocchi, G. et. al., Blood. 2011;25(117):6793-6800  
Gorusu, M. et. al., Cancer Genet Cytogenet. 2007;173:97-106  
Richebourg, S. et. al., Cancer Genet Cytogenet. 2008;182:95-102  
Bennour, A. et. al., Cancer Genet Cytogenet.. 2009;194:30-37

## PACIENTES CON del (8)(q11.2q13) EN MOSAICO Y SU RELACIÓN CON EL PRONÓSTICO DE VIDA.

Virginia Santiago Cano<sup>1</sup>, Renata Rivera Juárez<sup>1</sup>, Víctor Manuel Anguiano Alvarez<sup>2</sup>,  
Cristy Alfonso López<sup>1</sup>, Osvaldo M. Mutchinick<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética, <sup>2</sup>Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”  
v\_isantiagocano@gmail.com

**Palabras claves:** Pronóstico, Delección 8q, supervivencia

**Introducción** Las alteraciones del cromosoma 8, con mayor frecuencia se refieren a la trisomía en una gran variedad de diagnósticos hematológicos con una frecuencia de hasta el 20% o a translocaciones como en el Linfoma no Hodgkin t(8,14)(q24;q32). En enfermedades de tumores sólidos se encuentra en el 25% de los casos, amplificación del brazo largo en melanoma ocular y cáncer de próstata.

En cuanto a las delección de 8q11.2-13 en la literatura se encontró un caso constitucional con anomalías congénitas, pacientes con diagnósticos de Linfoma No-Hodgkin, linfomas de células grandes y linfoma folicular, donde reportan el hallazgo acompañado de otras alteraciones numéricas y estructurales adicionales por lo que no es posible asignarle un valor pronóstico individual a la delección mencionada.

Por lo que los pacientes diagnosticados en el Instituto constituyen un buen indicador al presentarse la delección como alteración aislada en metafases de cultivo de médula ósea (MO) con diferentes diagnósticos hematológicos no reportados a la fecha.

**Material.** Muestras de MO de nueve pacientes con diferentes diagnósticos Hematológicos: seis femeninos y tres masculinos. Cuatro con síndrome mielodisplásico (SMD), dos leucemia aguda mieloide (LAM), dos leucemia aguda linfocítica (LAL), una leucemia mielomocítica crónica (LMMC). Con un promedio de edad de 56.7 años (23-74 años) En el periodo de junio del 2010 a mayo 2016.

**Método.** Se realizó cultivo a 24 horas de muestras de médula ósea con medio de cultivo Marrow Max, se cosecharon y se bandearon las laminillas con la técnica convencional GTG. Se documentaron en la estación de citogenética Leica DMRX A2.

**Resultados.** Se analizaron 9 pacientes, seis con un mosaico de la delección intersticial (8)(q11.2q13) con línea celular normal, tres de ellos con respuesta hematológica completa en el seguimiento, el resto falleció después de una sobrevida de 4 días a 16 meses

En tres además de la del(8)(q11.2q13) y la línea normal, se identificaron otras alteraciones estructurales o numéricas que involucraron a los cromosomas X,2,3,5,8,10,11,12,13 y 16, de éstos uno falleció y dos sigue en vigilancia Hematológica. *Tabla 1.*

**Tabla 1 Pacientes con del(8)(q11.2q13).**

Dx.	Cariotipo	Supervivencia	Estado
SMD	mosaico	11 meses	RHC
SMD	mosaico	4 días	fallecido
SMD	mosaico	20 meses	RHC
SMD	mosaico	2 meses	seguimiento RHC
LAM	complejo	7 meses	fallecido
LAM	complejo	13 meses	fallecido
LLA	mosaico	16 meses	fallecido
LLA	mosaico	14 días	fallecido
LMMC	complejo	60 meses	seguimiento RHC

\*RHC: Remisión Hematológica Completa

\*\*Mosaico: del(8)(q11.2q13) con una línea normal.

\*\*\*Complejo: del(8)(q11.2q13)/alteraciones adicionales/ línea normal

### Discusión y Conclusiones:

En cuanto al diagnóstico, llama la atención que en los SMD, de los cuatro pacientes sólo uno falleció y tres tuvieron respuesta hematológica completa a 2, 11 y 20 meses, respectivamente, con un promedio de sobrevida de 11 meses.

Mientras que en las leucemias sólo el paciente con LMMC aún permanece en vigilancia, con una sobrevida de 60 meses y los cuatro restantes fallecieron a los 7, 13, 16 meses y 14 días., respectivamente, con un promedio de sobrevida de 12 meses. *Tabla 1.*

Observamos que la relación hombre mujer es de 2:1 para esta alteración en general. Al parecer el hecho de presentar la alteración cromosómica del(8)(q11.2q13) confiere un pronóstico desfavorable a los pacientes con diagnóstico de Leucemia, mientras que es más benigno cuando el diagnóstico es SMD. Aproximadamente 145 genes se localizan dentro de la región deletada del cromosoma 8, de los cuales 37 son codificantes sin relación a enfermedades hematológicas.

### Bibliografía.

Cammon. American Journal of Medical Genetics 133A:326-330(2005)

David W. et.al., IOVS, June 2015, vol. 56, No.6,

El Gammal et.al., Clin.Cancer Res; 16(1) January 1, 2010

Sandra R. et.al., Blood, 1 July 2002 vol. 100, N0. 1.

## EFFECTO DE LA QUIMIOTERAPIA ABVD Y MOPP SOBRE LA ESTRUCTURA DE LA CROMATINA DE ESPERMATOZOIDES DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

(1)Armando, García\*; (2) Betsabet, Quintanilla; (1) Silvia, Sánchez; (1) Bertha, Molina; (1) Sandra, Ramos; (1) Oscar, Castro; (1,3) Sara, Frias. \*\*

(1) Laboratorio de Citogenética, INP; (2) Laboratorio de Toxicología, CINVESTAV IPN; (3) Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM.

\*armandogarcia1979@gmail.com, \*\*sarafrias@biomedicas.unam.mx

*Palabras clave: Linfoma de Hodgkin, quimioterapia, SCSA.*

**Introducción:** El linfoma de Hodgkin (LH), es una neoplasia maligna en la que los tratamientos empleados son muy eficientes, con sobrevida a 10 años de 80%; esto genera una población en edad reproductiva expuesta a agentes identificados como genotóxicos. Se sabe que ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Dacarbazina) produce oligospermia y azoospermia transitoria mientras que MOPP (mostaza nitrogenada, vincristina, procarbazona y prednisona), produce oligospermia o azoospermia de larga duración y azoospermia permanente en aproximadamente 80% de los pacientes, sin que se sepa la condición genotóxica de los espermatozoides remanentes en ellos.<sup>1,2</sup>

**Objetivo:** Evaluar el efecto de la quimioterapia ABVD y MOPP a nivel de daño estructural de la cromatina, en células germinales de sobrevivientes de linfoma de Hodgkin.

**Metodología:** Se estudió el semen de cuatro grupos de individuos: (I) 18 voluntarios sanos, (II) 4 pacientes pre-tratamiento (Pre-Tx), (III) 23 tratados con ABVD y (IV) 21 pacientes tratados con MOPP/ABVD. Se evaluó la estructura de la cromatina espermática por la metodología SCSA que consiste en someter a los espermatozoides a una desnaturalización ácida del ADN, incubar la muestra con naranja de acridina, la cual emite una fluorescencia verde cuando el DNA está íntegro o una fluorescencia roja en el ADN desnaturalizado, por daño estructural. El análisis se realizó por citometría de flujo. Los resultados se expresaron como la media del índice de fragmentación del DNA (DFI); se consideró un DNA estructuralmente dañado cuando el DFI > 25%.

**Resultados:** Los 18 sujetos sanos tuvieron DFI normal <25%. 2/4 individuos antes de tratamiento, tuvieron un DFI >25% (36% y 30%). Del grupo III 5/23 tratados con ABVD, tuvieron el DFI >25%

(42%,33%,33%,29% y 26%). Del grupo IV 7/21 tratados con MOPP/ABVD, tuvieron un DFI  $\geq$  25% (53%, 49%,36%, 33%, 31%,28% y 25%).

**Conclusiones:** Se encontraron valores altos de DFI en todos los grupos de pacientes y no en los individuos sanos. Una tercera parte del grupo de pacientes tratados con MOPP/ABVD presentaron alteración en la estructura cromatínica, mientras que en el grupo ABVD se encontraron alteraciones en cinco de los casos. Llama la atención que en el grupo pre-tratamiento dos de los cuatro pacientes tuvieron también alteración de la estructura de la cromatina, por lo que es necesario incrementar el número de estos pacientes, para determinar si es una característica propia de la enfermedad y no efecto de la quimioterapia y si partiendo de una basal alta de pacientes con esta afectación, el tratamiento pudiera específicamente incrementar el número de pacientes afectados; lo anterior ya que en el grupo tratado con MOPP se encontró un alto numero de pacientes con DFI elevados y se sabe que el componente Procarbazona puede inducir genotoxicidad en células madre germinales masculinas.

**Agradecimientos:** Vinculación a proyecto de Investigación INP. 003/2013 y al Financiamiento externo. CONACyT-FOSISS 162003

### Bibliografía:

1. Carter MC, Thompson EL, Simone JV. 1991. The survivors of childhood solid tumors. *Pediatr Clin North Am* 28:505-526.
2. Meistrich M, Wilson G, Mathur K, Fuller LM, Rodriguez A, McLoughin P, Romaguera JE, Cabsnillas FF, Ho CS, Lipshutz U, Hagemester FB. 1997. Rapid recovery of spermatogenesis after mitoxantrone, vincristine, vinblastine and prednisone chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 15:3488-3495.

## ANÁLISIS CITOGENÉTICO DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS RELACIONADAS CON NEOPLASIAS HEMATOLÓGICAS EN MÉDULA ÓSEA DE PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI.

Sánchez Sandoval Silvia<sup>1</sup>, Reyes Jiménez Pedro<sup>1,2</sup>, Rodríguez Gómez Alfredo<sup>1</sup>, García DeTeresa Benilde<sup>1</sup>, Torres Maldonado Leda C<sup>1</sup>, Paredes Aguilera Rogelio<sup>4</sup>, Monsiváis Orozco Angélica<sup>4</sup>, López Hernández Gerardo<sup>5</sup> y Frías Vázquez Sara<sup>1,3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría (INP); <sup>2</sup>Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS); <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM; <sup>4</sup>Servicio de Hematología, INP; <sup>5</sup>Servicio de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas, INP.

[sanchezsilvia2000@yahoo.com.mx](mailto:sanchezsilvia2000@yahoo.com.mx)

*Palabras Clave: Anemia de Fanconi, neoplasias hematológicas, FISH*

**Introducción.** La anemia de Fanconi (AF) es la causa más común de falla medular hereditaria, presenta una elevada predisposición a desarrollar síndromes mielodisplásicos (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA) (1). El seguimiento hematológico de los pacientes debe incluir, el análisis morfológico de la médula ósea (MO), y su evaluación citogenética en búsqueda de aberraciones cromosómicas clonales asociadas a SMD, como duplicaciones parciales 1q y 3q y/o pérdida parcial o completa del cromosoma 7 (2).

**Objetivo.** Identificar alteraciones cromosómicas clonales, mediante citogenética clásica y molecular, asociadas a procesos de malignización hematológica, en una población de pacientes con AF.

**Materiales y métodos.** Se recibieron 2-3 mL de aspirado de MO de 4 pacientes AF no trasplantados. Se realizó cosecha directa de 1-1.5 mL de MO y se analizaron 20 metafases mediante bandedo GTG. A partir de 1 ml de MO se obtuvieron células en interfase para realizar citogenética molecular con hibridación *in situ* con fluorescencia (iFISH). Se usaron sondas para las regiones LSI 1p36/LSI 1q25; LSI 3q27; LSI 7q31/CEP 7 (Vysis, Abbott). Se analizaron en microscopio de fluorescencia, para cada paciente, 500 células por cada cromosoma estudiado.

**Resultados.** El análisis por citogenética clásica no evidenció alteraciones cromosómicas clonales en ninguno de los pacientes; el iFISH mostró pérdida de la región 7q31 en 7.76% células del paciente FANC144 (dependiente de transfusión) y en 2.36% células del paciente FANC32 (bicitopénico), este último cercano al punto de corte sugerido para valores anormales ( $\geq 4\%$ ) por Mehta y cols. (2).

**Conclusiones:** Hasta el 7% de los pacientes AF desarrolla SMD, nuestros resultados mostraron un paciente con alteración cromosómica clonal y otro con probable evolución hacia clona. Localizar estas alteraciones es fundamental para llevar a cabo un seguimiento citogenético de los pacientes AF a fin de detectar de manera oportuna los cambios clonales hacia cáncer y optimizar el tiempo apropiado para el trasplante de MO.

### **Bibliografía.**

1. Hays L, Frohnmayer D, Frohnmayer L, Guinan E, Kennedy T, Larsen K, editors. Fanconi Anemia: Guidelines for Diagnosis and Management. 4th Ed. Eugene: Fanconi Anemia Research Fund; 2014.
2. Mehta PA, Harris RE, Davies SM, Kim MO, Mueller R, et al, 2010, Cancer Genet Cytogenet. 203: 180-186.

**Financiamiento:** Proyecto FOSISSS 2337-21; INP 041-2014.

## MONITOREO DE GENOTOXICIDAD EN SOBREVIVIENTES AL LINFOMA DE HODGKIN DESPUÉS DE LA QUIMIOTERAPIA ABVD/RADIOTERAPIA

Oscar R. Castro Ayala (1), Sandra E. Ramos Ángeles (1), Bertha Molina Álvarez (1), Sara Frias Vázquez (1,2)

(1) Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría. (2) Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

castrum.oc@gmail.com

Palabras clave: Linfoma de Hodgkin, Quimioterapia ABVD, Segundos cánceres

**Introducción:** El Linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna del tejido linfoide. En la actualidad se considera una enfermedad curable, incluso en las etapas más avanzadas, gracias a los logros en el campo de la quimioterapia<sup>1</sup>. Aproximadamente el 85-90% de los pacientes con esta enfermedad sobreviven con el tratamiento quimioterapéutico ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina) solo o combinado con radioterapia. La quimioterapia no tiene un blanco específico por lo tanto es importante conocer si causa daño genético celular subletal y si podría estar relacionado con efectos a largo plazo, como la aparición de segundos tipos de cáncer<sup>1</sup>.

**Objetivo:** Identificar las consecuencias cromosómicas en sobrevivientes al linfoma de Hodgkin a 2, 5 y 10 años posteriores al tratamiento ABVD/Radioterapia por medio de M-FISH.

**Material y Métodos:** En el estudio se incluyeron a cinco sobrevivientes al LH dos años post-tratamiento (ABVD-50, ABVD-80, ABVD-120, ABVD-135, ABVD-150); dos sobrevivientes cinco años después de la quimioterapia (ABVD-127, ABVD-141) y cinco a diez años (ABVD-76, ABVD-88, ABVD-138, ABVD-181, ABVD-190) después de haber recibido el tratamiento; además de cinco individuos sanos como controles. Todos firmaron carta de consentimiento informado. Se obtuvieron muestras de sangre periférica heparinizada y se realizaron cultivos de linfocitos de 48h de la manera convencional para la obtención de cromosomas metafásicos. Las laminillas de cada paciente se hibridaron con sondas para M-FISH (Metasystems). De cada muestra se capturaron y analizaron entre 90-100 metafases con el programa ISIS; se armaron los cariotipos M-FISH, se identificaron y se cuantificaron las alteraciones cromosómicas (numéricas y estructurales).

**Resultados:** En las muestras 2 años posterior a la quimioterapia se encontró que la frecuencia promedio para este grupo fue de 0.22; para el grupo de cinco años posterior al tratamiento fue de 0.087, mientras que para el grupo de diez años posterior a la quimioterapia el promedio de la frecuencia de aberraciones cromosómicas fue 0.24. En el grupo de los individuos sanos, el promedio de la frecuencia de aberraciones cromosómicas fue de 0.020. De manera

general, se puede mencionar que las alteraciones cromosómicas estructurales fueron el tipo de aberraciones que se encontraron con mayor frecuencia en el grupo de sobrevivientes al LH, y estas se incrementaron hasta diez veces más con respecto a grupo control. Las principales alteraciones encontradas fueron translocaciones, deleciones, dicéntricos, acéntricos, rupturas cromatídicas y cromosómicas.

**Conclusiones:** La técnica de M-FISH ha demostrado ser una herramienta muy útil, ya que con ésta se han podido identificar alteraciones numéricas y estructurales más fácil en comparación con las técnicas de citogenética clásica. A éste respecto, en nuestra población de estudio se observó un incremento importante en la frecuencia de alteraciones cromosómicas con respecto al grupo control. Los agentes químicos contenidos en los esquemas quimioterapéuticos son probados mutágenos y clastógenos, los cuales causaron daño genotóxico sobre las células troncales hematopoyéticas, ya que se encontró daño tardío, incluso hasta 10 años posteriores al tratamiento, probablemente sobre algunos genes de vigilancia o de reparación del daño al DNA, lo anterior debido a que se trata de alteraciones no específicas y a que no se encontraron clonas. Sin embargo, es necesario aumentar la población de estudio, para tener el mismo número de muestras en los diferentes años posterior al tratamiento para corroborar los datos obtenidos y determinar la variabilidad individual.

**Agradecimientos:** Proyecto parcialmente financiado por CONACyT 32557.

### Bibliografía:

1. Gobbi GP, Ferreri JMA, Ponzoni M, Levis A. Hodgkin Lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2012;1649:1-22

# CITOGENÉTICA

Jueves 10 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. Netzi Rivera Sánchez Dra. Mayra Gallegos Rivas	CG-1, CG-2, CG-3, CG-4, CG-5, CG-6

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
CG-1	127-Jue	<b>Armijos Torres Jessica Cristina</b> , García Delgado Constanza, Morales Jiménez Berenice, Aparicio Onofre Ana Yolotl, Cervantes Peredo Alicia, Morán Barroso Verónica Fabiola	ANÁLISIS CLÍNICO Y CITOGENÉTICO DE UN CASO CON SÍNDROME DE invdup(15)/TETRASOMÍA 15q
CG-2	129-Jue	<b>Lara Enríquez Rosa Martha</b> , García Delgado Constanza, León Carlos Nayla Yazmín, Morales Jiménez Ariadna Berenice, Villa Morales Judith, Cervantes Peredo Alicia, Morán Barroso Verónica Fabiola	MONOSOMÍA 3p Y TRISOMÍA 20p EN UNA FAMILIA CON t(3;20)(p26;p12)
CG-3	131-Jue	<b>Gaytán Nares Karla Nathalie</b> , Alonso Muñoz Carlos, Pérez Contreras Víctor Alfredo, Cortés Penagos Carlos	EVIDENCIA DE MOSAICISMO DINÁMICO DEL CROMOSOMA X
CG-4	133-Jue	<b>Soto Palomec Karina</b> , García Quintana Mónica	DELECIÓN 11q, PRESENTACION DE DOS CASOS
CG-5	135-Jue	<b>Hidalgo Ostoa Miriam</b> , López Ramírez Samantha, Arévalo Fragoso Viridiana, Santillán Hernández Yuritzi, García Ortiz Liliana, Chima Galán María del Carmen, Sánchez Guerrero Cecilia, Guevara Yáñez Roberto, Yerena De Vega María Concepción A.	DISGENESIA GONADAL MIXTA ASOCIADA A mos45,X/46,X, idic(Y)(q11.2)



CG-6	137-Jue	<b>Lopez</b> <b>Samantha</b> , Hidalgo Ostoa Miriam, Arévalo Fragoso Viridiana, Santillán Hernández Yuritzi, Guevara Yáñez Roberto, García Ortiz Liliana, Chima Galán María del Carmen, Trujillo Cabrera Diana, Yerena De Vega María Concepción A.	<b>Ramirez</b> FENOTIPO FEMENINO CON TALLA BAJA Y CARIOTIPO 46,X,idic(X)(p11)
------	---------	--	---

## ANÁLISIS CLÍNICO Y CITOGÉNÉTICO DE UN CASO CON SÍNDROME DE *invdup(15)/TETRASOMÍA 15q*

Jéssica Cristina Armijos Torres<sup>1</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Ariadna Berenice Morales Jiménez<sup>1</sup>, Ana Yolotl Aparicio Onofre<sup>1</sup>, Alicia Cervantes Peredo,<sup>2</sup> Verónica Fabiola Morán Barroso<sup>1</sup>

1) Depto. Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez, 2) Servicio Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga/ F. Medicina, UNAM, Ciudad de México, México.

cris\_armi1@hotmail.com / vfmoran@himfg.edu.mx

*Palabras clave: cromosopatía, inv dup 15, tetrasomía 15q*

**Introducción:** La región cromosómica 15q11-q13 es inestable debido a la presencia de elementos de DNA repetidos. En esta ocurren diversos rearrreglos: deleciones asociadas a los Síndromes de Angelman (SA) y Prader-Willi (SPW) o formación de cromosomas marcadores por duplicación-inversión (1). La incidencia del síndrome del *idic(15)* es 1/30,000 nacimientos, con igual proporción de sexos (1,2). La *invdup(15)* es el cromosoma marcador adicional más común; la mayoría son bisatelitados y dicéntricos y resultan en una tetrasomía 15q (3). El cuadro clínico se caracteriza por hipotonía central, retraso en el desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual, epilepsia y comportamiento autista. **Objetivo:** describir y analizar las características clínicas y citogenéticas de un paciente con un cromosoma marcador adicional que resultó en tetrasomía 15q.

**Sujeto de estudio:** masculino de 10 meses de edad referido por retraso en el desarrollo psicomotor, antecedente de hipotonía y dismorfias menores. Gesta única de madre de 38 años y padre de 33 años, sanos, no consanguíneos. Obtenido a término por vía abdominal, peso: 2 450gr (p10-25), talla: 49cm (p10-25). Exploración Física: Peso 7.5kg (<p3), talla: 70 cm (<p3), perímetro cefálico: 44cm (<p3). Abombamiento frontal de predominio derecho, aplasia *cutis* occipital de 1.5 cm, hemangioma en nuca, telecanto, epicanto bilateral, fisuras palpebrales horizontales, puente nasal ancho, narinas antevertidas, paladar alto. Clinodactilia de 5° orjejo bilateral y pliegue hallucal en pie derecho. El EEG mostró disfunción subcortical de predominio fronto-temporal bilateral y la TAC craneal mostró aplanamiento posicional parieto-occipital izquierdo, aumento de volumen de surcos y cisuras encefálicas que denotaban atrofia. La prueba de Battelle reportó retraso significativo del desarrollo con IQ 66.

**Estudios citogenéticos:** El cariotipo con bandas GTG del *propositus* fue: 47,XY,+mar[25] y el de su madre 46,XX[25]. Se realizó FISH al paciente con la sonda para la región SPW/SA (CEP15, SNRPN 15q11-q13 y PML 15q22) (Vysis, laboratorio Abbott, Abbott Park, Illinois, U.S.A) con resultado: nuc ish (CEP15,SNRPN)X4, (PMLX2)[200]. Lo que resultó en una tetrasomía 15q proximal que incluye a la región de SPW/SA.

**Discusión:** La mayoría de las *invdup(15)* son *de novo* y de origen materno. Los rasgos dismórficos asociados son sutiles y las malformaciones mayores se presentan en un 25-50%, por lo que los pacientes pueden estar subdiagnosticados. Nuestro paciente presenta un cuadro clínico similar al reportado con retraso en el desarrollo psicomotor y en el crecimiento, antecedente de hipotonía, dismorfias faciales y alteraciones cerebrales, manifestaciones reportadas con una frecuencia de 75% (4). La epilepsia es otro dato del síndrome (1,2), si bien el paciente no la presenta, si existen alteraciones en el EEG; así mismo no se encontraron alteraciones gastrointestinales ni defectos cardíacos (4).

**Conclusiones:** El paciente presentó las manifestaciones clínicas asociadas con el síndrome de tetrasomía 15q, el cual fue confirmado por estudios citogenéticos. La evaluación inicial de pacientes con dismorfias y discapacidad intelectual de origen desconocido constituye un reto diagnóstico y su abordaje debe incluir descartar aberraciones cromosómicas, lo que permitirá ofrecer el manejo adecuado y un asesoramiento genético preciso.

**Bibliografía:** (1) Battaglia A, et.al. 2016. Am J Med Genet Part A 999A:1-9. (2) Battaglia A, et.al. 2010. Am J Med Genet Part C 154C:448-455. (3) Rossi E, et al. 2012. PLoS ONE 7: e39180 (4) Battaglia A. 2005. Orphanet Journal of Rare Diseases 3:30.

## MONOSOMÍA 3p Y TRISOMÍA 20p EN UNA FAMILIA CON t(3;20)(p26;p12)

Rosa Martha Lara Enríquez<sup>1</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Nayla Yazmín León Carlos<sup>1</sup>, Ariadna Berenice Morales Jiménez<sup>1</sup>, Judith Villa Morales<sup>1</sup>, Alicia Cervantes Peredo<sup>2</sup>, Verónica Fabiola Morán Barroso<sup>1</sup>.

1)Depto. Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2) Servicio de Genética Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga / F. Medicina, UNAM, Ciudad de México, México.

[romalaen@hotmail.com](mailto:romalaen@hotmail.com) / [yfmoran@himfg.edu.mx](mailto:yfmoran@himfg.edu.mx)

*Palabras clave: translocación, monosomía parcial 3p, trisomía parcial 20p*

**Introducción:** El síndrome por monosomía 3p (M3p; MIM 613792), es causado por delección en 3pter-p25. Se caracteriza por microcefalia, trigonocefalia, hipotonía, retraso en el desarrollo psicomotor y dismorfias faciales así como paladar hendido, defectos atrioventriculares y anomalías gastrointestinales (1,2). La trisomía 20p (T20p) se ha asociado con discapacidad intelectual (DI), retraso en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, dismorfias faciales, paladar hendido o alto, micrognatia y anomalías dentales, vertebrales, renales y cardíacas, entre otros (3,4,5). La mayoría de los casos de T20 se acompañan de una monosomía parcial que involucra a otro cromosoma por lo que es difícil establecer la relación con el fenotipo de esta aneuploidía. **Objetivo:** Analizar las características clínicas y citogenéticas de dos hermanos con una M3p y T20p secundarias a una t(3;20) familiar.

**Sujetos de estudio:** Se estudió un caso familiar de 2 hermanos referidos por DI y síndrome dismórfico. Padres jóvenes sanos, no consanguíneos con antecedente de un aborto espontáneo, hermano de 10 años sano. Dos tías paternas con DI y fenotipo similar. **Paciente 1:** Masculino de 8 años, producto de gesta 3 con sospecha prenatal de atresia duodenal, obtenido a término vía vaginal, peso 3350g (p50), talla 51cm (p50) y Apgar 8/9. Al nacimiento se corroboró atresia duodenal, corregida quirúrgicamente a los 2 días de vida. Conocido a los 4 años por DI, trastorno de conducta, estrabismo, incompetencia velopalatina y paladar hendido submucoso (PHS). EF: peso 29.2kg (p25.50), talla 128cm (p25-50), PC 50.5cm (p25-50). Dolicocefalia, hirsutismo bitemporal, cejas arqueadas, fisuras palpebrales ascendentes, epicanto y telecanto bilateral, euriblefaron, puente plano, dorso recto, columnela larga, base ancha, punta descendente, filtrum corto, ancho, labios gruesos, labio superior evertido, diastema, PHS, úvula bífida, retrognatia, hoyuelo preauricular derecho y cuello corto. RM de cráneo con ensanchamiento del espacio subaracnoideo en la fosa posterior. **Paciente 2:** Femenino de 7 años, gesta 4,

obtenida a término vía vaginal, peso 3100g (p10-25), talla 51cm (p50), Apgar 7/9, recibió maniobras de reanimación. Conocida a los 3 años por DI, persistencia de conducto arterioso, PHS, trastorno de conducta y hermano con fenotipo similar. EF: peso 30kg (p90), talla 130cm (p75-90), PC 52cm (p50). Dolicocefalia, cejas arqueadas, fisuras palpebrales ascendentes, epicanto bilateral, puente plano, dorso recto, columnela larga, base ancha, punta descendente, filtrum corto y ancho, labios gruesos, diastema y hoyuelo preauricular izquierdo.

**Estudios citogenéticos:** Cariotipo bandas GTG en ambos casos: add(3)(p26), madre normal, padre: 46,XY,t(3;20)(p26;p12)[25]. Cariotipo de los pacientes: 46,XY,der(3)t(3;20)(p26;p12)pat[25] y 46,XX,der(3)t(3;20)(p26;p12)pat[25], hermano portador balanceado; cariotipo tía: 46,XX,der(3)t(3;20)(p26;p12)[25] y abuela paterna normal.

**Discusión:** Se identificaron tres casos en dos generaciones con der(3) de una t(3;20), producto de la segregación adyacente 1 de origen paterno que condiciona M3p y T20p. La mayoría de sus datos clínicos son compatibles con T20p (3,5). La alteración gastrointestinal del paciente 1 podrían deberse a la M3p (2). La malformación cardíaca de la paciente 2 se ha descrito en 1/3 de los pacientes en ambos síndromes (5,7).

**Conclusiones:** Se presentó un caso familiar de M3p y T20p. El abordaje de pacientes con rearrreglos cromosómicos complejos es un reto diagnóstico. Se confirmaron las características clínicas asociadas a las regiones cromosómicas implicadas lo que permitió proporcionar manejo y asesoramiento genético a esta familia.

**Bibliografía** (1) *J AAPOS*,(2012).16:473-5. (2) *Taiwan J Obstet Gynecol*,(2016).55:288-292. (3) *Gene*,(2013). 524:368-372. (4) *Am J Med Genet A*,(2011).155:2754-2761. (5) *Ann Lab Med*,(2012).32:91-94. (6) *Pediatr Neonatol*,(2013).54:202-6.

## EVIDENCIA DE MOSAICISMO DINÁMICO DEL CROMOSOMA X

Karla Nathalie Gaytán Nares<sup>1</sup>, Carlos Alonso Muñoz<sup>1</sup>, Víctor A. Pérez Contreras<sup>1</sup>, Carlos Cortés Penagos<sup>1,2</sup>, Mendel, Morelia Michoacán<sup>1</sup>. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo<sup>2</sup>

qfb.karla.nathalie@hotmail.com – neocccs@yahoo.com

Palabras clave: Cariotipo, FISH, cromosoma en anillo, mosaico.

**Introducción.** Un cromosoma en anillo es un rearrreglo estructural formado a partir de la delección de las regiones distales, seguida de una fusión de estos extremos formando una nueva estructura circular o anillo (r). Este tipo de anomalía cromosómica es de baja frecuencia (1/30,000 a 1/60,000) y puede presentarse en cualquiera de los cromosomas humanos. El fenotipo es diverso, correlacionado con el tamaño y la inestabilidad del cromosoma en anillo.<sup>[2]</sup> Entre las características clínicas que se presentan son retraso en el desarrollo, signos dismórficos, talla baja, microcefalia, déficit intelectual, defectos cardíacos, retraso psicomotor e infertilidad. En algunos casos puede presentarse un cromosoma en anillo sin consecuencias clínicas aparte de infertilidad.<sup>[3][1]</sup> La inestabilidad del cromosoma en anillo origina un mosaicismo dinámico que es la presencia de diversas líneas celulares debido a los efectos del intercambio de cromátides hermanas en la mitosis, entre ellos son, doble formación de anillo, cambios complejos del anillo, duplicación del anillo, apertura del anillo, pérdida del cromosoma en anillo (monosomía).<sup>[3]</sup>

Objetivo: Presentar la evidencia de mosaicismo dinámico en el cromosoma X en anillo.

**Material.** Sangre total de paciente femenino con diagnóstico presuntivo de síndrome dismórfico.

**Métodos.** Se realizó cariotipo convencional (bandas GTG) y análisis mediante FISH, utilizando la sonda de pintado WCPX y de secuencia única centromérica DXZ1, Xp11.1-q11.1 de CYTOCELL.

**Resultados.** El análisis citogenético de 200 metafases mostró un cariotipo: *mos45,X[31]/46,X,r(X)(p21q12)? [138]/46,X,r(X)(p22.1q22)? [30]/47,X,r(X)(p22.1q22)?x2[1]*. La línea celular con mayor representatividad se muestra en la figura 1.

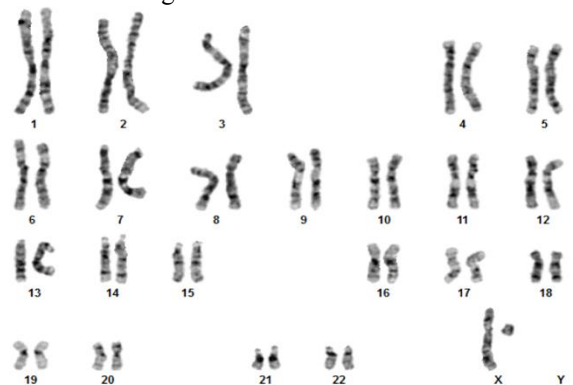


Fig. 1. Cariotipo 46,X,r(X)(p21q12)?.

Con el fin de confirmar el origen de los anillos obtenidos por Citogenética, se llevó a cabo un análisis de FISH (pintado cromosoma X). Se analizaron 30 metafases, 6 presentan una señal (wcpX) y 24 metafases dos señales (wcpX), señales que corresponden al cromosoma X. Presentaron anillos de diferente tamaño, lo cual correlaciona con lo observado en el cariotipo convencional (figura 2).

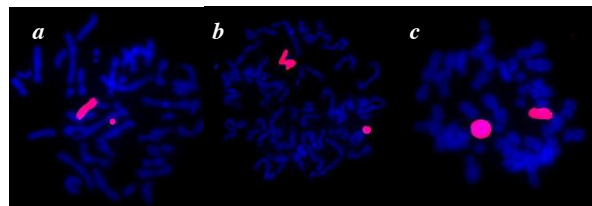


Fig. 2. a) *r(X)(p21q12)?* b) *r(X)(p22.1q22)?* c) *r(X)(p22.3q28)?*

Se procedió a evidenciar los centrómeros a través de un análisis de FISH (sonda DXZ1) observando una señal en 80 interfases y 3 metafases, dos señales en 193 interfases y 15 metafases (Fig. 3, a, b y c).

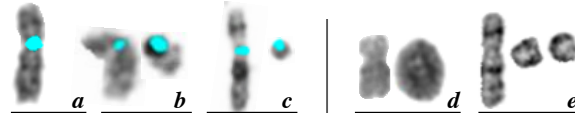


Fig. 3. Mosaicismo dinámico del cromosoma X.

**Las diferentes líneas celulares se expresan como:**

*mos45,X[40]/46,X,r(X)(p21q12)? [168]/46,X,r(X)(p22.1q22)? [38]/46,X,r(X)(p22.3q28)? [1]/47,X,r(X)(p22.1q22)?x2[1].ish r(X)(wcpX+,DXZ1+).* Figura 3 (a-e).

**Conclusiones.** Se demuestra el mosaicismo dinámico del cromosoma X. El cromosoma en anillo presenta inestabilidad en la división celular generando mosaicos o diferentes líneas celulares, una consecuencia de la inestabilidad es la presencia de aneuploidías. El intercambio de material entre cromátides hermanas genera rearrreglos como anillos dicéntricos, anillos entrelazados, que con rupturas consecuentes forman anillos desbalanceados en cuanto a tamaño y material genético. La inestabilidad del anillo infliere en la variabilidad del fenotipo. Verificar los puntos de ruptura con CGH Array, para conocer los genes involucrados.

**Agradecimientos.** Elik A.M, Carlos A.C, Carlos G.M, Liliana H.R. y María G. G, por su colaboración.

**Bibliografía.** 1. Pooja C, Sushil K, Anjali R, Amit K. 2016. JARG, 1-8. 2. Caba L, Rusu C, Plăiașu V, Gug G, Grămescu M, et al. 2012. BJMG 15/2, 35-46. 3. Guilherme R, Ayres V, Kim C, Pellegrino R, Takeno S, et al. 2011. BMC Medical Genetics 12:171.

## DELECIÓN 11q, PRESENTACION DE DOS CASOS.

Karina Soto Palomec, Mónica García Quintana. Hospital de la Niñez Oaxaqueña Laboratorio de Citogenética. kary76m@gmail.com

*Palabras clave: delección, trombocitopenia, trigonocefalia,*

**INTRODUCCION:** El síndrome 11q se debe a una delección parcial en la región terminal del brazo largo del cromosoma 11. Es una alteración cromosómica infrecuente descrita por primera vez en 1973 por Jacobsen et al y de la que actualmente se encuentran publicados más de 90 casos en el mundo, es una entidad de genes contiguos. Los pacientes con este síndrome presentan un amplio espectro de rasgos fenotípicos, con anomalías congénitas múltiples, alteraciones hematológicas y retraso mental, causadas por una delección en el cromosoma 11, con una prevalencia de 1:100 00 nacidos vivos, presentan dificultades para la alimentación un 20% fallecen en los primeros 2 años de vida.

El tamaño de la delección varía de ~7 a 20 Mb, con el punto de rotura proximal en la subbanda 11q23.3 o en una región más telomérica; la delección se extiende generalmente hasta el telómero. En un 85% de los casos descritos, la delección ocurre *de novo*, y en un 15% de casos es el resultado de una segregación no equilibrada de una translocación familiar equilibrada, o de otros reordenamientos cromosómicos. En una minoría de casos, el punto de rotura se encuentra en el sitio frágil del gen *FRA11B*.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Caso 1: Paciente femenina de 2 años 10 meses Padre de 27 años Madre 27 años, no consanguíneos, G1 normoevolutivo obtenida por cesárea por posición pélvica, Apgar 9-9 peso 3kg talla 50cm DP a los 4 meses no hay sostén cefálico se encuentra hipertónica EF cráneo con trigonocefalia, fisuras palpebrales pequeñas, ptosis palpebral, nariz corta, paladar alto, comisuras labiales hacia abajo, tórax amplio con teletelia, tiene gastrostomía por falta de succión y ERGE extremidades manos con pliegue palmar transverso bilateral, a los 3 meses realizan transfusión por hb 8g/dl anemia detectada a los 2 meses, a los 4 meses presento anemia normocítica-normocromica, trombocitopenia moderada.

Caso 2: Masculino 1 año, padre 39, madre 34 sanos no consanguíneos, 2 hermanos sanos. APERI: Oligohidramnios, y restricción del crecimiento intrauterino, obtenido a las 28 SDG, peso 1700 talla 43 cm con retraso del global del desarrollo, hipotonía, Normocefalo, fisuras oblicuas, paladar alto, hoyuelos en codos y rodillas pezón supernumerarios, hipospadias coronal, talón prominente, valgo de retropie. Presento hepatomegalia, esplenomegalia y trombocitopenia.

**RESULTADOS:** Caso 1: Se realizó cariotipo convencional bandas GTG con un resultado de 46,XX,del(11)(q23.3-qter)

Caso 2: 46,XY,del(11)(q?)

**CONCLUSIONES** En el caso 1 se hizo la correlación genotipo-fenotipo concluyendo se trata de un síndrome de Jacobsen se realizó estudio de citogenética a los padres con resultado normal, por lo que se concluye se trata de un caso de novo, no se contó con estudios moleculares. El caso 2 no se ha podido determinar aun la causa.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Mattina Teresa et al; Jacobsen Syndrome; BioMed Central 2009
- 2.- Nalbantoğlu B<sup>1</sup>, Donma MM, Nişli K, Paketçi C, Karasu E; Jacobsen syndrome without thrombocytopenia: a case report and review of the literature. Turk J Pediatr 2013
- 3.- Favier R, Akshoomoff N, Mattson S, Grossfeld Jacobsen syndrome: Advances in our knowledge of phenotype and genotype. P. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2015 Sep;169(3):239-50.
- 4.- N. Fernandez Gonzalez, S PrietoEspuñez et al; delección terminal del 11q (síndrome de Jacobsen) asociada a atresia duodenal con páncreas anular

## DISGENESIA GONADAL MIXTA ASOCIADA A mos45,X/46,X,idic(Y)(q11.2)

Miriam Hidalgo-Ostoa<sup>1</sup>, Samantha López-Ramírez<sup>1</sup>, Viridiana Arévalo-Fragoso<sup>1</sup>, Yuritz Santillán-Hernández<sup>1</sup>, Liliana García-Ortiz<sup>2</sup>, María del Carmen Chima-Galán<sup>2</sup>, Cecilia Sánchez-Guerrero<sup>3</sup>, Roberto Guevara-Yáñez<sup>4</sup>, María Concepción A. Yerena-De Vega<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica, <sup>2</sup>División de Medicina Genómica; <sup>3</sup>Laboratorio de Genética, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE; <sup>4</sup>Laboratorio BIOGEN  
Correo electrónico: mairim.hidalgo@gmail.com

*Palabras clave: Isodicéntrico, ambigüedad genital, mosaico*

**Introducción:** La disgenesia gonadal mixta tiene una incidencia global de 1.5/10,000 recién nacidos vivos. Aproximadamente el 90% de los cromosomas isodicéntricos se presentan asociados a trastornos del desarrollo sexual con cariotipo mos45,X/46,X,idic(Y)(q11.2). Entre las anomalías estructurales del cromosoma Y, los cromosomas isodicéntricos se presentan en el 26.5% de los casos.

**Objetivo:** Reportar el caso de paciente con disgenesia gonadal mixta y cariotipo: mos46,X,idic(Y)(q11.2)[77]/45,X[29]

**Material y Métodos:** Se realizó historia clínica, árbol genealógico, cariotipo con bandas GTWG en sangre periférica, hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH), PCR de punto final y PCR-Multiplex.

**Resultados:** Paciente de 5 meses de edad referido como femenino, producto de primera gestación de padres jóvenes no consanguíneos, embarazo normoevolutivo de 37 semanas con parto distócico por desproporción cefalopélvica. Peso de 2900 gramos, talla de 47 centímetros y Apgar 8/9. Al nacimiento se detecta ambigüedad genital y cariotipo realizado en otra Institución reportado como 45,X[20]. Exploración física: dolicocefalia, línea capilar posterior de implantación baja, pabellones auriculares de baja implantación, prominentes y rotación posterior, fisuras palpebrales dirigidas hacia arriba, *pterygium colli*, tórax en escudo, teletelia, soplo sistólico grado I/VI de Levine en foco pulmonar, acortamiento de cuarto metacarpiano bilateral, genitales externos con presencia de falo (3cm), escroto bífido (Prader 3), criptorquidia bilateral e hipospadias.

Por presentación clínica atípica respecto al resultado de citogenética se repite estudio en sangre periférica.

Cariotipo: mos46,X,idic(Y)(q11.2)[77]/45,X[29]

FISH: mos 46,X,+mar/45,X. ish idic(Y)(DXZ1+,DYZ3++,SRY++)[17]. nuc ish(DXZ1x1,DYZ3x2,SRYx2)[958].

Secuencias de cromosoma Y: SRY, Ycen, PABY, Yq y Xcen positivos.

Regiones AZFa, AZFb y AZFc: presentes.

**Conclusiones:** Presentamos el caso de paciente con disgenesia gonadal mixta asociado a cromosoma Y isodicéntrico en mosaico a quien inicialmente se asignó sexo femenino, sin embargo al no corresponder con fenotipo se inició un análisis del caso para determinar el origen de las malformaciones encontradas a nivel genital que no corresponden de acuerdo a la literatura a un resultado 45,X no asociado a mosaico. Las regiones AZFa, AZFb y AZFc se encuentran presentes, por lo que inferimos que el sitio de ruptura es Yq11.23. El espectro fenotípico en presencia de cromosoma Y isodicéntrico es muy variable: desde fenotipo normal al nacimiento, azoospermia y testículos pequeños, estatura corta, ovotestes, seminoma, tumor de células de la granulosa e incluso estigmas de espectro Turner: esto dependerá de la región cromosómica involucrada, puntos de ruptura y la línea celular predominante en el mosaico. En este caso corresponde a un isocromosoma de Yp en mosaico, con fenotipo esperado hacia masculino por presentar *SRY* así como regiones *AZF* integras, sin embargo la pérdida de *PAR2* puede condicionar alteraciones en la espermatogénesis. Asimismo el paciente presenta estigmas de Turner secundario a la línea 45,X que en sangre periférica se reporta de 29% pero es posible que el porcentaje difiera en otros tejidos. Se brindó asesoramiento genético a los padres, explicándose el riesgo elevado de degeneración gonadal maligna. La presentación clínica en el desorden de diferenciación sexual es muy variable y requiere un manejo multidisciplinario.

### Bibliografía:

1. Becker REN, Akhavan A. Urology Case Reports 5 (2016) 13-16.
2. Kuan LC, Su MT, Chen M, Kuo PL, Kuo TC. J Assist Reprod Genet (2013) 30:1559-1562.
3. Lehmann KJ, Kovac JR, Xu J, Fischer MA. J Assist Reprod Genet (2012) 29:939-942.
4. Mouafo Tambo FF, Dahoun S, Kamadjou C, Nwaha Makon AS, Fossi G, et al. Afr J Paediatr Surg. 2016 Jul-Sep;13(3):145-9.
5. Omrani MD, Hagh JK, Klein W, Gebauer J. Iranian Journal of Reproductive Medicine (2008) 6:57-64.

## FENOTIPO FEMENINO CON TALLA BAJA Y CARIOTIPO 46,X, idic(X)(p11).

Samantha López-Ramírez<sup>1</sup>, Miriam Hidalgo-Ostoa<sup>1</sup>, Viridiana Arévalo-Fragoso<sup>1</sup>, Yuritzi Santillán-Hernández<sup>1</sup>, Roberto Guevara-Yañez<sup>4</sup>, Liliana García-Ortiz<sup>3</sup>, María del Carmen Chima-Galán<sup>3</sup>, Diana Trujillo-Cabrera<sup>2</sup>, María Concepción A. Yerena-De Vega<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica, <sup>2</sup>Laboratorio de Genética, <sup>3</sup>División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE; <sup>4</sup>Laboratorio de Análisis Clínicos y Genéticos BIOGEN

Correo electrónico: [samy\\_0991@hotmail.com](mailto:samy_0991@hotmail.com), [conyerena@hotmail.com](mailto:conyerena@hotmail.com)

Palabras clave: cromosoma X, alteración citogenética, isodicéntrico.

**Introducción:** Las pacientes con un cromosoma isodicéntrico de brazos cortos del cromosoma X son fenotípicamente diferentes de los que presentan cromosoma isodicéntrico de brazo largos, este último asociado a un fenotipo de síndrome de Turner. Las pacientes con un cromosoma isodicéntrico de brazos cortos no tienen estigmas Turner. La incidencia estimada del cromosoma idic(X)(p11) en los casos de mosaico y no mosaico del síndrome de Turner es 1 en 14 000 mujeres. El fenotipo variable depende de la distribución de las células de mosaico, el estado de inactivación del cromosoma X, el efecto de posición de los genes y la edad de las pacientes. En estas pacientes la mayoría de los cromosomas isodicéntricos (Xp) y (Xq) se asocian a una segunda línea celular, lo que se explica por el hecho de que algunos isocromosomas son mitóticamente inestables. El cromosoma isodicéntrico de X(p11) sólo se ha reportado en la literatura en casos aislados por lo que no existe una frecuencia a diferencia del isocromosoma Xq que se presenta en el 18% en los pacientes con fenotipo Turner.

**Objetivo:** Describir las características clínicas y citogenéticas en una paciente con cromosoma X isodicéntrico de brazo largos.

**Material y métodos:** Se realizó historia clínica, genealogía, cariotipo con bandas GTGW en muestra de sangre periférica tanto a la paciente como a los padres, y FISH para Síndrome de Kalman en la paciente.

**Resultados:** Paciente femenina de 4 años de edad, producto de segundo embarazo de 39 semanas de edad gestacional, obtenida vía abdominal por falta de progresión del trabajo de parto, peso al nacimiento de 2700 gramos, talla de 50 centímetros y Apgar 8/9. Desarrollo psicomotor sin alteraciones. Enviada por endocrinología pediátrica con diagnóstico de talla baja y elevación de hormona foliculo estimulante, y un cariotipo externo con reporte 46,XX,add(X)(p22). Exploración física con talla de 89 centímetros, (pC 50 para niñas de 27 meses, de acuerdo a tablas de CDC.) Cráneo normocéfalo, línea capilar anterior de baja implantación, pabellones auriculares prominentes, con hipoplasia de la cruz del hélix y frente discretamente prominente, con hipoplasia de arcos supraciliares, cejas arqueadas con tendencia a la sinofris, fisuras palpebrales horizontales,

pliegue epicanto bilateral, nariz con puente ancho y deprimido, columnela corta, narinas antevertidas, hipoplasia medio facial, paladar alto y estrecho, cuello cilíndrico y simétrico, tórax normolíneo, ruidos cardíacos con desdoblamiento del 2º ruido tricuspídeo y chasquido en foco mitral. Estudios radiológicos: ultrasonido pélvico reportado con útero disminuido de tamaño 2.7x0.7x1.2 centímetros, imágenes de anexos con patrón homogéneo. Cariotipo 46,X, idic(X)(p11).

FISH: 46,X, idic(X)(p11), : 46,X,i(X). ish

idic(X)(p11)(KAL-.DLXZ1++)[25] cromosoma con dos centrómeros para X.

Cariotipo mamá: 46,XX.

Cariotipo papá: 46,XY,15ptsk+,16qh+.

**Conclusiones:** Las características del idic(X)(p11) resultan en el reordenamiento en un cromosoma X dicéntrico con dos brazos q y puntos de rompimiento en los brazos p, que causan monosomía de Xp. Estudios previos han localizado los puntos de rompimiento en la región Xp11.2 en la mayoría de los casos examinados; sin embargo, los puntos de rompimiento precisos difieren en los casos del espectro Turner. La estatura baja de estas pacientes se explica por la pérdida del gen SHOX que se encuentra en la región de PAR1, en la parte más distal de Xp. Y los genes que son responsables para el desarrollo normal del ovario en la región Xp11.2– Xp22.1. Por lo tanto, alteraciones relacionadas al cromosoma X, se debe considerar en pacientes con talla baja, a pesar de no tener estigmas clínicos típicos asociados a Síndrome de Turner.

### Bibliografía:

1. J. H. Priest, R. D. Blackston, K.-S. AU, and S. L. Ray. JMG/BMJ (1975). 12, 378.
2. Stuart A. Scott, Ninette Cohen, Tracy Brandt, Peter E. Warburton and Lisa Edelman. Hum. Mol. Genet. 2010, Vol. 19, No. 17.
3. H.J. van der Kampa S.G. Kantb C.A.L. Ruivenkampb A.C.J. Gijbsbersb D. Haringc et al. Horm Res Paediatr 2014;81:416–421.
4. Tse-Ya Yu, Huan-Sheng Lin, Pei-Lung Chen, Tien-Shang Huang. JFMA (2015) 114, 77-80.



# FARMACOGENÉTICA Y TRATAMIENTO

Jueves 10 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. Guadalupe García Escalante Dr. Cuauhtli Azotla Vilchis	FT-1, FT-2, FT-3, FT-4, FT-4, FT-5, FT-6

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
FT-1	139-Jue	<b>Fricke Galindo Ingrid</b> , Jung Cook Helgi, Ortega Vázquez Alberto, Martínez Juárez, Monroy Jaramillo Nancy, Llerena Adrián, López López Marisol	IMPACTO DEL POLIMORFISMO DE <i>ABCC2</i> EN LA FARMACOGENÉTICA DE CARBAMAZEPINA
FT-2	141-Jue	<b>López López Marisol</b> , Zúñiga Santamaría Tirso, Fricke Galindo Ingrid, Martínez Cuevas Frida, Ortega Vázquez Alberto, Yescas Gómez Petra	ESTUDIO DE LAS VARIANTES DE <i>ABCB1</i> EN LA RESPUESTA A FÁRMACOS INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
FT-3	143-Jue	<b>González Rosales Jocelyn Analy</b> , Galarza Robles Lucila, García Magallanes Noemi, Bojorquez Sánchez Carolina, Romero Quintana Jose Giovanni, Romo Martínez Jonathan Enrique, Morales Hernandez Karla Lizbeth	ANÁLISIS DE LAS FRECUENCIAS ALÉLICAS Y GENOTÍPICAS DEL POLIMORFISMO rs12995526 DEL GEN <i>ATIC</i> EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL ESTADO DE SINALOA
FT-4	145-Jue	<b>Castro Rodriguez Azalea</b> , Serment Guerrero Jorge, Díaz Vargas Guillermo, Flores Merino Miriam Verónica, Castillo Cadena Julieta	ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE <i>GST</i> CON EL DAÑO AL DNA INDUCIDO CON CICLOFOSFAMIDA Y EVALUADO MEDIANTE EL ENSAYO COMETA
FT-5	147-Jue	<b>Rojo Serrato Daniela</b> , de Uña Flores Armando, Castillejos López Manuel de Jesús, Ortega Ambrocio Janet, Chávez Pacheco Juan Luis, Pérez García Martín, Zapata Tarres Martha M, Cárdenas Cardos Rocío, Torres Espíndola Luz María	VARIANTES ALÉLICAS EN LOS GENES, <i>CYP2B6</i> , <i>CYP3A4</i> Y <i>CYP3A5</i> Y SU PAPEL COMO PREDICTORES DE RESPUESTA A TRATAMIENTO CON IFOSFAMIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUMORES SÓLIDOS.

FT-6	149-Jue	<b>Ortega Vázquez Alberto</b> , Fricke Galindo Ingrid, Martínez Juárez Iris E, Dorado Hernández Pedro, Jung Cook Helgi, Monroy Jaramillo Nancy, Peñas Lledó Eva, Llerena Adrián, López López Marisol	INFLUENCIA DE LAS VARIANTES GENÉTICAS DE <i>SCN1A</i> , <i>SCN2A</i> Y <i>GABRA1</i> EN LA RESPUESTA TERAPÉUTICA A LAMOTRIGINA EN PACIENTES CON EPILEPSIA
------	---------	---	---

## IMPACTO DEL POLIMORFISMO DE *ABCC2* EN LA FARMACOGENÉTICA DE CARBAMAZEPINA

Ingrid Fricke Galindo<sup>1</sup>, Helgi Jung Cook<sup>2</sup>, Alberto Ortega Vázquez<sup>3</sup>, Iris Martínez Juárez<sup>4</sup>, Nancy Monroy Jaramillo<sup>5</sup>, Adrián Llerena<sup>6</sup>, Marisol López López<sup>3</sup>. mlopez@correo.xoc.uam.mx.

<sup>1</sup>Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) Unidad Xochimilco; <sup>2</sup>Lab. de Neuropsicofarmacología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN); <sup>3</sup>Depto. de Sistemas Biológicos, UAM Unidad Xochimilco; <sup>4</sup>Lab. de Investigación Clínica, INNN; <sup>5</sup>Depto. de Neurogenética, INNN, México, D.F.; <sup>6</sup>CICAB/Escuela de Medicina Universidad de Extremadura, España.

Palabras clave: *ABCC2*, farmacogenética, carbamazepina.

**Introducción.** El transportador *ABCC2* (MRP2) es una bomba de eflujo perteneciente a la familia de los transportadores *ATP-binding cassette*. Participa en el transporte de distintas moléculas y fármacos como la carbamazepina (CBZ), un fármaco antiepiléptico de primera línea utilizado para el tratamiento de crisis parciales y que presenta una alta variabilidad interindividual en la respuesta y desarrollo de reacciones adversas, explicada en parte por variaciones en las concentraciones plasmáticas (Cp) del fármaco.

*ABCC2* se expresa principalmente en el hepatocito, en donde participa en el transporte biliar, y en el cerebro. Es codificado por *ABCC2* y polimorfismos en este gen se han asociado a reacciones adversas y alteraciones en parámetros farmacocinéticos de CBZ y sus metabolitos<sup>1</sup>.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto de 5 alelos de *ABCC2* en la respuesta, las concentraciones plasmáticas de CBZ y alteración hepática en pacientes tratados con CBZ.

**Sujetos y métodos.** De acuerdo a los requerimientos éticos y previa firma de carta de consentimiento informado se incluyeron un total de 85 pacientes MM tratados con CBZ (34.8±11.9 años, 52 mujeres, 32 respondedores 0-1 crisis/mes). De este total sólo 78 contaban con datos de Cp/dosis/peso y 50 con niveles de gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) como indicador de alteración hepática. Los polimorfismos determinados por discriminación alélica fueron rs2273697, rs717620, rs8187710, rs3740066 y rs4148386. Para evaluar su

impacto en la respuesta a CBZ se realizó prueba de  $\chi^2$ , y regresión lineal múltiple y ANOVA para el estudio de la influencia de los polimorfismos en los valores de Cp/dosis/peso y niveles de GGT, respectivamente.

**Resultados.** El genotipo TT del polimorfismo rs4148386 (g.804C>T) se encontró con mayor frecuencia en el grupo de respondedores que en el de los no respondedores (50% VS 22.6%, p=0.031). El análisis de regresión encontró una influencia de las variantes rs3740066 (c.3972C>T) y rs4148386 (g.804C>T) en los valores de Cp/dosis/peso. Para la primera variante, los genotipos con alelos mutados disminuyen en 0.42 la media de Cp/dosis/peso (0.37). Mientras que para la variante rs4148386 (g.804C>T), los genotipos con alelos mutados aumentan en 0.46 la media de Cp/dosis/peso.

También se encontró que los individuos con genotipo CC y CT del rs3740066 tienden a presentar mayores valores de GGT, indicando un mayor riesgo de alteración hepática.

**Conclusiones.** Los polimorfismos rs3740066 y rs4148386 de *ABCC2* pueden ser biomarcadores farmacogenéticos en el tratamiento con CBZ al tener importantes implicaciones en la farmacocinética y farmacodinamia de este fármaco.

**Agradecimientos.** Proyecto de CONACyT No. 167261.

### Bibliografía.

1. Puranik YG, Birnbaum AK, Marino S, Ahmed G, Cloyd JC, et al. 2013. *Pharmacogenomics* 14:1285-1306.

## ESTUDIO DE LAS VARIANTES DE *ABCB1* EN LA RESPUESTA A FÁRMACOS INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Marisol López López<sup>1</sup>, Tirso Zúñiga Santamaría<sup>1,2,3</sup>, Ingrid Fricke Galindo<sup>4</sup>, Frida Martínez Cuevas<sup>2</sup>, Alberto Ortega Vázquez<sup>2</sup>, Petra Yescas Gómez<sup>3</sup>. mlopez@correo.xoc.uam.mx

<sup>1</sup> Depto. de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) Unidad Xochimilco; <sup>2</sup> Maestría en Ciencias Farmacéuticas, UAM Unidad Xochimilco; <sup>3</sup> Depto. de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”; <sup>4</sup> Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM Xochimilco, México, D.F.

Palabras clave: *ABCB1*, farmacogenética, enfermedad de Alzheimer.

**Introducción.** *ABCB1* codifica para la glicoproteína-P, un transportador de sustancias endógenas y exógenas que pertenece a la súper-familia de los *ATP-binding cassette*, el cual se encuentra en el intestino y barrera hematoencefálica, entre otros tejidos. En la enfermedad de Alzheimer (EA) se ha reportado que participa en la eliminación del péptido  $\beta$ -amiloide y en el transporte de fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa (ICE) como donepezilo, galantamina y rivastigmina<sup>1</sup>, los cuales son el tratamiento de primera elección en la EA.

Estudios farmacogenéticos han investigado la asociación de alelos de *APOE*, *ABCB1*, *CYP2D6*, *CHAT*, *ACHE* y *BCHE*, entre otros, con la variabilidad en la respuesta a ICE<sup>2</sup>; sin embargo, los resultados han sido discrepantes y no hay reportes en pacientes mestizos mexicanos (MM). Por ello, el objetivo de este trabajo fue estudiar la asociación de variantes de *ABCB1* con la respuesta a fármacos ICE en pacientes MM con EA.

**Sujetos y métodos.** Cumpliendo con los requerimientos éticos se estudiaron 52 pacientes con EA (32 tratados con donepezilo, 9 galantamina, 11 rivastigmina, edad promedio 64 años, 58% mujeres). Se consideraron respondedores aquellos pacientes que presentaron mejora en la puntuación de pruebas neuropsicológicas (MMSE, FVS, FVF, Clock, Katz, GDS y Lawton-Brody) después de al menos 6 meses de iniciado el tratamiento. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a si habían o no presentado alguna reacción adversa a los medicamentos (RAMs). Las variantes de *ABCB1* (c.1236C>T, c.2677G>T/A y c.3435C>T) se determinaron utilizando sondas Taqman®. El análisis estadístico utilizó prueba exacta de Fisher. Debido a limitaciones del tamaño de muestra se incluyó en la comparación de frecuencias datos previamente reportados en población MM sana.

**Resultados.** De los 52 pacientes, 61% fueron

considerados no respondedores y 11% reportaron RAMs (náusea, vómito, diarrea, cefalea).

Para la variante c.2677G>T/A se encontró una mayor frecuencia del genotipo GG en pacientes respondedores que en no respondedores, pero sin una diferencia significativa (50% vs 34%, p=0.2639). No obstante, al comparar con las frecuencias reportadas en población MM sí se encontró una diferencia significativa (50% vs 30%, p=0.0131). También se encontró una asociación significativa del genotipo GG al comparar las frecuencias entre pacientes con EA y población MM (40% vs 30%, p=0.0080, OR=2.27, IC 95%=1.22-4.20). En el caso de la variante c.3435C>T se encontró una mayor frecuencia del genotipo CC en pacientes respondedores que en el grupo de no respondedores sin diferencia estadística (50% vs 39%, p=0.117), pero cuando se comparó con datos de la población MM sana se obtuvo una diferencia significativa (50% vs 30%, p=0.0077). No se observaron diferencias en las frecuencias de c.1236C>T entre los grupos de respuesta analizados. Tampoco se observó una asociación entre alguna de las variantes de *ABCB1* con la presencia de RAMs a fármacos ICE.

**Conclusiones.** Las variantes de *ABCB1* c.2677G>T/A y c.3435C>T pueden tener implicaciones importantes en la EA y en la respuesta a fármacos ICE. Estudios con un mayor tamaño de muestra ayudarán a confirmar estos resultados.

**Agradecimientos.** Estancia posdoctoral CONACYT “Estudio farmacogenético en pacientes mexicanos con enfermedad de Alzheimer”.

### **Bibliografía.**

1. Cacabelos R, López-Muñoz F. Clin Exp Pharmacol 4:e128. doi: 10.4172/2161-1459.1000e128
2. Braga IL, Silva PN, Furuya TK, et al. 2015. Am J Alzheimers Dis Other Dement 30(2):139-44.

## ANÁLISIS DE LAS FRECUENCIAS ALÉLICAS Y GENOTÍPICAS DEL POLIMORFISMO rs12995526 DEL GEN *ATIC* EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL ESTADO DE SINALOA.

González-Rosales J. A<sup>1</sup>, L. Galarza Robles<sup>2</sup>, N. García-Magallanes<sup>3</sup>, C. Bojórquez Sánchez<sup>3</sup>, J. G. Romero Quintana<sup>1</sup>, J.E. Romo Martínez<sup>3</sup>, K. L. Morales Hernández<sup>1</sup>

1. Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa. C.P. 80013

2. IMSS Hospital General de Zona 3, Mazatlán, Sinaloa, México. C.P. 82140

3. Ingeniería en Biotecnología, Universidad Politécnica de Sinaloa. Mazatlán, Sinaloa. C.P.

Choche\_analy@hotmail.com eromo@upsin.edu.mx.

*Palabras clave: Genotipificación, gen ATIC, Artritis reumatoide*

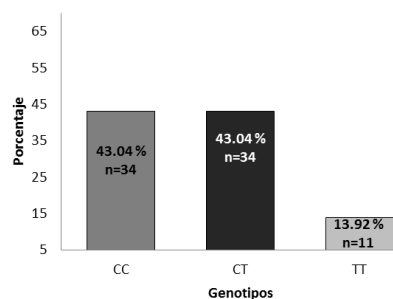
**Introducción.** La artritis reumatoide (AR) constituye un problema de salud pública a nivel mundial debido a su alta prevalencia. Tiene una prevalencia de alrededor del 1% en el mundo y de 1.6% en México (1). Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, en especial el metotrexato, han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la enfermedad, sin embargo, un porcentaje importante de los pacientes (40%) presentan una respuesta inadecuada y/o toxicidad (2). La farmacogenética se centra en el estudio de los polimorfismos en los genes que codifican para proteínas que metabolizan y transportan los fármacos, así como a las dianas de estos. Uno de estos genes es el *ATIC* el cual se encuentra en el cromosoma 2 y codifica para una enzima que cataliza las dos últimas etapas de la ruta de biosíntesis de Novo de purinas (3). Por lo tanto se ha planteado el objetivo Analizar y describir las frecuencias genotípicas y alélicas para el polimorfismo rs12995526 del gen *ATIC* en pacientes con AR.

**Material.** Muestras de sangre con anticoagulante EDTA de pacientes con AR. Recolectadas en el periodo de marzo de 2015 a junio 2016.

**Métodos.** La extracción del ADN se realizó utilizando el método de gustincich. Las muestras se ajustaron a una concentración de 25ng/mL. La genotipificación se realizó mediante PCR en tiempo real utilizando sondas Taqman. Se calcularon las frecuencias alélicas y genotípicas, además del equilibrio de Hardy-Weinberg.

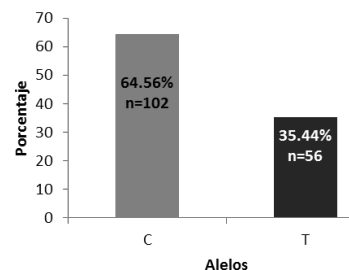
**Resultados.** Recolectaron un total de 79 muestras de pacientes diagnosticados con AR, de las cuales el 93.6% (n=74) fueron pacientes de sexo femenino y el 6.4% (n=5) fueron del sexo masculino. Se realizó la genotipificación y la discriminación alélica de todas muestras. El resultado de las frecuencias genotípicas y alélicas se muestran en los gráficos 1 y 2 respectivamente. Al calcular el equilibrio de Hardy-Weinberg se observó que nuestra población se encuentra en equilibrio ( $p=0.59$ ).

### Frecuencias genotípicas



Grafica 1. Frecuencias genotípicas observadas

### Frecuencias alélicas



Grafica 2. Frecuencias alélicas observadas.

**Conclusiones.** La mayoría de los pacientes captados en nuestro estudio fueron del sexo femenino. Todos los genotipos estuvieron presentes en nuestra población y se encontraron en equilibrio.

**Agradecimientos.** Este estudio fue financiado por Secretaría de Educación Pública, México DF, a través del Apoyos al Fomento para la Generación y Aplicación Innovadora del Conocimiento -PRODEP.

#### **Bibliografía.**

- Cardiel, M. H., A. Diaz-Borjon, M. Vazquez del Mercado Espinosa, J. I. GamezNava, L. A. Barile Fabrisy col. 2014. Reumatol Clin; 10(4): 227-240.
- Kooloos, W. M., Huizinga, T. W., Guchelaar, H. J., Wessels, J. A. 2010. 16(2):164-75.
- Mena Ramirez JP, Salazar Paramoa M y Dávalos Rodríguez IP. 2008. Gaceta médica de México 144(5): 446-451.

## ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE *GST* CON EL DAÑO AL DNA INDUCIDO CON CICLOFOSFAMIDA Y EVALUADO MEDIANTE EL ENSAYO COMETA

Azalea Castro Rodríguez<sup>1,2,4</sup>, Jorge Serment Guerrero<sup>2</sup>, Guillermo Díaz Vargas<sup>3</sup>, Miriam Verónica Flores Merino<sup>4</sup>, Julieta Castillo Cadena<sup>4</sup>, <sup>1</sup>Facultad de Medicina, UAEMex, <sup>2</sup>Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares, <sup>3</sup>Centro Oncológico Estatal ISSEMYM de Toluca, <sup>4</sup>Centro de Investigación en Ciencias Médicas, UAEMéx. Toluca, Estado de México, [Zaly637@hotmail.com](mailto:Zaly637@hotmail.com)

*Palabras clave:* Ciclofosfamida., *GST*, Ensayo cometa.

**Introducción:** La ciclofosfamida (CF), que se utiliza con frecuencia en el tratamiento de neoplasias<sup>1</sup>, es un profármaco que al ser metabolizado genera mostaza fosforamida, que es un agente alquilante bifuncional. Es eliminada del organismo por reacciones de conjugación con las enzimas codificadas por los genes polimórficos de *GST*, particularmente *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, las cuales poseen diferente actividad catalítica<sup>2</sup>. La microelectroforesis unicelular o ensayo cometa en condiciones alcalinas, detecta rupturas y sitios sensibles al álcali generados por agentes genotóxicos<sup>3</sup>.

**Objetivo:** Demostrar que la magnitud del daño al ADN *in vitro* inducido por la ciclofosfamida en linfocitos de sangre periférica es modulada por los polimorfismos de *GSTT1*, *GSTM1* y *GSTP1*.

**Material.** Se obtuvieron muestras de sangre periférica de 120 individuos sanos a los que se les hizo el ensayo cometa a los controles y tratadas con ciclofosfamida a una concentración de 4.5 mM, 3 horas a 37°C en donde se determinó la longitud de la cauda utilizando el programa Comet Assay IV. Para la extracción del DNA se usó el Quick-gDNA MiniPrep Kit (Zymo Investigación), se aplicó el método de Abdel y col.<sup>4</sup> en la identificación de los polimorfismos de *GSTT1*, *GSTM1* y para *GSTP1* se siguió el de Mejía y col.<sup>5</sup>

**Método.** A las 120 muestras de sangre periférica se hizo el ensayo cometa y de manera paralela se identificaron los polimorfismos de la *GSTM1*, *GSTT1* y *GSTP1*.

**Resultados.** El valor promedio de la longitud de la cauda de las muestras tratadas con ciclofosfamida fue de 149.72  $\mu\text{m}$  (63.25-224.23  $\mu\text{m}$ ) y de los controles fue de 12.95  $\mu\text{m}$  (10.19-20.24  $\mu\text{m}$ ). Se encontraron 12 genotipos diferentes donde, el más frecuente fue: M1+; T1+; P1b a/b; P1c a/a que está integrado por 21 individuos (17.5 %), mientras que el menos frecuente con 2 individuos (1.7 %) fue M1-; T1-; P1b a/a; P1c a/a. Se observó que el genotipo No1 fue silvestre para todos los genes, mostrando el menor daño,

mientras que el genotipo No. 12 presento mayor longitud de cauda teniendo M1, T1 nulo y P1b, P1c silvestres. En la tabla 1 se muestra el detalle de los datos.

**Tabla 1. Resultados de los genotipos de la *GST* vs la magnitud del daño al ADN**

No.	Genotipo				No de individuos (%)	Longitud de la cauda ( $\mu\text{m}$ )
	T1	M1	P1b	P1c		
1	+	+	a/a	a/a	6 (5)	111.31
2	+	-	a/b	a/a	13 (10.8)	144.77
3	+	-	a/a	a/a	9 (7.5)	145.25
4	+	+	b/b	a/a	11 (3.3)	148.44
5	-	-	a/b	a/a	9 (7.5)	148.55
6	+	-	b/b	a/a	15 (12.5)	148.87
7	-	+	b/b	a/a	12 (10)	149.66
8	-	-	b/b	a/a	4 (3.3)	151.30
9	+	+	a/b	a/a	21 (17.5)	152.38
10	-	+	a/b	a/a	11 (3.3)	156.13
11	-	+	a/a	a/a	7 (5.8)	172.93
12	-	-	a/a	a/a	2 (1.7)	188.63

**Conclusiones.** Existió una gran variabilidad en relación a la respuesta con ciclofosfamida. Los resultados sugieren que los polimorfismos de *GSTM1*, *GSTT1* y *GSTP1* si modulan el daño al ADN.

**Agradecimientos:** A los participantes. Proyecto parcialmente financiado por la UAEMex con número de convenio 412/2016SF

### Bibliografía

- Emadi A. 2009. Nature Clinic Oncology, 6:638-47.
- Zhong S. 2006. British Journal of Clinical Pharmacology, 62:457-72.
- Arencibia A, 2003, Toxicología, 20:24-41.
- Abdel y col. 1996. Cancer Letter, 107(2): 229-33.
- Mejia y col. 2013. Journal of Medicine and Medical Sciences, 4:287-290.

## VARIANTES ALÉLICAS EN LOS GENES, *CYP2B6*, *CYP3A4* Y *CYP3A5* Y SU PAPEL COMO PREDICTORES DE RESPUESTA A TRATAMIENTO CON IFOSFAMIDA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUMORES SÓLIDOS.

Daniela Rojo Serrato<sup>1</sup>, Armando de Uña Flores<sup>2</sup>, Manuel de Jesús Castillejos López<sup>4</sup>, Janet Ortega Ambrocio<sup>1</sup>, Juan Luis Chávez Pacheco<sup>1</sup>, Martín Pérez García<sup>3</sup>, Martha M. Zapata Tarres<sup>3</sup>, Rocío Cárdenas Cardos<sup>3</sup>, Luz María Torres Espíndola<sup>1</sup>.

1. Laboratorio de Farmacología, 2. Servicio de Radiología e Imagen, 3. Servicio de Oncología – Instituto Nacional de Pediatría. 4 Depto. de Vigilancia Epidemiológica. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Correo: luzmtorres@gmail.com

*Palabras clave:* Ifosfamida, SNPs, toxicidad.

**Introducción.** Los tumores sólidos embrionarios (TSE) son la segunda causa de mortalidad por cáncer infantil después de las leucemias (1). El tratamiento que se utiliza en la terapia oncológica incluye a la ifosfamida (IFA); un fármaco alquilante con éxito terapéutico para tumores sólidos y linfomas. Sin embargo, la IFA presenta eficacias variables en pacientes con tumores sólidos (2). Cada individuo reacciona de manera diferente a los agentes quimioterapéuticos gracias entre otros factores a las enzimas metabolizadoras de fármacos antineoplásicos. Se han descrito polimorfismos genéticos en estas enzimas que incluyen a varios Citocromos P450 (*CYP450*)(3) que podrían modificar la respuesta al tratamiento con este fármaco.

**Objetivo.** Determinar si la presencia de variantes alélicas en los genes, *CYP2B6*, *CYP3A4* y *CYP3A5* actúa como predictores de respuesta a tratamiento con IFA en pacientes pediátricos con tumores sólidos.

**Material.** Tubos Vacutainer, QIAmp DNA Mini kit, sondas TaqMan, estándar ifosfamida.

**Método.** Se realizó un estudio de cohorte a partir de pacientes con tumores sólidos en tratamiento con IFA. Para la identificación de los polimorfismos en los genes *CYP2B6*, *CYP3A4* Y *CYP3A5* se purificó el DNA a partir de 3 mL de sangre mediante QIAmp DNA Mini kit, Se realizó PCR en Tiempo Real para determinar los genotipos en los pacientes. Se realizó análisis univariado para determinar las frecuencias de las variables cualitativas y la distribución de las variables cuantitativas. Se realizaron curvas de Kaplan-Meier para determinar si

los polimorfismos en *CYP450* actúan como predictores de respuesta a tratamiento en pacientes pediátricos tratados con IFA. La respuesta a tratamiento se evaluó de acuerdo a los criterios RECIST. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSSv20. Un valor de  $p < 0.05$  en la prueba de Log Rank se consideró estadísticamente significativo.

**Resultados.** Se estudiaron un total de 48 pacientes pediátricos de los cuales el 58% (28) fueron mujeres, la edad promedio fue de 8.3 años y el 50% fue tratado con el esquema IFA-ICE (Ifosfamida carboplatino y Etopósido) mientras que el 50% restante con ifosfamida dentro de otros esquemas de tratamiento (IFA-NoICE). Un total de 64.5% fueron respondedores al tratamiento. Se determinó que solo el polimorfismo en *CYP2B6* rs8192709 fue predictor de peor respuesta a tratamiento ( $p=0.043$ ). Al estratificar por esquemas se determinó que solo en el grupo IFA-ICE se mantuvo la significancia ( $p=0.036$ ).

**Conclusiones.** En esta cohorte, el polimorfismo en *CYP2B6* rs8192709 predice peor respuesta a tratamiento con IFA en pacientes pediátricos con tumores sólidos.

### **Bibliografía.**

- 1.-Luna Rivera Roberto et al, Oncología clínica. Conceptos básicos y clínicos, editorial intersistemas, S.A. de C.V, México, 2002, pp 33-63- pp 253-279.
- 2.- Ames, B., et al. (2010). Ifosfamide-induced encephalopathy and movement disorder. *Pediatr Blood Cancer*, 624-626
- 3.- Ekhart, C., et al., (2008)., *CYP2B6* and *CYP3A* affect the pharmacokinetics of thiotepa and tepa. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 50-60.



# INFLUENCIA DE LAS VARIANTES GENÉTICAS DE *SCN1A*, *SCN2A* Y *GABRA1* EN LA RESPUESTA TERAPÉUTICA A LAMOTRIGINA EN PACIENTES CON EPILEPSIA

Alberto Ortega Vázquez<sup>1</sup>, Ingrid Fricke Galindo<sup>2</sup>, Iris E. Martínez Juárez<sup>3</sup>, Pedro Dorado Hernández<sup>4</sup>, Helgi Jung Cook<sup>5</sup>, Nancy Monroy Jaramillo<sup>6</sup>, Eva Peñas Lledó<sup>4</sup>, Adrián Llerena<sup>4</sup>, Marisol López López<sup>1</sup>.

[betooov@yahoo.com.mx](mailto:betooov@yahoo.com.mx).

<sup>1</sup>Depto. de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (UAM-X), México, D.F.; <sup>2</sup>Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-X, México, D.F.; <sup>3</sup> Lab. de Investigación Clínica, INNN, México, D.F.; <sup>4</sup>CICAB/Escuela de Medicina, Universidad de Extremadura, España. <sup>5</sup>Lab. de Neuropsicofarmacología, INNN, México, D.F.; <sup>6</sup> Depto. de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNN), México, D.F.

Palabras clave: *SCN1A*, *SCN2A* y *GABRA1*.

**Introducción.** La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más comunes que afecta aproximadamente 50 millones de personas en todo el mundo. Aproximadamente 30-40% de los pacientes con epilepsia no responden a los fármacos antiépilépticos (FAEs) incluyendo lamotrigina (LTG). Estudios recientes sugieren que variantes en genes de transportadores y dianas farmacológicas de FAEs pueden tener implicación en la resistencia al tratamiento con FAEs, incluidos los genes *SCN1A* y *SCN2A* que codifican para la subunidad alfa de los canales de sodio, y *GABRA1* que codifica para la subunidad del receptor ácido  $\gamma$ -aminobutírico tipo A (GABA<sub>A</sub>) ambos sitios diana para LTG; Sin embargo, los resultados obtenidos en estos estudios son controversiales (1-2). El objetivo de este trabajo fue evaluar la asociación de las variantes genéticas en *SCN1A*, *SCN2A* y *GABRA1* con la respuesta terapéutica a LTG.

**Métodos.** Cumpliendo con los requerimientos éticos se estudiaron 85 pacientes con epilepsia tratados con LTG (52% mujeres; 14-73 años). Para evaluar la respuesta farmacológica se consideraron 2 grupos: respondedores, aquellos pacientes que presentaron 0-1 crisis/mes, y no respondedores cuando presentaron >1 crisis/mes. Las variantes de *SCN1A* (g.25606G>A, g.42362G>A) y *SCN2A* (g.61478G>A, g.77592A>G), *GABRA1* (g.55702A>G, g.18651G>A, g.50118T>C, g.53693G>A, g.9142C>T, g.587T>C) se determinaron con sondas TaqMan® mediante PCR tiempo real. En el análisis estadístico se utilizó la prueba exacta de Fisher.

**Resultados.** Las frecuencias alélicas de las variantes estudiadas entre ambos grupos de pacientes se muestran en la Tabla 1. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia del

alelo A para la variante g.61478G>A de *SCN2A* entre los grupos de respondedores y no respondedores (0.047, 0.151 respectivamente,  $P = 0.045$ ). Se ha reportado que esta variante está asociada con una alteración de la conformación de los canales iónicos disminuyendo significativamente la respuesta terapéutica de los FAEs. No se encontró asociación de la resistencia al tratamiento con LTG y el resto de las variantes analizadas.

Tabla 1. Frecuencias alélicas de las variantes *SCN1A*, *SCN1A2* y *GABRA1* en los pacientes respondedores y no respondedores (n =32 y =53, respectivamente).

Gen	Variante	Alelo	n	Respondedores (n=32)			No Respondedores (n=53)			Valor de P
				Frecuencia alélica	IC 95%	n	Frecuencia alélica	IC 95%		
<i>SCN1A</i>	g.25606G>A	G	38	0.594	0.4713-0.7055	67	0.632	0.5370-0.7179	0.629	
		A	26	0.406	0.2945-0.5287	39	0.368	0.2821-0.4630	0.629	
	g.42362G>A	G	51	0.797	0.6815-0.8786	91	0.858	0.7784-0.9135	0.296	
		A	13	0.203	0.1214-0.3185	15	0.142	0.0865-0.2216	0.296	
<i>SCN2A</i>	g.61478G>A	G	61	0.953	0.8657-0.9892	90	0.849	0.7677-0.9059	0.045	
		A	3	0.047	0.0108-0.1343	16	0.151	0.0941-0.2323	0.045	
	g.77592A>G	A	64	1.000	0.9322-1.0000	103	0.972	0.9165-0.9939	0.292	
		G	0	0.000	0.0000-0.0678	3	0.028	0.0061-0.0835	0.292	
<i>GABRA1</i>	g.55702A>G	A	28	0.438	0.3229-0.5592	39	0.368	0.2821-0.4630	0.139	
		G	36	0.563	0.4408-0.6771	67	0.632	0.5370-0.7179	0.139	
	g.18651G>A	G	20	0.313	0.2118-0.4344	26	0.245	0.1728-0.3356	0.375	
		A	44	0.688	0.5656-0.7882	80	0.755	0.6644-0.8272	0.375	
	g.50118T>C	T	61	0.953	0.8657-0.9892	96	0.906	0.8333-0.9496	0.375	
		C	3	0.047	0.0108-0.1343	10	0.094	0.0504-0.1667	0.375	
	g.53693G>A	G	47	0.734	0.6144-0.8278	75	0.708	0.6146-0.7860	0.729	
		A	17	0.266	0.1722-0.3856	31	0.292	0.2140-0.3854	0.729	
	g.9142C>T	C	64	1.000	0.9322-1.0000	104	0.981	0.9296-0.9990	0.528	
		T	0	0.000	0.0000-0.0678	2	0.019	0.0010-0.0704	0.528	
	g.587T>C C>T	T	62	0.969	0.8867-0.9977	96	0.906	0.8333-0.9496	0.571	
		C	2	0.031	0.0023-0.1133	10	0.094	0.0504-0.1667	0.571	

n=número de sujetos, IC= intervalo confianza, el valor de P con prueba exacta de Fisher

**Conclusión.** Los resultados de este estudio sugieren que el alelo A de la variante g.61478G>A de *SCN2A* está asociado con la capacidad de respuesta a LTG.

**Agradecimientos.** CONACyT No. 167261.

**Bibliografía.**

- Zhou L, et al. 2015. Pharmazie.70(6):416-20.
- Lakhan R, et al. 2009. Br J Clin Pharmacol.68(2):214-20.

# ENFERMEDADES METABÓLICAS

Jueves 10 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. Liliana Fernández Hernández Dra. Mirelle Kramis Hollands	EM-1, EM-2, EM-3, EM-4

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
EM-1	151-Jue	<b>Rodas Serrano Agustín Esteban,</b> Santillán Hernández Yuritzi, Ramírez Hernández Paola Mariana, Kasakova Ekatherina, Chima Galán María del Carmen	ACIDURIA MEVALÓNICA, DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE UN CASO
EM-2	153-Jue	<b>Abreu González Melania,</b> Cuervo Moreno Eunice, Martínez Gutiérrez Selena, Mena García Yanerit, Rodríguez Espino Benjamin Antonio	DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE UN CASO CON SÍNDROME DE LESCH-NYHAN
EM-3	155-Jue	<b>Chavarrí Blas Juan Carlos,</b> Gómez Moreno Paulina Graciela, Ovando Seymour Pablo, Fiesco Roa Moisés Óscar	EVIDENCIA DE PATOGENICIDAD Y PROBABLE ASOCIACIÓN CON FENOTIPO RENAL EN UN PACIENTE MEXICANO CON ENFERMEDAD DE FABRY CON MUTACIÓN c.253G>A
EM-4	157-Jue	<b>Arnaud López Lisette,</b> García Ortiz José Elías, García Rodríguez Elizabeth, Coello Ramírez Pedro, Barrón Balderas Alejandro, Rea Rosas Alejandro, Cruz Revilla Rubén, Nieto García Rafael, Soto Chávez Verónica, Cruz Osorio Rosa M, Nakashima Paniagua Yuriko, Gutiérrez Álvarez Ortencia, López Marure Eloy N, Cárdenas Lamas L Javier, Olivera Molina Sandra, Solis Ledezma Susana, Corona Rivera J Román, Abreu Fernández Ma. Del Carmen	SÍNDROME HURLER. A PROPÓSITO DE UN CASO CON MUTACIÓN NO DESCRITA PREVIAMENTE

## ACIDURIA MEVALÓNICA, DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE UN CASO

Agustín Esteban Rodas-Serrano<sup>1</sup>, Yuritzi Santillán-Hernández<sup>1</sup>, Paola Mariana Ramírez-Hernández<sup>1</sup>, Ekatherina Kasakova<sup>1</sup>, María del Carmen Chima-Galán<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Genética, <sup>2</sup>División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, Ciudad de México

Email: [agustinrodas24@hotmail.com](mailto:agustinrodas24@hotmail.com)

*Palabras clave:* Aciduria Mevalónica (AM), MVK, Síndrome de Hiperinmunoglobulinemia D y fiebre periódica (HIDS)

**Introducción.** La Aciduria Mevalónica (AM), o deficiencia de Mevalonato Cinasa es un error innato del metabolismo en la biosíntesis de isoprenoide, con fenotipo autoinflamatorio; las mutaciones de los dos alelos de *MVK* localizado en 12q24 permiten un bloqueo de la vía del mevalonato que resulta en escasez de los componentes de la vía debido a la actividad enzimática reducida de la mevalonato cinasa, y el consecuente daño mitocondrial con estrés oxidativo y liberación de citosina proinflamatoria. La presentación clínica varía desde formas moderadas como la Hiperinmunoglobulinemia D y HIDS, hasta severas como AM. La mevalonato cinasa es una enzima peroxisomal clave en la vía biosintética de mevalonato que produce colesterol e isoprenoides no esteroidales; el defecto y deficiencia enzimática causan acumulación de ácido mevalónico y escasez de derivados intermedios de mevalonato como genarylgenaryl pirofosfato (GGPP); que explica el fenotipo inflamatorio. Algunos tratamientos han demostrado buenos resultados a largo plazo como corticoesteroides y agentes biológicos; sin efectos para los síntomas neurológicos. La prevalencia mundial y en México exacta de los fenotipos asociados de HIDS y MA es desconocida.

**Objetivo:** Realizar la descripción clínica de una paciente de 4 años 9 meses de edad con Aciduria Mevalónica y su diagnóstico molecular de dos mutaciones no reportadas.

**Material y métodos:** Elaboración de historia clínica, genealogía, secuenciación automatizada, revisión de la literatura en relación a estudios metabólicos y moleculares.

**Resultados.** Femenino de gesta 5 de embarazo normoevolutivo con control prenatal regular. Obtenida a las 37 semanas por parto eutócico con Peso de 1,950 gramos, Talla de 49 centímetros y APGAR 8/9. Inicia a los 15 días de vida con crisis convulsivas tónico-clónicas generalizadas, manejo inicial con fenitoína y valproato de magnesio con respuesta parcial. A los 2 años de edad se agregan cuadros febriles periódicos con diaforesis y mala respuesta a los antipiréticos, retraso en el desarrollo psicomotriz y aumento de perímetro abdominal, esplenectomizada a los 3 años 9 meses de edad, valorada en Oncología por sospecha de linfoma. Actualmente con hipotiroidismo subclínico, hipertrigliceridemia, y

síndrome hemofagocítico. En tratamiento con Propranolol, Levotiroxina, Estatinas y Gammaglobulina y Levetiracetam. Exploración Física a los 2 años 10 meses, Peso de 12.6 kg, Talla de 91 cm, ambas menores al pC 3 según tablas CDC. Dismorfias craneofaciales menores, adenopatías blandas, móviles, bilaterales submandibulares, cervicales, axilares e inguinales. Biometría Hemática: Anemia, Leucopenia y Trombocitopenia. Tamiz metabólico ampliado: Normal. Cariotipo 46, XX. Glucocerebrosidasa ( $\beta$ -glucosidasa) en leucocitos de sangre periférica: 9.8 nmol/h/mg (referencia >8.7). USG abdomen superior: Hepatomegalia 4x2x2 centímetros. Resonancia Magnética Cerebral con hipoplasia de cuerpo caloso y microgiria. Aspirado de médula ósea: celularidad disminuida, megacariocitos escasos, algunos no productores de plaquetas, pronormoblastos 12, normoblastos 38, linfocitos 42%, neutrófilos 12%, granulocitos jóvenes 14%, monocitos: 2%, Basófilos: 3%, células dendríticas.

No se pudo realizar estudio enzimático por labilidad de la muestra, y se requería que la paciente se encuentre en estado agudo febril.

Secuenciación: Paciente: Mutaciones heterocigotas de *MVK* en el exón 9: p. E276K, exón 11: p. A357T. Madre portadora de mutación p. E276K, Padre portador de mutación p. A357T.

**Conclusiones.** Describimos las características clínicas y la identificación mediante secuenciación de dos mutaciones no reportadas del gen *MVK*.

### Bibliografía:

1. Tricarico P et al, 2014 Int. J. Mol. Sci, 15, 6843-6856.
2. Semerano, Touitou I, and Koné-Paut I, 2015, Orphanet Journal of Rare Diseases, 10:19
3. Tricarico P, Crovella S, and Celsi F, Int. J. Mol. Sci. 2015, 16, 16067-16084.

## DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y MOLECULAR DE UN CASO CON SÍNDROME DE LESCH-NYHAN

Melania Abreu Gonzalez <sup>1</sup>, Eunice Cuervo Moreno<sup>2</sup>, Selena Martínez Gutiérrez<sup>1</sup>, Yanerit Mena García<sup>1</sup>, Benjamín Antonio Rodríguez Espino<sup>1</sup>. Genos Médica, Centro Especializado en Genética<sup>1</sup>. Hospital Ángeles México<sup>2</sup>.

[melania.abreu@genosmedica.com](mailto:melania.abreu@genosmedica.com)

*Palabras clave: Síndrome Lesch Nyhan, HPRT1, hiperuricemia.*

**Introducción.** El síndrome de Lesch-Nyhan (LNS, MIM #300322) se caracteriza por hiperuricemia, disfunción motora, hipotonía, retraso psicomotor con signos extrapiramidales (disonía, coreoatetosis, opistotonos), piramidales (espasticidad e hiperreflexia) y trastornos del comportamiento. Las conductas autoagresivas se presentan antes de los 4 años pero se pueden retrasar hasta la segunda década de la vida. La elevación de ácido úrico sin tratamiento causa nefrolitiasis, falla renal, artritis gotosa y tofos. El gen *HPRT1* codifica para la enzima hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa (HPRT) y sus mutaciones condicionan el LNS o sus variantes atenuadas. La secuenciación del gen en los varones afectados detecta entre el 90-95% de las variantes patogénicas. En este trabajo se presenta a un paciente con LNS confirmado por secuenciación del gen *HPRT1*.

**Descripción del caso:** Paciente masculino de 14 meses de edad, producto de la primera gesta de padre de 42 años originario de la Ciudad de México, madre de 25 años originaria de Caracas, Venezuela, ambos aparentemente sanos, no consanguíneos. Embarazo con adecuado control prenatal, obtenido por vía abdominal a las 37sdg, lloró y respiró al nacer. APGAR 9/9. Peso 2495gr, Talla 49cm. Pobre succión y dificultad para la alimentación. A los 5 meses inicia abordaje por retraso psicomotor con resonancia magnética donde se aprecia leve atrofia córtico-subcortical. Perfil de acilcarnitinas normal. Ácidos orgánicos en orina normales. A los 10 meses la madre refiere aparición de arenilla de color anaranjado en pañal. A los 12 meses se detecta ácido úrico en 17mg/dL y se inicia tratamiento con alopurinol. A la exploración clínica con peso bajo (<p.5), hipotonía, movimientos anormales caracterizados por distonía, atetosis, opistótonos que incrementan con la irritabilidad, sostén cefálico ausente. Facie simétrica, fisuras palpebrales horizontales, pestañas largas, nariz regular, paladar íntegro, pabellones auriculares bien implantados, cuello cilíndrico, tórax normolíneo, cardiopulmonar sin agregados, abdomen blando no doloroso, sin visceromegalias, columna íntegra. Extremidades espásticas con hipereflexia. Debido a la hiperuricemia y disfunción neurológica se

sospecha en LNS, por lo que se solicita secuenciación completa del gen *HPRT1*.

**Resultados.** La secuenciación del gen *HPRT1* identificó la variante patogénica descrita en la Tabla 1, con la que se confirmó el diagnóstico de LNS. Se brindó asesoramiento genético como enfermedad ligada al cromosoma X, sin embargo la madre refiere paridad satisfecha y no estuvo interesada en conocer su estado de portadora.

*Tabla 1. Variante detectada en la secuencia del gen HPRT1 en el paciente*

NM_000194.2 NP_000185.1	Exón	Condición
c.82_84delTAT p.Tyr28del	2	Hemicigoto

**Conclusiones.** Las deleciones abarcan ~24% de las mutaciones en el gen *HPRT1*, de las cuales únicamente el 6.2% son de tres pares de bases. Las deleciones se relacionan a una deficiencia severa de la enzima HPRT, lo que concuerda con la clínica del paciente y a que la variante c.82\_84delTAT haya sido previamente asociada a LNS. El LNS debe ser sospechado en los pacientes que cursan con hiperuricemia, retraso psicomotor y distonía de acción, a pesar de no presentar datos de autoagresión dado que esta característica puede manifestarse de forma tardía. La secuenciación del gen *HPRT1* permite la confirmación del diagnóstico y brindar asesoramiento genético.

### Bibliografía.

- Jinnah HA, De Gregorio L, Harris JC, Nyhan WL, O'Neill Patrick. 2000. *Mutat Res.* 463. 309-326.
- Fu R, Chen CJ, Jinnah HA. 2014. *Mol Genet Metab.* 112(4): 280-285.

## EVIDENCIA DE PATOGENICIDAD Y PROBABLE ASOCIACIÓN CON FENOTIPO RENAL EN UN PACIENTE MEXICANO CON ENFERMEDAD DE FABRY CON MUTACIÓN c.253G>A.

Juan Carlos Chavarri Blas<sup>1</sup>, Paulina Graciela Gómez Moreno<sup>1</sup>, Pablo Ovando Seymour<sup>2</sup>, Moisés Óscar Fiesco-Roa<sup>3</sup>, 1. Universidad Pablo Guardado Chávez, 2. UMAA 23, IMSS, 3. CRIT Chiapas. [fiescoroa@gmail.com](mailto:fiescoroa@gmail.com)

*Palabras clave: Fabry, correlación fenotipo-genotipo, tamizaje.*

**Introducción.** La enfermedad de Fabry (EF), es una de las más de 60 enfermedades por depósito lisosomal, pero de las pocas de este tipo con herencia ligada al cromosoma X, en la que hay deficiencia de la enzima alfa galactosidasa A ( $\alpha$  gal A) y se produce la acumulación de globotriaosilceramida (GL-3) en diferentes tejidos (1). A la fecha se han descrito más de 600 mutaciones, así como variantes de significado incierto (2). El objetivo del trabajo es presentar una familia a propósito de un caso con solo manifestaciones renales.

**Material.** La descripción clínica, radiológica, bioquímica y molecular de una familia de pacientes con EF con una mutación asociada anteriormente a fenotipo renal.

**Métodos.** Análisis clínico (mediante exploración física neurológica y genético), audiológico, imagenológico y bioquímico y molecular de una familia con EF, comparado con lo reportado en la literatura y con énfasis en la correlación genotipo-fenotipo.

**Resultados.** Durante un tamizaje en población de riesgo (en una clínica de hemodiálisis), fue detectado un paciente masculino de 34 años de edad, cuya actividad enzimática de  $\alpha$  gal A fue de 1.47  $\mu\text{mol/L/h}$  (rango de referencia 1.5  $\mu\text{mol/L/h}$ ); el estudio molecular confirmó la presencia de una mutación de sentido erróneo en el gen *GLA* y el estudio bioquímico mostró la elevación de biomarcadores específicos compatible con EF (lyso GL-3). La historia clínica genética no reveló más datos. El paciente debutó con hipertensión a los 31 años y posteriormente inicio con diálisis; sin presentar algún otro dato a nivel nefrológico. La evaluación clínica no reveló evidencias de manifestación dermatológica, cardiológica u oftalmológica.

El estudio molecular se realizó a la familia y a la fecha se han encontrado 5 mujeres heterocigotas para la mutación, todas asintomáticas hasta el momento.

**Conclusiones.** La mutación c.253G>A del gen *GLA* fue reportada con anterioridad por Sirrs et al (3), en ese caso

fue asociada a un fenotipo renal y no se consideró como meritorio para reemplazo enzimático. Nuestro paciente, además de enfermedad renal terminal, no presenta a la fecha otra evidencia clínica o paraclínica de involucro por la EF; sin embargo, la baja actividad enzimática, la elevación de biomarcadores y la evidencia *in silico* apoyan la patogenicidad de la mutación. Los estudios han demostrado que Lyso GL-3 aumenta la expresión de mediadores inflamatorios secundarios y por lo tanto pueden tener un papel en la lesión de los tejidos. Nuestro paciente continúa en protocolo para el inicio de la terapia de reemplazo enzimático y considerarlo como candidato a trasplante renal. Se requiere un análisis cuidadoso de la mutación, con el fin de establecer definitivamente su patogenicidad y su asociación con una variante de aparición tardía y fenotipo renal, así como determinar si otros factores pueden influir en la presentación.

Un porcentaje considerable de pacientes con EF reciben un diagnóstico erróneo, dentro de las poblaciones más sub-diagnosticadas están pacientes con enfermedad renal terminal en diálisis, insuficiencia cardíaca, ictus. Estudios recientes han demostrado la que la prevalencia de la EF es mucho mayor que la estimada para la población general (1:40.000) (4); esto subraya la importancia de la estudios de tamizaje en población de riesgo, no solo para la detección de casos índice, sino para el análisis genético de familias enteras.

**Agradecimientos.** A los pacientes y sus familias.

### **Bibliografía.**

1. Linthorst GE, et al: J Med Genet 2010;47:217-222.
2. van der Tol L, Smid BE, Poorthuis BJHM, et al: J Med Genet 2014; 51:1-9.
3. Sirrs S, Clarke JTR, Bichet DG, et al: Molec Genet Metab 2010; 99:367-373.
4. Terryn W, et al: Nephrol Dial Transplant 2013; 28:505-517.

## SÍNDROME HURLER. A PROPÓSITO DE UN CASO CON MUTACIÓN NO DESCRITA PREVIAMENTE

Lisette Arnaud-López<sup>1</sup>, José Elías García-Ortiz<sup>2</sup>, Elizabeth García-Rodríguez<sup>3</sup>, Pedro Coello-Ramírez<sup>3</sup>, Alejandro Barrón-Balderas<sup>3</sup>, Alejandro Rea-Rosas<sup>4</sup>, Rubén Cruz-Revilla<sup>5</sup>, Rafael Nieto-García<sup>6</sup>, Verónica Soto-Chávez<sup>7</sup>, Rosa M. Cruz-Osorio<sup>7</sup>, Yuriko Nakashima-Paniagua<sup>8</sup>, Ortencia Gutiérrez-Álvarez<sup>8</sup>, Eloy N. López-Marure<sup>9</sup>, L. Javier Cárdenas-Lamas<sup>10</sup>, Sandra Olivera-Molina<sup>1</sup>, Susana Solis-Ledezma<sup>1</sup>, J. Román Corona-Rivera<sup>1</sup>, Ma. Del Carmen Abreu-Fernández<sup>1</sup>

1)Servicio de Genética Médica, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara; 2)Lab. de Bioquímica, División de Genética, CIBO, CMNO; 3)Servicios de Gastroenterología; 4)Neurología; 5)Neumología; 6)Cardiología; 7)Hematología; 8)Cuidados Paliativos; 9)Radiología de la Div. de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”; 10)Servicio de Oftalmología Pediátrica, Viejo Hospital Civil de Guadalajara,

Jalisco, México *E-mail.* larnaudlopez@yahoo.com.mx

*Palabras clave:* Síndrome Hurler, Alfa-iduronidasa, Lisosomal

**Introducción.** La mucopolisacaridosis tipo I (MPS I) (*OMIM* #607014) es un padecimiento lisosomal multisistémico dividido en grupos clínicos de acuerdo al tipo, severidad y progresión de los síntomas. Es un padecimiento autosómico recesivo localizado en el cromosoma 4p16.3 secundario a la deficiencia de la enzima alfa-iduronidasa. La MPS I se caracteriza por presentar una facies infiltrada, cuadros respiratorios recurrentes, hernias umbilicales y/o inguinales, hepatoesplenomegalia, alteraciones esqueléticas, articulares y oculares.

**Objetivo.** Reportar un caso clínico de síndrome Hurler con una mutación no descrita previamente. **Descripción clínica.** Femenina de 2 años de edad producto de gesta I/II de padres jóvenes sanos y no consanguíneos. Antecedente familiar de prima hermana con retraso psicomotor no específico. Parto de término, vía abdominal por falta de progresión de parto. PN 3230 g y TN 51 cm sin datos de encefalopatía hipóxica isquémica. A los 9 meses de vida presenta retraso en adquisición de habilidades, opacidad corneal y pseudomacrocefalia. Exploración física: P. 11.7 kg (-0.6 DE), T. 80 cm (-1.9 DE), PC. 50 cm (+1.4 DE). Escala del desarrollo con retraso motor y del lenguaje, hipertriosis, braquicefalia, facies infiltrada, incapacidad para mirada vertical, opacidades corneales, cuello corto, cifosis y escoliosis lumbar, melanosis dérmica congénita en región dorsal-sacra, abdomen prominente, diástasis de rectos abdominales, hernia umbilical de 1 cm de diámetro, limitación de los ángulos de extensión en articulaciones grandes y pequeñas, manos y pies anchos y cortos. Laboratorialmente: BHc, QS, PFH, perfil lipídico y EGO normales. GAG's 423 mg/ml (Ch-4 y 6-S (+++), HS (++), DS (+). Determinación enzimática de alfa-iduronidasa 0.25 nmol/mL sangre/hr en *DBS*. Estudio molecular del gen *IDUA* reporta mutación heterocigota compuesta (c.901G>C/c.1205G>A). Rx de cráneo con edema de cornetes. Rx de columna con platispondilia, cara anterior de cuerpos vertebrales en boca de pescado, giba lumbar. Rx de huesos largos con ligero ensanchamiento

metafisiario. Rx AP de mano con metafisis en punta hacia su región terminal. Ecocardiograma y USG abdominopélvico normales.

**Discusión.** El paciente integra el diagnóstico de MPS I que se caracteriza por presentar retardo en adquisición de habilidades, facies infiltrada, anomalías esqueléticas, oftalmológicas y gastrointestinales acompañadas de deficiencia de la enzima lisosomal alfa-iduronidasa. Dentro del espectro clínico que presenta el paciente debe de considerarse la forma severa que corresponde al síndrome Hurler por la edad de inicio del padecimiento en los primeros meses de vida y la progresión del cuadro clínico ha sido rápida. Se consideran como diagnósticos diferenciales otras mucopolisacaridosis como síndrome Morquio (MPS IVA) y otras mucopolisacaridosis.

**Conclusiones.** Presentamos un paciente con síndrome Hurler. Debido a que es una enfermedad multisistémica se requiere de el manejo interdisciplinario. Es necesario establecer el diagnóstico clínico temprano debido que los pacientes pueden ser elegibles para trasplante de médula ósea y/o terapia de reemplazo enzimático. Debe darse seguimiento clínico y bioquímico al paciente para evaluar no solamente la eficacia de el tratamiento sino también para prevenir complicaciones secundarias al proceso natural de la enfermedad. Es imperativo conocer las metas del tratamiento, métodos de evaluación de la respuesta y los criterios para interrupción del tratamiento.

**Agradecimientos.** Se agradece el apoyo otorgado por la empresa Sanofi Genzyme para la realización del estudio enzimático y molecular de el gen *IDUA*.

### **Bibliografía.**

1. McKusick VA. Heritable Disorders of Connective Tissue. (4th ed.) St. Louis: C. V. Mosby Co. (pub.) 1972.
2. Muenzer J, Bodamer O, Burton B, Clarke L, Frenking GS, et al. Eur J Pediatr. 2012 Jan;171(1):181–188.
3. de Ru MH, Boelens JJ, Das AM, Jones SA, van der Lee JH. Orphanet J Rare Dis. 2011; 6: 55.
4. Jameson E, Jones S, Remington T. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 1;4:CD009354.

# GENÉTICA MÉDICA

Viernes 11 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dr. Félix Julián Campos García Dra. Marivi Cervera Gaviria	GM-16, GM-17, GM-18, GM-19, GM-20
Dra. Silvet Elvira Chiñas López Dra. Dulce María Castro Coyotl	GM-21, GM-22, GM-23, GM-24, GM-25, GM-32
Dra. Silvina Contreras Capetillo Dr. Luis Figuera Villanueva	GM-26, GM-27, GM-28, GM-29, GM-30, GM-31

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
GM-16	2-Vier	<b>Mena García Yanerit</b> , Abreu González Melania, Martínez Gutiérrez Selena, Rodríguez Espino Benjamín Antonio	CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE <i>INCONTINENTIA PIGMENTI</i> POR DETECCIÓN DE DELECCIONES EN <i>IKBKG/IKBKGP1 (NEMO/NEMOP)</i>
GM-17	4-Vier	<b>Olivera Bernal Grecia Cecilia</b> , Ricárdez Marcial Edgar Fabricio, Ruiz Cruz Eugenia Dolores, Guenther Manzano, Carrillo Sánchez Karol, Alaez Verson Carmen, Flores Lagunes Luis Leonardo	INFORME DE UN CASO DE SÍNDROME DE PERRY
GM-18	6-Vier	<b>Acosta Acero Marcy Viviana</b> , Cárdenas Conejo Alan, Huicochea Montiel Juan Carlos, Velásquez Wong Ana Claudia, Rodríguez Palacios María Elena, Araujo Solís María Antonieta	REPORTE DE UN CASO CON TRISOMÍA PARCIAL 9q21.1-9q31.2 DE <i>NOVO</i> CON INSOMNIO PRIMARIO
GM-19	8-Vier	<b>Orozco Vela Mireya</b> , Olvera-Molina Sandra, Acosta-Fernández Elizabeth, Martínez Macías Francisco Javier, Sandoval Talamantes Ana Karen, Corona Rivera Jorge Román	SÍNDROME OCULOECTODÉRMICO: UNA VARIANTE BENIGNA DE LA LIPOMATOSIS ENCEFALOCRANEOCUTÁNEA
GM-20	10-Vier	<b>Caro Contreras Alan</b> , del Castillo Ruiz Victoria, Villarroel Cortés Camilo	DISPLASIA MANDIBULO ACRAL CON LIPODISTROFIA TIPO B VS LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÉNITA PROGEROIDE NO CLASIFICADA.



GM-21	12-Vier	<b>Smith Pellegrin Dennise Lesley</b> , Rius Domínguez Rocío, Del Castillo Ruiz Victoria, Villarreal Cortés Camilo	SÍNDROME CDAGS (CRANEOSINOSTOSIS, ANOMALÍAS ANALES Y POROQUERATOSIS); DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE UNA GENODERMATOSIS MUY POCO FRECUENTE
GM-22	14-Vier	<b>Ordaz Robles Thania</b> , Cárdenas Conejo Alan, Huicochea Montiel Juan Carlos, Araújo Solís Ma. Antonieta, Siordia Reyes Georgina, Velázquez Wong Ana Claudia	TRASTORNO DEL DESARROLLO SEXUAL OVOTESTICULAR EN UN PACIENTE CON VARIANTE CROMOSÓMICA INUSUAL DEL SÍNDROME DE KLINEFELTER
GM-23	16-Vier	<b>Linares Mendoza Eny Paola</b> , Juaristi Manrique Carlos Manuel, Ramírez Rosete Judit Angélica, Miranda Duarte Antonio	REPORTE DE UNA FAMILIA CON DISPLASIA CLEIDOCRANEAL
GM-24	18-Vier	<b>Romero Gonzalez Mario Rene</b> , Martinez Renteria Dalia Araceli, Botero Tobon Libia Maria	OSTEOPETROSIS MALIGNA (SÍNDROME DE ALBERS-SCHÖNBERG), A PROPOSITO DE UN CASO
GM-25	20-Vier	<b>Lechuga Becerra Lorena</b> , del Castillo Ruiz Victoria, Villarreal Molina Teresa, Lieberman Hernández Esther	SÍNDROME DE JUBERG-HAYWARD: UN DIAGNÓSTICO POCO COMÚN.
GM-26	22-Vier	<b>Pechir Martínez Adriana</b> , Cárdenas Conejo Alan, Huicochea Montiel Juan Carlos, Araujo Solís Ma. Antonieta	PAQUIONIQUIA CONGÉNITA TIPO 1, DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA
GM-27	24-Vier	<b>García Esquivel Lidia</b> , Patiño Félix Xochitl, Ojeda Salazar Saulo Ramón	CORRELACIÓN CLINICO-MOLECULAR EN DOS PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I-H
GM-28	26-Vier	<b>Ramírez Hernández María Angélica</b> , Díaz de León Ivonne Hurtado, Cervantes Medina Adriana del Pilar, López Valdez Jaime Asael	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HOLOPROSENCEFALIA CON DEFECTO RADIAL
GM-29	28-Vier	<b>Gómez Moreno Paulina Graciela</b> , Chavarri Blas Juan Carlos, Vázquez Herrera Jesús Eduardo, Kleinert Altamirano Anke Paula Ingrid, Fiesco Roa Moisés Óscar	DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SÍNDROME MOËBIUS EN UN CENTRO DE REHABILITACIÓN E INCLUSIÓN INFANTIL EN MÉXICO

GM-30	30-Vier	<b>Kazakova Ekaterina,</b> Fernández Valverde F, Esparza García E, Cano ME, Solís Sánchez I, Vargas Cañas ES, Camacho Molina A	LIPOFUSCINOSIS NEURONAL CERÓIDE FORMA INFANTIL TARDÍA. REPORTE DE UN CASO CON RETRASO DIAGNÓSTICO DE 13 AÑOS.
GM-31	32-Vier	<b>Ortíz de Zárate Alarcón Gabriela,</b> Sierra Romero Ma del Carmen, Sánchez Camacho Sandra Elma, Mendieta Alcántara Gustavo Gabriel, Flores Nava Gerardo, Ramírez Vazquez Guadalupe"	DELECIÓN INTERSTICIAL 7p15.1p13 DE NOVO. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA
GM-32	34-Vier	<b>Cárdenas Conejo Alan,</b> Huicochea Montiel Juan Carlos, Araujo Solís Ma. Antonieta	NEVO DE OTA BILATERAL, NEVO DE ITO UNILATERAL Y MANCHAS MONGÓLICAS ABERRANTES EN ASOCIACIÓN CON ALOPECIA TRIANGULAR CONGÉNITA, UNA CONDICIÓN EXCEPCIONAL

## **CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE *INCONTINENTIA PIGMENTI* POR DETECCIÓN DE DELECCIONES EN *IKBKG/IKBKGPI (NEMO/NEMOP)***

Yanerit Mena García, Melania Abreu González, Selena Martínez Gutiérrez, Benjamín Antonio Rodríguez Espino. Genos Médica Centro Especializado en Genética  
yanerit.mena@genosmedica.com

*Palabras clave: Incontinentia pigmenti, IKBKG/IKBKGPI, NEMO/NEMOP*

**Introducción.** La *Incontinentia pigmenti* (IP, MIM #308300) es una displasia ectodérmica con afección multisistémica. Presenta una herencia ligada al cromosoma X que resulta letal en varones. Las mujeres portadoras presentan anomalías en piel, dientes, alopecia y distrofia ungueal, afectando ocasionalmente retina y sistema nervioso central. La IP es causada por mutaciones familiares (10-25%) o de *novo* (>50%) en el gen *IKBKG (NEMO)* que codifica para la subunidad reguladora del inhibidor del complejo cinasa  $\kappa$ B (IKK), el cual activa a NF- $\kappa$ B que a su vez regula la expresión de genes involucrados en inflamación, inmunidad, apoptosis, entre otros. Dentro de *IKBKG* (NM\_001099856) hay dos secuencias de repetidos de 870pb denominadas MER67B; la primera se ubica dentro del intrón 3 y la segunda, corriente abajo de *IKBKG*. La recombinación entre los repetidos resulta en una deleción de 11.7kb que comprende de los exones 4 al 10 y que es la más común en individuos afectados con IP. A 22kb, en un arreglo invertido, se encuentra el pseudogén *IKBKGPI (NEMOP; NC\_000023.11)* con una secuencia parcial altamente homóloga a los exones 3 al 10 del gen funcional *IKBKG* que incluye ambas secuencias MER67B.

El objetivo fue confirmar el diagnóstico clínico de una paciente con sospecha de IP (índice) y descartar el estado de portadora de su madre por medio de la detección de las deleciones en *IKBKG* e *IKBKGPI*.

**Descripción del caso clínico.** Femenino de 5 meses producto de la primera gesta de padres jóvenes no consanguíneos. Embarazo normoevolutivo. Obtenida a término por vía abdominal. Lloró y respiró al nacer. Peso y Talla (p.50). Al nacimiento se detecta una dermatosis diseminada a tronco y extremidades que sigue las líneas de Blaschko caracterizada por vesículas que al romperse dejan costra. Se realiza biopsia de piel con dermatitis espongiiforme eosinofílica con infiltrado dérmico superficial por linfocitos y eosinófilos, compatibles con Estadio I de IP. A la exploración física se encuentra con pústulas eritematosas en cráneo e ingles y manchas hipercrómicas de aspecto marmoleado que siguen las

líneas de Blaschko. Facie simétrica con dientes cónicos. Se realizó exploración clínica de la madre sin identificar datos clínicos asociados a IP.

**Métodos.** Extracción de DNA de mucosa oral. Amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa de los *loci* asociados con la deleción en *IKBKG* e *IKBKGPI*. Electroforesis en gel de agarosa. Análisis comparativo contra los controles de referencia.

**Resultados.** En el caso índice se detectó la deleción de 11.7 kb en *IKBKG*, compatible con el diagnóstico clínico de IP, en *IKBKGPI* no fue detectada la pérdida. Al ser una enfermedad ligada al cromosoma X, se realizó el estudio molecular en la madre de la paciente, quien no presentó la deleción en *IKBKG*, lo que descarta su estado de portadora; sin embargo, en *IKBKGPI* se detectó la deleción de 11.7kb.

**Conclusiones.** La detección de la deleción de 11.7kb en *IKBKG* del caso índice, sumado a su perfil clínico, permitió confirmar el diagnóstico de IP. El ~80% de los casos presentan esta deleción, la cual inhibe la activación de NF- $\kappa$ B. Las células afectadas resultan extremadamente susceptibles a la apoptosis en respuesta a TNF- $\alpha$ , lo cual explica la muerte embrionaria masculina y la inactivación sesgada del cromosoma X en mujeres con IP. La deleción de *IKBKGPI* es poco frecuente, sin embargo ha sido reportada en padres no afectados con hijas diagnosticadas con IP. Lo anterior sugiere que la deleción en el pseudogén pueda condicionar un evento de recombinación y generar la deleción en el gen.

### **Bibliografía.**

1. Aradhya S. *et al.*, 2001. Hum Mol Genet. 10:2171-2179.
2. Bardaro T. *et al.*, 2002. Hum Mutat. 21:8-11.
3. Smahi A. *et al.*, 2000. Nature. 405:466-72.

## INFORME DE UN CASO DE SÍNDROME DE PERRY

Olivera-Bernal GC<sup>1</sup>, Ricárdez-Marcial EF<sup>1</sup>, Ruíz-Cruz ED<sup>1</sup>, Guenther-Manzano G<sup>2</sup>, Carrillo-Sánchez K<sup>2</sup>, Alaez C<sup>2</sup>, Flores-Lagunes LL<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Genética.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica, Laboratorio de Diagnóstico Genómico.

Correo: [gcolivera@hotmail.com](mailto:gcolivera@hotmail.com)

[lflores@inmegen.gob.mx](mailto:lflores@inmegen.gob.mx)

*Palabras clave: Parkinsonismo hereditario, diagnóstico molecular.*

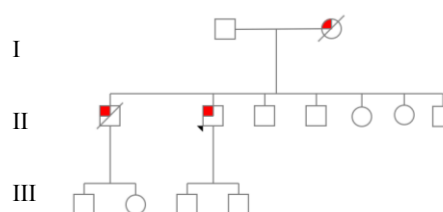
**Introducción.** El síndrome de Perry (PS; OMIM: 168605) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por parkinsonismo, hipoventilación central, pérdida de peso grave, depresión y otras alteraciones psiquiátricas. La prevalencia es desconocida; hasta la fecha se han descrito 53 casos en 11 familias, en Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, Francia, Turquía, Colombia y Japón. La enfermedad se hereda de forma autosómica dominante, con penetrancia completa. Mutaciones en el gen *DCTN1* son las responsables de este padecimiento, principalmente mutaciones puntuales en el exón 2. (1) El objetivo de este trabajo es informar el primer caso mexicano del Síndrome de Perry confirmado por diagnóstico molecular.

**Material.** Se trata de un caso familiar identificado a partir de un caso propósito masculino de 55 años de edad, en la consulta de genética del CMN La Raza.

**Método.** Estudio clínico que incluyó interrogatorio, análisis de genealogía, exploración física, estudios de laboratorio y gabinete. El DNA se extrajo de sangre periférica, previo consentimiento informado y asesoramiento genético. La secuenciación masiva se efectuó empleando un panel comercial de más de 4,800 genes relacionados con padecimientos hereditarios en la base de datos OMIM (Illumina).

**Resultados.** El caso está integrado por tres individuos afectados: el propósito, su madre y un hermano. El propósito presenta un cuadro clínico de inicio a los 52 años caracterizado por parkinsonismo, pérdida de peso de 12 kg en 8 meses, rigidez de extremidades, bradicinesia, particularmente no presenta depresión, pero sí alteraciones psiquiátricas como episodios de agresividad e irritabilidad. Se realizó TAC de cráneo sin alteraciones estructurales. A la exploración física se integraron alteraciones extra-piramidales como tremor postural, rigidez y discinesia. Con estos datos clínicos y para clínicos se integró el diagnóstico de Parkinsonismo autosómico dominante con pérdida de peso y alteraciones neuro-psiquiátricas por lo que realizamos una revisión de la literatura internacional sospechando Síndrome de Perry. En el estudio molecular se identificó una mutación puntual de cambio de sentido previamente reportada: **NM\_004082.4:c.212G>A** en el exón 2 de *DCTN1* que origina el cambio en la proteína **NP\_004073.2:p.Gly71Glu (G71E)**. La cual fue descrita previamente por Farret et al (2009) en una familia francesa con síndrome de Perry y posteriormente por Caroppo et al. (2014) en

una familia francesa con parálisis supra nuclear vertical (2). La sustitución afecta un residuo altamente conservado en el dominio GKNDG y es predicha como deletérea o causante de enfermedad por los programas SIFT (score0), Polyphen v2 y Mutation Taster.



**Fig.1.**  
**Árbol**

### genealógico.

*Muestra los casos afectados por el Síndrome de Perry (recuadro rojo). Dos ya finados (casos I.2 y II.1) y el probando (II.2)*

**Conclusiones.** El estudio clínico y molecular en individuos con enfermedades de muy baja prevalencia beneficia de manera considerable al avance en el conocimiento científico mediante: la categorización molecular, terapia dirigida (p.ej.: implante de marcapaso diafragmático), generar hipótesis sobre la fisiopatogenia de la enfermedad y considerablemente extender el estudio con carácter de predictivo en los familiares de primer grado.

**Agradecimientos.** Agradecemos la colaboración del INMEGEN.

**Referencias.** 1.Farrer MJ *et al.* DCTN1 mutations in Perry syndrome. *Nat Genet.* 2009 Feb;41(2):163-5.  
2.Caroppo, P., *et al.* DCTN1 mutation analysis in families with progressive supranuclear palsy-like phenotypes. *JAMA Neurol.* 71: 208-215, 2014.  
3. Tacik, P. et al. Three families with Perry Syndrome from distinct parts of the world. *Parkinsonism Relat Disord.* 2014 August ; 20(8): 884–888.

## REPORTE DE UN CASO CON TRISOMÍA PARCIAL 9q21.1-9q31.2 DE *NOVO* CON INSOMNIO PRIMARIO

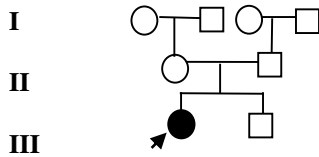
Marcy Viviana Acosta Acero, Alan Cárdenas Conejo, Juan Carlos Huicochea Montiel, Ana Claudia Velásquez Wong, María Elena Rodríguez Palacios, Antonieta Araujo Solís, Servicio de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México.

E-mail: [marcyacost22@hotmail.com](mailto:marcyacost22@hotmail.com), [alancardenasconejo@hotmail.com](mailto:alancardenasconejo@hotmail.com)

Palabras clave: Trisomía parcial 9q, array CGH, alteraciones ciclo sueño-vigilia

**Introducción.** La trisomía parcial 9q se ha reportado en 40 casos en la literatura internacional y representa un grupo heterogéneo de aberraciones cromosómicas cuyo fenotipo es variable. En particular la duplicación 9q de *novo*, ha sido descrita en 12 casos con cariotipo de los padres normal. El fenotipo se presenta con dismorfias craneofaciales, retraso global del desarrollo, retraso del crecimiento, estenosis pilórica y otras anomalías morfológicas. No se han reportado casos de duplicaciones 9q con alteraciones en el ciclo sueño-vigilia. Nuestro caso cursa con una duplicación 9q21-q31 detectada por cariotipo con técnica de bandas GTG y aCGH donde se caracterizaron los genes duplicados que contribuyen al fenotipo descrito en la mayoría de las trisomías 9q parciales y genes candidatos involucrados en las alteraciones con el ciclo del sueño-vigilia. Se realizó cariotipo a los padres y se documentó normal.

**Presentación del caso y resultados.** femenino de 5 años quien presenta retraso global del desarrollo y del crecimiento, microbraquicefalia, cabello escaso, cejas arqueadas, hipertelorismo, narinas antevertidas, micro-retrognatia, camptodactilia en manos, estenosis pilórica, luxación congénita de cadera, insomnio primario.

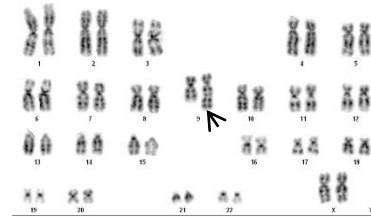


**TABLA 1.** Fenotipo: duplicación 9q (q21.1q31.2) de *novo* y cariotipo de padres normal.

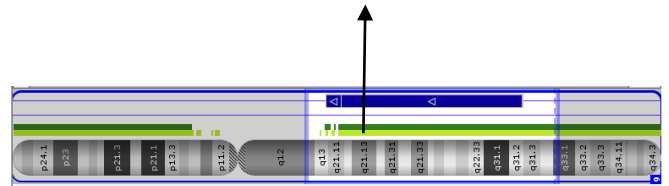
FENOTIPO	1	2	3
Edad	5 <sup>a</sup>	8m	6a
Bajo peso al nacer	*	*	*
Retraso global del desarrollo	*	*	*
Microcefalia	*	*	
Dismorfias faciales	*	*	*
Estenosis pilórica	*	*	
Anormalidades digitales	*	*	*
Retraso del crecimiento	*	*	*
Discapacidad intelectual	*		*
Insomnio primario	*		

(1) Caso índice. (2) Heller, A. et al. (2000) 46, XX, inv dup(9)(q22.1q31.1). (3) Tiong, F. et al. (2010) 46, XY, dup(9)(q22.1q32)

**CARIOTIPO:** 46,XX,dup(9)(pter-->q31.2::q21.1-->q31.2::q31.2-->qter)



Genes del ciclo circadiano: **RORB, NFIL3**



**Discusión y Resultados.** Presentamos el caso de esta duplicación de *novo* 9q21.1q31.2 y la expansión del fenotipo constituida por la presencia de insomnio primario (antes no reportado), el cual pudiera estar explicado por una posible alteración en la expresión de los genes *RORB* y *NFIL3* que se localizan en 9q21.13 y 9q22.31 respectivamente. Su función principal es la regulación del ciclo-sueño-vigilia a nivel del núcleo supraquiasmático hipotalámico. Con la presente revisión sugerimos que intencionadamente se descarte insomnio primario en pacientes que cursen con anomalías cromosómicas estructurales que involucren a la región descrita para recibir una intervención terapéutica oportuna.

### Bibliografía.

- LINBEI D., PENG Y. Adult Patient Presenting an Interstitial (9)(q21.32q31.1) Direct Duplication Resulting from the Malsegregation of a Paternal Balanced Insertional Trnslcation. *Birth Defects Research (Part A)* 100:294-299 (2014)
- HELLER A., SEIDEL J. Molecular cytogenetic characterisation of partial trisomy 9q in a case with pyloric stenosis and a review. *J Med Genet* 2000;37:529-5323.
- TIONG K., COTTERILL A. Adult case of partial trisomy 9q. *BMC Medical Genetics* 2010, 11:26.

**Agradecimientos.** A la Institución, familia y derecho habiente.

## SÍNDROME OCULOECTODÉRMICO: UNA VARIANTE BENIGNA DE LA LIPOMATOSIS ENCEFALOCRANEOCUTÁNEA

Mireya Orozco-Vela, Sandra Olvera-Molina, Elizabeth Acosta-Fernández, Francisco Javier Martínez-Macías, Ana Karen Sandoval-Talamantes, Jorge Román Corona-Rivera  
 Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, CUCS, Universidad de Guadalajara  
 rocoronar@gmail.com

*Palabras clave: aplasia cutis congénita, dermoide epibulbar, síndrome oculoectodérmico*

**Introducción.** El síndrome oculoectodérmico (OES, MIM 600268) es una entidad rara que se caracteriza por la asociación de aplasia cutis congénita (ACC) con dermoides epibulbares a uni o bilaterales, involucrando además anomalías del sistema nervioso central, huesos, sistema urogenital y sistema vascular (1). Existen 20 pacientes reportados en la literatura hasta la fecha. Se ha propuesto que el OES sea una variante alélica de la lipomatosis encefalocraneocutánea (ECCL, MIM #613001), ya que incluye manifestaciones comunes como ACC/alopecia focal, dermoides epibulbares, lesiones en párpado superior e hiperpigmentación linear, además, es presentan como característica dermatológica un nevo en cuero cabelludo de tejido graso alopécico (*nevus psiloliparus*) (2). El dermoide epibulbar es una tumoración derivada del epitelio escleral que generalmente se localiza en el cuadrante temporal llegando hasta el limbo corneal(3). Tanto el OES como la ECCL se consideran entidades de ocurrencia esporádica, En tejidos de pacientes con OES se han reportado mutaciones somáticas patogénicas para el gen *KRAS* (4).

El objetivo del trabajo es presentar un recién nacido con OES que presenta manifestaciones cerebrales comunes de la ECCL.

**Reporte clínico.** El *propositus* es producto de la cuarta gesta de madre de 30 años y padre de 32, ambos aparentemente sanos, no consanguíneos y sin antecedentes heredofamiliares de importancia. El ultrasonido obstétrico prenatal detectó polihidramnios y macrosomía. Nació vía cesárea a las 37.6 semanas, con peso 3620 g (>P90), talla 50 cm (P75) y perímetro cefálico 36.8 cm (P97). Exploración física: frente amplia y abombada, múltiples lesiones alopécicas palpables de color rosado y superficie lisa de menos de 1 cm, consistentes con *nevus psiloliparus*; dermoides epibulbares bilaterales en lado temporal, pabellones auriculares rotados posteriores, cuello corto y ancho, piel redundante en de nuca y línea Sydney bilateral. El tono muscular, exploración de pares craneales, reflejos osteotendinosos, respuesta audívia y visual, fueron normales. Radiográficamente mostró aumento de la trabeculación en diáfisis de huesos largos sin lesiones quísticas en cráneo. Ecocardiograma: comunicación interauricular tipo ostium secundum y ducto arterioso permeable. Ultrasonograma abdominal y támico

metabólico normales. RMN de cráneo mostró quiste aracnoideos temporales basales, atrofia cortico-subcortical (mayor en hemisferio izquierdo), dilatación asimétrica del tercer ventrículo, atrofia de vermis cereberolosa. Se realizó biopsia lesión alopécica de cráneo que mostró epidermis atrofica con proliferación vascular cavernosa y capilar dermica superficial y tejido adiposo conservado.

**Conclusiones.** El fenotipo clínico del paciente *a priori* es compatible con el OES. Sin embargo, presenta sobreposición con los criterios para un diagnóstico probable de ECCL, por la presencia del *nevus psiloliparus*. Los lipomas intracraneales, tumores intraespinales y/o mandibulares son criterios mayores necesarios para el diagnóstico definitivo de ECCL, ausentes al menos durante su evaluación neonatal. Las anomalías oculares y dérmicas, junto a la asimetría cerebral, quistes aracnoideos e hipoplasia de la vermis cerebelosa apoyan más el diagnóstico de OES en nuestro *propositus*.

### Bibliografía

1. Peacock JD, Dykema KJ, Toriello HV, Mooney MR, Scholten II DJ, Winn ME, *et al.*, 2015. Am J Med Genet Part A 167A:1429–1435.
2. Horev L, Lees MM, Anteby I, Gomori JM, Gunny R, Ben-Neriah Z, 2011. Am J Med Genet Part A 155:577–581.
3. Aslan D, Akata RF, Schröder J, Happle R, Moog U, Bartsch O. 2014. Am J Med Genet Part A 164A:2947–2951.
4. Boppudi S, Bögershausen N, Hove H.B, Percin E.F, Aslan D, Dvorsky R, *et al.*, 2016. Clin Genet.

## DISPLASIA MANDIBULO ACRAL CON LIPODISTROFIA TIPO B VS. LIPODISTROFIA GENERALIZADA CONGÉNITA PROGEROIDE NO CLASIFICADA

Alan Caro Contreras <sup>(1)</sup>, Victoria del Castillo Ruiz <sup>(1)</sup>, Camilo Villarroel Cortés <sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup> Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Pediatría, México D.F.

[alan\\_caro@hotmail.com](mailto:alan_caro@hotmail.com)

*Palabras clave: lipodistrofia generalizada congénita, progeroide, laminopatías*

**Introducción.** Las enfermedades del tejido adiposo oscilan entre la obesidad y la lipodistrofia, y suelen acompañarse de resistencia a la insulina, lo que promueve la ocurrencia de diabetes mellitus 2 y dislipidemia. Las lipodistrofias son raras, y se caracterizan por la ausencia parcial o generalizada de tejido adiposo, se clasifican como genéticas (familiares) o adquiridas, generalizadas o parciales<sup>(1,4)</sup>. Las lipodistrofias generalizadas congénitas (CGL) con pérdida casi total de tejido adiposo desde el nacimiento, tienen una forma de herencia autosómica recesiva (AR). Dentro de sus causas se debe de considerar el síndrome de Berardinelli-Seip (*AGPAT2/BSCL1, BSCL2, CAVI, PTRF*), la displasia mandíbuloacral tipo B (*ZMPSTE24*) y el fenotipo “CGL-like” (*PPARG, FOS*)<sup>(2,3)</sup>. Debido a la poca frecuencia de estas entidades, la bibliografía se basa en su mayoría en reportes de casos aislados. El objetivo del presente trabajo es contribuir a dichas descripciones clínicas para ampliar nuestro conocimiento sobre el espectro de manifestaciones de las CGL.

**Material y Métodos.** Descripción de caso clínico y revisión de la literatura.

**Resultados.** Femenino de 15 años, madre de 26 y padre de 31 años al nacimiento, sanos, no consanguíneos pero originarios de localidades muy pequeñas y adyacentes en mismo municipio. Gesta 1/3, sin otros afectados. Embarazo normo-evolutivo, no se realizaron ultrasonidos, resuelto a término en domicilio sin complicaciones aparentes, desconoce peso, talla y Apgar. Desarrollo psicomotor y escolaridad primaria normal; terminó sexto año pero no continuó por ausentismo por múltiples citas. No ha presentado menarca. **PA:** La madre nota peso y talla bajos desde el nacimiento. Fue valorada por múltiples facultativos, quienes manejan solo con multivitamínicos. A falta de respuesta fue referida.

**EF:** peso y talla muy por debajo de percentila 5, cráneo normocéfalo, facies progeroide con ojos prominentes, boca pequeña, nariz afilada e hipoplasia mandibular, tórax con Tanner I mamario, hipotrofia generalizada de predominio en extremidades, acantosis nigricans y manchas hiperpigmentadas con patrón moteado (Fig 1). Ultrasonido hepático con hepatomegalia y aumento de ecogenicidad, RX sólo con hipoplasia mandibular. Laboratorios con hipertrigliceridemia y transaminasemia. Niveles de glucosa normales e insulina discretamente elevada.



*Fig 1. Fenotipo facial y pigmentación moteada.*

Dentro de los diagnósticos diferenciales de las CGL se deben considerar los síndromes progeroide atípicos y otras entidades raras con alteración de la insulina o su receptor<sup>(3)</sup>. La herencia AR se apoya en nuestra paciente por endogamia. La displasia mandíbulo acral con lipodistrofia tipo B (MADB), se sugiere fuertemente por talla baja, retraso puberal, facies progeroide (ojos prominentes, nariz afilada, mandíbula pequeña), lipodistrofia generalizada y patrón de pigmentación moteado. Sin embargo, no cuenta con los datos esqueléticos de acrosteolisis e hipoplasia de clavículas, ni alopecia parcial, que se encuentran en los casos descritos con diagnóstico molecular. La alopecia es un dato muy frecuente en otros síndromes progeroide. No logramos encajar totalmente a nuestra paciente en alguno de los síndromes conocidos, pero pudiera extender el fenotipo de MADB o el asociado a otros genes responsables de las CGL.

**Conclusiones.** Dada la heterogeneidad clínica y genética de las CGL, es posible que el fenotipo sea consecuencia de alguno de los defectos genéticos asociados o incluso uno novel. Consideramos un caso relevante para estudio de exoma.

### **Bibliografía:**

- (1) Vantghem M-C, Balavoine A-S, Douillard C, Defrance F, Dieudonne L, et al. 2012. *Annales d'Endocrinologie* 73:170–189.
- (2) Prieur X, Le May C, Magré J, Cariou B. 2014. *Curr Atheroscler Rep* (2014) 16:437.
- (3) Patni N, Garg A. 2015. *Nat. Rev. Endocrinol.* 11, 522–534.
- (4) Araujo-Vilar D. 2003. *Endocrinol Nutr* 50(4):133-44



## SÍNDROME CDAGS (CRANEOSINOSTOSIS, ANOMALÍAS ANALES Y POROQUERATOSIS); DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE UNA GENODERMATOSIS MUY POCO FRECUENTE

Dennise Lesley Smith Pellegrin, Rocío Rius Domínguez, Victoria del Castillo Ruiz, Camilo Villarroel Cortés. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría.  
dsmithpellegrin@gmail.com

*Palabras clave: síndrome CDAGS, poroqueratosis, craneosinostosis*

**Introducción.** El síndrome CDAGS es un síndrome autosómico recesivo muy raro, cuyo acrónimo resume sus características más destacadas: C por craneosinostosis e hipoplasia clavicular, D por retraso de cierre de fontanela, y en algunos pacientes sordera, A por anomalías anales, incluyendo ano anterior o imperforado, G por malformaciones genitourinarias y S por erupción de la piel, que en algunos pacientes ha sido clasificada como poroqueratosis. Hasta donde sabemos, esta entidad ha sido descrita en sólo cinco familias de diferente origen étnico y geográfico y no se ha identificado el gen responsable.

**Material y Métodos.** Descripción de caso clínico y revisión de la literatura.

**Resultados.** Masculino de 1 año 4 meses, producto de la primera gesta de padres de 23 años, sanos a excepción de ausencia de falange distal de 4º dedo de la madre, no consanguíneos pero ambos originarios de comunidad pequeña del Edo. de México. Embarazo con control regular, se refiere normoevolutivo a excepción de infección urinaria detectada en 6º mes. Se realizaron 8 USG, en el último se detectó probable retraso de crecimiento intrauterino. Obtenido vía abdominal, peso 2690gr, talla 49cm, Apgar desconoce, lloró al nacer, no requirió maniobras avanzadas de reanimación.

PA: Al nacimiento se detectó malformación anorrectal y alteración en la forma del cráneo, por lo que se refirió al Instituto donde se operó de colostomía y se inició abordaje. EF: Peso pc 3, talla pc 10, perímetro cefálico pc 75, braquicefalia, sinostosis coronal, fontanela anterior abierta, cabello escaso, frente prominente, cejas y pestañas ausentes, fisuras palpebrales cortas, puente nasal deprimido, punta de la nariz hacia abajo, filtrum poco marcado, paladar alto, pabellones auriculares de adecuada implantación y conformación, cardiopulmonar, abdomen y dorso sin alteraciones, genitales con testículos descendidos, escroto bífido e hipospadias glandular, ano imperforado, extremidades con pliegue transversal, dermatosis diseminada caracterizada por placas eritematosas y escamosas con regiones psoriasiformes. Se realizaron TAC 3D corroborando sinostosis coronal bilateral, potenciales auditivos con hipoacusia superficial derecha y severa izquierda, radiografía de columna con hipoplasia clavicular, USG renal normal, y cistouretrografía y colograma distal sin fistulas.

En la literatura se han descrito 9 casos a nivel mundial pertenecientes a 5 familias, en los cuales se

ha sustentado la herencia autosómica recesiva por transmisión horizontal, en este caso se apoya por la endogamia. El paciente cumple con el acrónimo CDAGS ya que presenta craneosinostosis, hipoplasia clavicular, retraso en el cierre de fontanela, hipoacusia, ano imperforado, escroto bífido y lesiones dermatológicas que aparecieron a la edad de 6 meses y son de carácter progresivo, consistente en lo reportado en la literatura. La poroqueratosis es muy específica de la entidad. Aún no se ha logrado definir la causa de esta entidad, se han realizado estudios citogenéticos que se han reportado sin alteraciones, y estudios moleculares sin encontrar alguna mutación de genes candidatos (*RUNX2*, *CBFB*, *MSX2*, *ALX4*, *TWIST1*, *C16ORF57*, *RECQL4*, *MCM5*) que incluyen algunos responsables de las entidades diferenciales, como son el síndrome de Rothmund Thomson (talla baja, retraso en el neurodesarrollo, lesiones en piel e hiperqueratosis), Baller-Gerold (talla baja, retraso psicomotor, craneosinostosis, lesiones en piel, cabello, pestañas y cejas escasas, y atresia anal) y Poikiloderma-Neutropenia (talla baja, retraso en el neurodesarrollo, cabello escaso y lesiones en piel).

**Conclusiones.** Presentamos una genodermatosis muy poco frecuente pero importante por sus manifestaciones clínicas. Este caso sustenta que la poroqueratosis no es congénita. Se debe intentar secuenciación exómicca en los afectados con la finalidad de encontrar el gen responsable.

### Bibliografía.

1. Fukuda K, Miyanomae T, Nakata E, Tanaka M, Tanaka Y, Usui T. 1981. Two siblings with cleidocranial dysplasia associated with atresia ani and psoriasis-like lesions: a new syndrome?. *Eur J Pediatr* 136:109-111.
2. Flanagan N, Boyadjiev SA, Harper J, Kyne L, Earley M, et al. 1998. Familial craniosynostosis, anal anomalies, and porokeratosis: CAP syndrome. *J Med Genet* 35:763-766.
3. Mendoza-Londono R, Lammer E, Watson R, Harper J, Hatamochi A, et al. 2005. Characterization of a new syndrome that associates craniosynostosis, delayed fontanel closure, parietal foramina, imperforate anus, and skin eruption: CDAGS. *Am J Hum Genet* 77:161-168.
4. Chouery E, Guissart C, Mégarbané H, Aral B, Nassif C, et al. 2013. Craniosynostosis, anal anomalies, and porokeratosis (CDAGS syndrome): case report and literature review. *Eur J Med Genet* 56:674-677.

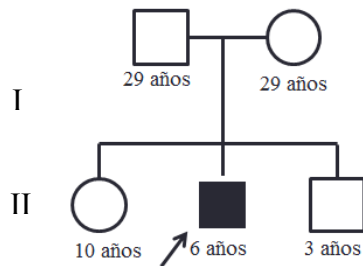
## “TRASTORNO DEL DESARROLLO SEXUAL OVOTESTICULAR EN UN PACIENTE CON VARIANTE CROMOSÓMICA INUSUAL DEL SÍNDROME DE KLINEFELTER”

Thania Ordaz Robles, Alan Cárdenas Conejo, Juan Carlos Huicochea Montiel, Ma. Antonieta Araújo Solís, Georgina Siordia Reyes, Ana Claudia Velázquez Wong. Servicio de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México. E-mail: [tordaz10@gmail.com](mailto:tordaz10@gmail.com), [alancardenasconejo@hotmail.com](mailto:alancardenasconejo@hotmail.com)

**Palabras Clave:** Ovotesticular, Trastorno del Desarrollo Sexual, Síndrome de Klinefelter, cromosomas sexuales.

**Introducción.** El síndrome de Klinefelter es la aneuploidía de cromosomas sexuales más común, está caracterizado por la presencia de al menos un cromosoma X adicional en un cariotipo masculino normal (1). Tiene una incidencia de 1 en 600 a 1000 varones nacidos vivos. Del 80 al 90% de los casos presentan un cariotipo 47,XXY, otras variantes cromosómicas son poco frecuentes. A su vez, el Trastorno del Desarrollo Sexual (TDS) ovotesticular está caracterizado por la presencia de tejido ovárico y testicular en un mismo individuo (2). Constituye del 3-10% de todos los TDS, el cariotipo más común es 46,XX seguido de 46,XX/46,XY y 46,XY. El síndrome de Klinefelter en mosaico es poco frecuente y su asociación con TDS ovotesticular lo es aún más (3). Existen pocos casos reportados con más de dos líneas celulares y TDS ovotesticular como se presenta en la tabla 1, en nuestro caso se describen cuatro líneas celulares analizadas mediante estudio de hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) en núcleos.

### Caso Clínico y Resultados.

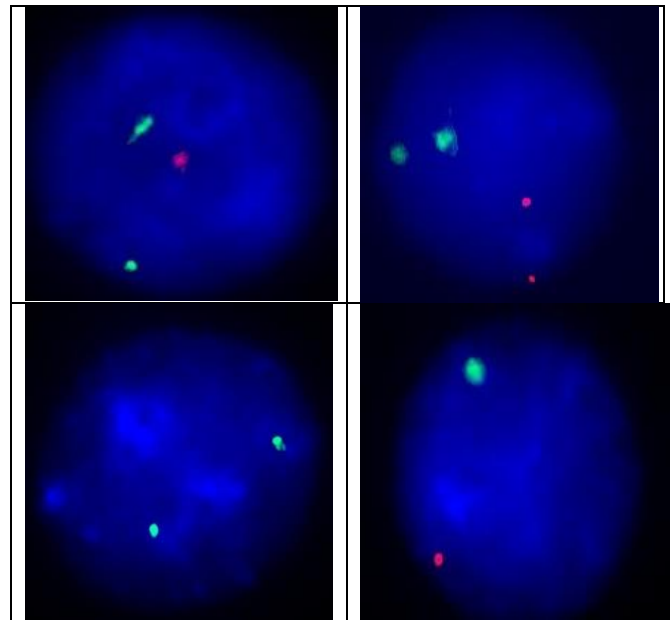


Masculino de 6 años de edad con resección de gónada indiferenciada derecha, por histopatología se concluyó ovario, trompa de Falopio y restos müllerianos (se anexará imagen en cartel). A la exploración física, talla en p64, brazada 1.17 cm, índice brazada/talla 1.02 cm, genitales masculinos diferenciados, testículo izquierdo de 2cc, sin alteraciones, testículo derecho ausente, pene de 3.7cm, meato central. Ultrasonido pélvico; imagen sugerente de útero de 1.5x1.4 cm, sin proliferación endometrial. Cariotipo medio privado 46,XX[20], institucional 47,XXY[1]/46,XY[1]/46,XX[8].

nuc ish(DXZ1x2,DYZx1)[27]/(DXZ1x2,DYZx2)[16]/(DXZ1x2)[6]/(DXZ1x1,DYZx1)[25].

**Tabla 1. Casos reportados con TDS ovotesticular y cariotipo con más de dos líneas celulares.**

	Cariotipo
Caso índice	47,XXY/46,XY/46,XX
Paula, et al.2015	46,XX/47,XXY/48,XXYY
Ozsu, et al. 2013	45,X/46,XX/47,XXY
Dutta, et al. 2012	47,XXY/46,XY/45,X
Sano, et al. 1995	46,XX/47,XXY/48,XXYY
Fraccaro, et al. 1962	46,XY/47,XXY/49,XXYYY



**Figura 2. Imágenes de FISH en núcleos.**

### Discusión y Conclusión.

Se describe un caso con TDS ovotesticular y FISH con cuatro líneas celulares, incluyendo una clásica del síndrome de Klinefelter. De los 5 casos reportados con mosaicismos y TDS ovotesticular en la literatura, sólo se encontró uno de ellos que ha sido informado con las manifestaciones fenotípicas de Klinefelter, esto demuestra la dificultad para establecer una posible asociación entre las 4 líneas celulares y el TDS ovotesticular. El caso índice se mantendrá en vigilancia acerca del inicio de la pubertad, salud reproductiva y el posible riesgo para el desarrollo de neoplasias.

### Agradecimientos.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, al paciente y familiares.

### Bibliografía.

- Lee YS, Cheng AW, Ahmed SF, et al. Genital Anomalies in Klinefelter's Syndrome. *Horm Res.* 2007; 68:150-155.
- Ozsu E, Yesiltepe G, Cizmecioglu F, et al. Ovotesticular disorder of sexual development and a rare 46,XX/47,XXY karyotype. *J Pediatr Endocr Met.* 2013;26:789-791.
- Talreja SM, Banerjee I, Yadav SS, Tomar V. A rare case of lateral ovotesticular disorder with Klinefelter syndrome mosaicism 46,XX/47,XXY: An unusual presentation. *Urol Ann.* 2015; 7(4):520-523.
- Paula GB, Ribeiro JG, Guaragna G, et al. Ovotesticular disorder of sex development with unusual karyotype: patient report. *J Pediatr Endocr Met* 2015; 28(5-6):677-680.
- Dutta D, Shivaprasad KS, Das RN, Ghosh S, et al. Ovotesticular disorder of sexual development due to 47,XXX/46,XY/45,X mixed gonadal dysgenesis in a phenotypic male presenting as cyclical haematuria: clinical presentation and assesment of long-term outcomes. *Andrologia* 2014, 46, 191-193.

## REPORTE DE UNA FAMILIA CON DISPLASIA CLEIDOCRANEAL

Eny Paola Linares Mendoza\*, Carlos Manuel Juaristi Manrique\*, Judit Angélica Ramírez Rosete\*, Antonio Miranda Duarte\*. Servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación\*.

[linares.paola@gmail.com](mailto:linares.paola@gmail.com)

*Palabras clave: Displasia cleidocraneal, RUNX2, dientes supernumerarios*

**Introducción.** La Displasia cleidocraneal (DCC) es una entidad autosómica dominante poco frecuente, tiene una prevalencia de 1 en 1,000,000 recién nacidos vivos. Afecta predominantemente los huesos derivados de la osificación intramembranosa, especialmente el cráneo y las clavículas. Se diagnostica a edad temprana debido a la presencia de fontanelas anteriores abiertas, alteraciones dentales, infecciones recurrentes de vías aéreas superiores, hipoacusia conductiva, alteraciones esqueléticas y retraso motor leve. Esta ocasionada por mutaciones en el gen *RUNX2*, miembro de la familia de factores de transcripción RUNX, codifica para una proteína nuclear con un dominio Runt de unión a DNA. Esta proteína es esencial para la diferenciación osteoblástica y la morfogénesis esquelética; actúa como un andamio para los ácidos nucleicos y los factores reguladores involucrados en la expresión de genes esqueléticos. Las mutaciones en *RUNX2* que se han documentado son de todo tipo y la mayoría producen una proteína trunca que afectan el dominio Runt, evitando la unión al DNA. Aunque hay evidencia de heterogeneidad de locus ya que no en todos los casos se ha encontrado variantes patogénicas en este gen.

**Objetivo:** presentar un caso clínico de Displasia cleidocraneal familiar

**Caso clínico:** Masculino de 7 años 2 meses de edad, Producto de la gesta 3, embarazo a término, talla 52cm, peso 3.5 kg y Apgar 9. Con antecedentes de madre de 41 años y hermana de 17 años con hipoplasia de clavículas y antecedente de cierre tardío de fontanelas. Inicio a los 2 años 6 meses de edad con alteraciones en la marcha no especificadas, lo cual se exacerbó a los 3 años. Ingreso al INR a los 5 años con el diagnóstico de déficit intelectual de gravedad no especificada y coxa vara. Exploración física: Perímetro Cefálico de 52 cm (P 50-75), Talla de 106.5 cm (P 3). Normocéfalo, fontanela anterior abierta de 3 x 3 cm (diámetro sagital y coronal respectivamente), hipoplasia mediofacial, presencia de dentición primaria, no se palpan las clavículas, realiza aducción de hombros hasta línea media, manos con pulgares anchos. La madre presenta a la exploración física hipoplasia de clavículas y capacidad de la aducción de hombros hacia la línea media.

### Estudio radiológico:

AP de cráneo con sutura anterior abierta. AP de tórax con ausencia bilateral de clavículas. AP de pelvis: coxa vara de 107/110°.

TAC de pelvis: coxa vara bilateral de origen congénito

**Conclusiones.** La frecuencia de los casos *de novo* de DCC es alta, siendo los casos familiares los menos frecuentes. Presentamos un caso familiar de DCC en el que la madre y la hermana del probando tienen datos clínicos compatibles con esta entidad. Llama la atención el déficit intelectual que presenta el paciente ya que usualmente no se presenta en la DCC clásica. El diagnóstico se realiza clínica y radiológicamente, se buscará la posibilidad de realizar el estudio molecular.

### Bibliografía.

- DasGupta R, et al. Cleidocranial dysostosis. BMJ Case Rep 2015
- Malavika H, et al. Classical cleidocranial dysplasia in an adult, due to a novel frameshift pathogenic variant in *RUNX2*. BMJ Case Rep 2016.
- Dhiman NK, et al. Cleidocranial displasia. Natl J Maxillofac Surg. 2014; 5(2): 206–208

## OSTEOPETROSIS MALIGNA (SÍNDROME DE ALBERS-SCHÖNBERG), A PROPOSITO DE UN CASO

Dres. Mario René Romero González<sup>1</sup>, Dalia Araceli Martínez Rentería<sup>1</sup>, FA Libia María Botero<sup>2</sup>  
Servicios de Audiología, Radiología, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos<sup>1</sup>  
y Práctica Privada<sup>2</sup>.

[quasipoeta@prodigy.net.mx](mailto:quasipoeta@prodigy.net.mx)

*Palabras claves: sordera, densidad, voz.*

**Introducción.** La Osteopetrosis (O) es un desorden hereditario, del metabolismo óseo, siendo el común denominador un desequilibrio entre los osteoblastos y osteoclastos, condicionando que estos últimos favorezcan el aumento de la densidad ósea (ADO) de los huesos afectando además, la porción medular. EL Dr. Albers-Schönberg en 1903, hizo la primera publicación detallando los hallazgos radiológicos del (ADO), la describió como una enfermedad ósea rara.(1). Tiene dos formas clínicas reconocibles, la infantil o maligna que afecta al sistema óseo con (ADO), el sistema nervioso central (SNC) produciendo compresión de pares craneales por disminución de los forámenes de: II, VII, VIII generando debilidad visual y/o ceguera, sordera, parálisis facial, fracturas, hepato-esplenomegalia, anemia, entre otros, teniendo una transmisión autosómica recesiva (ARO) y, la del adulto o benigna autosómica dominante (OAD) de una expresión leve. (2,3). Actualmente han sido descritas 13 mutaciones de (O)(4), el presente caso es sugestivo de una (ARO)1 OPTB1 11q13.2 gen TCIRG1.

Objetivo. Presentar un caso clínico de (ARO), el cual, además como parte del fenotipo cursa con hallazgos: audiológicos, foniatricos y radiológicos.

**Material.** Historia Clínica de un propositus masculino de 6 años de edad.

**Método.** El presente, es un estudio clínico cualitativo, descriptivo.

**Resultados.** Hijo de padres no consanguíneos, sin factores adversos al nacimiento, a los 4 meses de edad se le detecta crecimiento de hígado y baso y se solicita el primer estudio de potenciales provocados auditivos del tallo cerebral (PPATC), normal. A los 8 meses se hace el diagnóstico radiológico de una (O), inicia su control por hematología, recibiendo prednisona, planteando la opción de implante de médula ósea. A los 18 meses se le diagnostica una atrofia óptica bilateral. Le vemos a los 4 años de edad: macrocefalia, frontal prominente, ptosis palpebral, hipertriosis en cara y cuello, amaurosis bilateral, puente nasal deprimido punta redondeada, ausencia de incisivos laterales y giro versión de los centrales, paladar alto ojival; disminución de la fuerza muscular a la marcha; voz de timbre hiporrinofónico intensidad aumentada, taquialia. Hallazgos: (PPATC) sordera media derecha onda V a 45 dB con latencias prolongadas, el izquierdo onda V a 30 dB y latencias normales. Radiografías: existe marcado (ADO) generalizado de: cráneo, costillas,

vertebras, en huesos largos no hay reconocimiento del canal medular. Genética molecular, no se pudo concluir por su fallecimiento posterior a un traumatismo craneo encefálico.

**Conclusiones.** El presenta caso muestra la severidad que tiene una (ARO), teniendo múltiples factores para su complicación, con afecciones al (SNC),(2,3) destacando las de los nervios óptico y auditivo, la primera los lleva a la ceguera y la segunda a desarrollar sordera. Los hallazgos del fenotipo craneo-facial (CF) podemos considerarlos como variantes clínicas ligadas al efecto del compromiso (CF). La fisiopatología de la alteración funcional de los osteoclastos se ve reflejada en el metabolismo óseo alterado propiciando una médula sustituida por el (ADO) (4,5) afectando directamente los mecanismos de la hematopoyesis, por la función deteriorada de los osteoclastos. No existe aún un tratamiento que resuelva el problema de fondo, se ha descrito el manejo de implante de médula como ayuda a disminuir la evolución letal de la (ARO).

### **Bibliografía.**

1. Albers-Schönberg HE. Röntgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. Munch Med Wochenschr. 1904;5:365–368.
2. Satish Yadav et al, Osteopetrosis in two siblings: two case reports. BMC Res Notes. 2016; 9: 55. Published online 2016 Jan 29. doi: 10.1186/s13104-016-1869-x PMID: PMC4733278.
3. Zornitza Stark, Ravi Savarirayan Osteopetrosis, *Orphanet J Rare Dis.* 2009; 4: 5. Published online 2009 Feb 20. doi: 10.1186/1750-1172-4-5 PMID: PMC2654865.
4. OMIM (1999) Online Mendelian Inheritance in Man. Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD)
5. Steward CG. Hematopoietic stem cell transplantation for osteopetrosis. *Pediatr Clin North Am* 2010;57:171-180.

## SÍNDROME DE JUBERG-HAYWARD: UN DIAGNÓSTICO POCO COMÚN.

Lorena Lechuga Becerra<sup>1</sup>, Victoria del Castillo Ruiz<sup>1</sup>, Teresa Villarreal Molina<sup>2</sup>, Esther Lieberman Hernández<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México. <sup>2</sup> Laboratorio de Genómica de Enfermedades Cardiovasculares. Instituto Nacional de Medicina Genómica. lorena.lebe@gmail.com, estherlieberman@yahoo.com.mx

*Palabras clave: Orocraneodigital, aCGH, exoma*

**Introducción:** El síndrome Orocraneodigital o de Juberg-Hayward (SJH) es una entidad malformativa rara que se caracteriza principalmente por microcefalia, labio y paladar hendido y alteraciones esqueléticas. Fue descrito por primera vez por Juberg y Hayward en 1969(1) y al día de hoy, únicamente se han reportado 14 casos. Las manifestaciones clínicas principales incluyen restricción del crecimiento intrauterino y peso bajo al nacer (90%), microcefalia (90%), cejas arqueadas (80%), hipertelorismo (70%), nariz ancha con puente nasal deprimido (90%), paladar hendido (80%), labio hendido (60%), restricción/luxación de codo (60%), hipoplasia radial (60%), hipoplasia de pulgares (70%) y sindactilia en ortijos (60%). Otras manifestaciones reportadas son discapacidad intelectual, talla baja, fenotipo facial característico y alteraciones renales. (2) A la fecha se desconocen las bases moleculares; se ha propuesto como mecanismo de herencia tanto autosómico recesivo como autosómico dominante.

**Reporte de caso:** Masculino de 8 años 3 meses, gesta 2 de la pareja y G4P3A1 de la madre. Tres medios hermanos clínicamente sanos, G1 de la pareja aborto espontáneo en el primer trimestre. Sin antecedentes familiares de importancia. Niegan endogamia y consanguinidad. Resuelto vía vaginal a las 36 semanas de gestación por ruptura prematura de membranas, peso de 2150g, talla 48cm y Apgar 8/9. Permanece hospitalizado por 15 días por abordaje de malformaciones congénitas. Presenta discapacidad intelectual, dismorfias, labio y paladar hendido bilateral, PCA, riñón multiquístico, derecho y luxación congénita de cadera bilateral, alteración radial izquierda e hipospadias penoescrotal. A la exploración física presenta frente amplia, cejas rectas, fisuras palpebrales cortas, puente nasal ancho, labio y paladar hendido completo bilateral, pabellones auriculares asimétricos con implantación limítrofe y displásicos. Mesocardio y abdomen sin alteraciones. Gónadas descendidas, escroto en chal e hipospadias penoescrotal. Miembro torácico derecho con pulgar digitalizado, izquierdo con defecto radial, acortamiento en antebrazo y desviación medial de mano y muñeca, pulgar flotante, hipoplasia tenar e hipotenar bilateral, inferiores con sindactilia cutánea entre 2º y 3er ortijos. Se realizó cariotipo y estudio de microarreglos normales; por la

agenesia radial se solicitaron aberraciones cromosómicas espontáneas e inducidas negativas; por la alteración genital se solicitó prueba de reserva testicular reportada como normal. Realizamos búsqueda de diagnósticos compatibles en la literatura y en bases de datos de dismorfología, encontrando que podría corresponder al SJH.

**Discusión:** El SJH es una entidad clínica poco conocida y con muy pocos casos reportados lo que dificulta delimitar el espectro clínico. El paciente comparte la mayoría de las manifestaciones clínicas reportadas, a excepción de las alteraciones genitales. Lo cual podría ser una contribución a la descripción del espectro clínico de la entidad. En cuanto a las bases moleculares, se considera una entidad esporádica sin etiología conocida. En cinco de los pacientes publicados se reporta estudio citogenético normal y únicamente, se ha reportado un caso de una paciente con datos clínicos tanto del SJH como del síndrome tricorriofalángico (STF) en quien se realizó estudio de microarreglos de alta resolución donde se observó una deleción de 18Mb en 8q23.1q24.1. Río abajo de esta región se han identificado 8 genes involucrados en el STF por lo que ambas entidades podrían superlaparse. (3) Sin embargo, el paciente reportado cuenta con estudio de microarreglos sin alteraciones aunque podría deberse a la diferencia en la resolución del estudio. Con el fin de buscar una posible etiología, se realizará estudio de exoma con el kit TruSeq Exome (Illumina), utilizando un secuenciador MiSeq. Posteriormente, se hará análisis bioinformático considerando diferentes formas de herencia utilizando el programa GoldenHelix.

**Conclusiones:** La relevancia del caso reportado radica en lo poco conocido del SJH; tanto en el espectro clínico, el pronóstico y en la falta de etiología. Actualmente, se diagnostica de forma clínica. Con el fin de aportar más conocimiento sobre esta entidad se realizará estudio de exoma en el trío con lo que se pretende proponer genes candidatos.

**Bibliografía:** 1. Verloes A, et al. *Med Genet* 1992; 29: 262-265. 2. Couvreur-Lionnais S, et al. *Prenat Diagn* 2005; 25: 172-175. 3 Berger M, et al. 2011. *Clin Dysmorphol*.20:121-126.

## “PAQUIONIQUIA CONGÉNITA TIPO 1, DESCRIPCIÓN CLÍNICA Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”

Adriana Pechir Martínez<sup>1</sup>, Alan Cárdenas Conejo<sup>1</sup>, Juan C. Huicochea Montiel<sup>1</sup>, Ma. Antonieta Araújo Solís<sup>1</sup>.

1. Servicio de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México.

**E-mail: adrianapechir\_@hotmail.com**

*Palabras Clave: Paquioniquia congénita tipo 1, síndrome Jadassohn-Lewandowsky, KRT16, KRT6A*

**Introducción.** La paquioniquia congénita es un grupo de entidades con modelo de herencia autosómico dominante causados por mutación en uno de los cuatro genes de queratina: *KRT6A*, *KRT6B*, *KRT16* y *KRT17*. Estas proteínas estructurales son elementos constitutivos esenciales del citoesqueleto de las células epiteliales. Se caracteriza por distrofia ungueal hipertrófica, queratodermia e hiperhidrosis palmo plantar, leucoqueratosis oral, quistes pilosebáceos y queratosis folicular de tronco y extremidades. Según el *International Pachyonychia Research Registry* (IPCR) en el año 2010 se propuso una nueva clasificación de este espectro fenotípico con base a una mutación en alguno de los 4 genes hasta este momento implicados. Sin embargo, en nuestro medio, el diagnóstico clínico continúa siendo esencial y está basado distintivamente en la presencia o no de leucoqueratosis oral, dientes neonatales y quistes pilosebáceos. La paquioniquia congénita tipo 1 (OMIM 167200) está originada por mutaciones heterocigotas en *KRT6A* y *KRT16* localizados en localizados en 12q13.13 Y 17q21.2 respectivamente, clínicamente caracterizada por la presencia de leucoqueratosis oral como dato que la distingue de la tipo 2.<sup>1,2,3,4</sup>

**Caso clínico:** Masculino de 5 años de edad, padre de 30 años y madre de 28 años de edad, aparentemente sanos, hermano de 11 años aparentemente sano. consanguinidad y endogamia negadas, Producto de la gesta 2, control prenatal adecuado, obtenido por vía vaginal a las 39 SDG, peso 2300g, talla 48cm, Apgar 8-9. El desarrollo psicomotor es normal, no acude a preescolar, obedece órdenes, lenguaje y comprensión adecuada. Se establece que desde los 20 días de vida inicia con cambio en la coloración de las 20 uñas asociado a incremento en su grosor, conforme se presentaba el crecimiento del paciente las uñas también incrementaban su tamaño, a los 3 meses se detectan erupciones vesiculosas en piel cabelluda que se resolvieron de forma espontánea, se detectó queratosis folicular en espalda y región cervical posterior, desde los 4 meses se observaron placa blanquecina en la cara lateral de la lengua

bilateral, en palmas y plantas con zonas de hiperqueratosis al iniciar la deambulaci3n, desde hace dos aros con cambios en la morfolog3a de las piezas dentales, principalmente los incisivos centrales superiores, refieren audici3n y visi3n adecuada. La exploraci3n f3sica se ilustra en las fotograf3as correspondientes.



### Conclusiones

Se describi3 cl3nicamente un caso de paquioniquia cong3nita tipo 1.

### Bibliograf3a

1. Szeverenyi I, Cassidy AJ, Chung CW, et al. The human intermediate filament database: comprehensive information on a gene family involved in many human diseases. *Hum Mutat.* 2008;29:351–60.
2. Wilson NJ, Leachman SA, Smith FJD et al. A large mutational study in pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol.* 2011;131:1018–24
3. McLean WHI, Hansen CD, Eliason M, Smith FJD. The phenotypic and molecular genetic features of pachyonychia congenita. *J Invest Dermatol.* 2011;131:1015–7
4. Mark J. Eliason, et al. A review of the clinical phenotype of 254 patients with genetically confirmed pachyonychia cong3nita. *J AM ACAD DERMATOL* Vol. 67, No. 4, October, 2012.
5. Tatiana Ţaranu et al. Three Familial Cases of Type I Pachyonychia Congenita. *Clinical Anatomy.* Vol. XV – Nr. 1 – 2016



## CORRELACIÓN CLÍNICO-MOLECULAR EN DOS PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I-H

García Esquivel Lidia, Patiño Félix Xochitl y Ojeda Salazar Saulo R. Laboratorio de Citogenética, UAMH y CS de la UAZ. lidia.garcia.e11@hotmail.com.

*Palabras clave: alfa-L-iduronidasa, GAGs, mucopolisacaridosis tipo I*

**Introducción.** La Mucopolisacaridosis-I (MPS-I), enfermedad autosómica recesiva secundaria a mutación homocigota o heterocigoto compuesto en el gen que codifica la alfa-L-iduronidasa (IDUA). Prevalencia 1:100 000 rnv. Las MPS son enfermedades genéticas, causadas por deficiencia de enzimas lisosomales específicas que degradan los glucosaminoglicanos, su acúmulo, ocasiona alteraciones funcionales y manifestaciones clínicas, incluyen: facies grotesca, opacidad corneal, retardo mental, hernias, disostosis múltiple y hepatoesplenomegalia (1).

**Objetivo.** Descripción y revisión de un caso.

**Material y Métodos.** Paciente 1: masculino de 3 años, producto del II embarazo resuelto por cesárea, padres sanos no consanguíneos de 24 años ambos. Pesó al nacer 2,900 gramos, talla 47 cm. EF: Talla 95 cm, braza 91 cm, peso 15,200 gramos, PC 53.5 cm, PA 53 cm. Paciente 2: masculino de 10/12, producto del II embarazo resuelto por cesárea, padres sanos no consanguíneos de 25 ella y 38 años respectivamente a su nacimiento. EF: Talla 76 cm, peso 10,500 gramos, PC 52 cm, PA 56 cm.

**Resultados. Tabla 1. Datos clínicos**

Datos clínicos	Paciente 1	Paciente 2
Facies tosca	+	+
hernias	umbilical	Inguino/umbilical
hepatomegalia	+	+
Inf. Respiratorias	+	+
Cifosis	-	+
RPM	+	+
Limitación articular	+	+

**Tabla 2. Estudio molecular pacientes 1,2**

Cambio nucleótido	Cambio de aa	Exón (paciente)	Cigocidad
1598C>G	Pro533Arg	11(1)	Heterocigoto
299G>A	Arg100Lys	2 (1)	Heterocigoto
1598C>G	Pro533Arg	11(2)	Homocigoto

**Conclusiones.** Se han descrito más de 100 mutaciones y 30 polimorfismos en el gen IDUA (2,3,4), varían dependiendo de la raza, homocigotos y heterocigotos para algunas de ellas son severamente afectados, no existe correlación genotipo fenotipo. La mutación P533R es frecuente, descrita en diversas poblaciones con fenotipo severo o intermedio. Ambos pacientes son de la misma ciudad, no se registra parentesco, quizá la tasa de mutación sea más alta que en otra localidad. El inicio, evolución de las manifestaciones clínicas, así como la actividad enzimática de Alfa-L-Iduronidasa permiten elaborar el diagnóstico clínico de síndrome de Hurler. El síndrome de Hurler-Scheie, es menos severo, los síntomas comienzan entre los 3-5 años. La terapia de reemplazo enzimático bien tolerada, mejora las funciones sistémicas, no así las cognitivas.

**Bibliografía.**

- Gorlin, R. J., Cohen, M. M., Jr., Hennekam, R. C. M. 2001. Syndromes of the Head and Neck. New York: Oxford Univ. Press. 4th ed.
- Beesley, C. E., Meaney, C. A., Greenland, G., Adams, V., Vellodi, A., Young, E. P., Winchester, B. G. 2001. Mutational analysis of 85 mucopolysaccharidosis type I families: frequency of known mutations, identification of 17 novel mutations and in vitro expression of missense mutations. Hum. Genet. 109: 503-511.
- Martins AM, Dualibi AP, Norato D, Takata ET, Santos ES, RibeiroValadares E, et ál. 2009. Guidelines for the management of mucopolysaccharidosis type I. J Pediatr 155: (S2) 3245.
- Bunge, S. y cols. 1994. Mucopolysaccharidosis type I: identification of 8 novel mutations and determination of the frequency of the two common alpha-L-iduronidase mutations (W402X and Q70X) among European patients. Hum. Molec.Genet. 3: 861-6.



## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE HOLOPROSENCEFALIA CON DEFECTO RADIAL

María Angélica Ramírez Hernández<sup>1</sup>, Ivonne Hurtado Díaz de León<sup>1</sup>, Adriana del Pilar Cervantes Medina<sup>1</sup>, Jaime Asael López Valdez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes. [angelicaramhdz@gmail.com](mailto:angelicaramhdz@gmail.com), [jasalo@hotmail.com](mailto:jasalo@hotmail.com)  
*Holoprosencefalia, defecto radial, microtia.*

### Introducción

Los síndromes que incluyen holoprosencefalia con defecto radial incluye a aquellos ocurridos por errores en la blastogénesis (3), cómo el síndrome de Steinfeld que se caracteriza por holoprosencefalia y defectos de extremidades cómo focomelia, hipoplasia bilateral de radio y cúbito y otros defectos congénitos asociados (1, 2); síndrome de García Lurie que además presenta defectos de cierre de tubo neural; exposición a teratógenos como diabetes, ácido retinoico, alcohol fetal, cromosomopatías como delección 13q31-13qter, monosomía 13q, trisomía 13, isocromosoma 18q y tetrasomía 12p, otros síndromes esporádicos y monogénicos, así como mutaciones asociadas a holoprosencefalia no sindrómica como *SHH* y *ZIC2* (4).

Objetivo: describir clínicamente el primer caso en México de un paciente con probable Síndrome de Steinfeld y su diagnóstico diferencial.

### Material y Métodos.

Reporte de caso. Femenino mortinato, de padres sanos, sin consanguinidad o endogamia. Producto G1 con adecuado control prenatal, 2 ultrasonidos: 23.1 SDG reporta ventriculomegalia y circunferencia cefálica aumentada de 28 SDG y a las 32 SDG retraso en el crecimiento y holoprosencefalia alobar. Se obtiene por cesárea, sin esfuerzo respiratorio, que no responde a maniobras de reanimación avanzada, peso 1875 gr ( $p < 3$ ), Capurro 36 SDG. Cariotipo de piel sin crecimiento y la madre no acepto estudio de autopsia.

### Resultados.



Figura 1. Fotos clínicas 1A de cuerpo completo, 1B lateral con frontal prominente, micrognatia, microtia II bilateral. 1C facies y 1D con defecto radial y camptodactilia del 2° dedo.

Femenino macrocéfala con fontanela anterior y posterior abiertas abombadas con diástasis de suturas, cara con

frontal prominente, cejas ausentes, globos oculares no palpables, hipotelorismo, ausencia de pirámide nasal, punta nasal con narina única no permeable, filtrum liso, microstomía, paladar íntegro, micrognatia, hélix hipoplásico bilateral, pliegue palmar transversal único bilateral y ausencia de pulgar, camptodactilia de 2° dedo de ambas manos y talón prominente (figura 1).

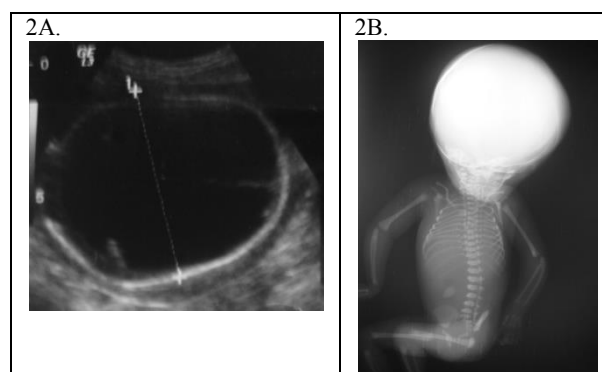


Figura 2. Ultrasonido fetal con ventrículo único y 2B radiografía AP con 2 hemivértabras en T6, 11 costillas izquierdas y 12 derechas, 6 lumbares y ausencia de pulgar.

### Conclusiones

De acuerdo a lo revisado en la literatura, clínicamente se integra síndrome de Steinfeld en nuestra paciente ya que no se pudieron realizar estudios citogenéticos o moleculares.

El síndrome de Steinfeld (OMIM #184705) fue descrito en 1982 con una herencia autosómica dominante de expresividad variable y solo 13 casos reportados a la fecha. Estudios cromosómicos y moleculares en pacientes con síndrome de Steinfeld no han identificado su etiología, excepto en un paciente con una forma leve se detectó mutación en el gen *CDON* de la vía de hedgehog (5). Sugerimos en todo paciente con defecto de rayo radial y de cerebro anterior con cariotipo normal estudiar de primera instancia los síndromes de García Lurie y síndrome de Steinfeld.

### Bibliografía

- Nöthen M, Knöpfle G, Födisch H, Zerres K. 1993. Am J Med Genet. 46(4):467-470.
- Stevens C. 2010. Am J Med Genet. 152A(7):1789-1792.
- Kariminejad A, Goodarzi P, Asghari-Roodsari A, Kariminejad M. 2009. Am J Med Genet. 149A(12):2828-2831.
- Nagai T, Aruga J, Takada S, Gunther T, Sporle R, Schughart K, et al. 1997. Dev Biol 182:299-313.

5. Jones GE, Robertson L, Maniyar A, Shamma C, Phelan MM, et al. 2016. Am J Med Genet Part A. 170A:754–759.

## DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE PACIENTES CON SÍNDROME MOËBIUS EN UN CENTRO DE REHABILITACIÓN E INCLUSIÓN INFANTIL EN MÉXICO.

Paulina Graciela Gómez Moreno<sup>1</sup>, Juan Carlos Chavarri Blas<sup>1</sup>, Jesús Eduardo Vázquez Herrera<sup>2</sup>, Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano<sup>2</sup>, Moisés Óscar Fiesco-Roa<sup>2</sup>, 1. Universidad Pablo Guardado Chávez, 2. CRIT Chiapas. [fiescoroa@gmail.com](mailto:fiescoroa@gmail.com)

*Palabras clave: neurogenética, Moëbius, clínica.*

**Introducción.** El síndrome Moëbius (SM) es un trastorno no progresivo caracterizado por, al menos, la parálisis parcial unilateral del nervio facial, puede estar asociado a múltiples alteraciones clínicas, que afectan sistema cardiovascular, nervioso y musculoesquelético, etc. Se presenta en 1/10,000 nacimientos (1-2). Algunos casos se han reportado con patrón de herencia autosómico dominante; sin embargo, la mayoría son esporádicos (3). El objetivo del presente trabajo es presentar el abordaje y la heterogeneidad de los pacientes con SM, con la experiencia en un centro de referencia de Neurogenética pediátrica.

**Material.** La descripción clínica (neurológica, audiológica, de rehabilitación, cardíaca, oftalmológica, estomatológica y genética) y paraclínica de 11 pacientes con SM.

**Métodos.** Análisis clínico (mediante exploración física neurológica y genético), audiológico, imagenológico (tomografía y/o resonancia magnética cerebral, ecocardiograma u ultrasonido) de los pacientes, comparado con lo reportado en la literatura, así como aplicación de la escala WeeFIM.

**Resultados.** 54.4% femenino, con media de edad de 6.7 años, peso al nacer promedio de 2.7kg (percentila 3-10); 81.8% de los pacientes nacidos a término. El 27.7% de los embarazos cursó con pre-eclampsia/Eclampsia. El 100% de los pacientes presentaron hipoxia perinatal, 27.7% requirieron manejo en UCIN y un paciente requirió apoyo de ventilador mecánico. A nivel clínico el 100% con parálisis del VI y VII pares craneales de manera bilateral, un paciente con afección del IX par craneal. A nivel dental 100% presentaron mala oclusión dental, 54.4% retrognatia y 72.7% micrognatia. De las afecciones oftalmológicas 27.7% con entropión, 45.5% con estrabismo convergente, 9% con fasciculaciones linguales. A nivel neurológico 100% de los pacientes con discapacidad de leve a grave, hipotonía en 81.8%, 18.1% displasia del desarrollo de la cadera, 72.7% pacientes presentaron pie equino varo, de los cuales 45.5% fueron sometidos a cirugía correctiva. Otras cirugías que requirieron son gastrostomía, colocación de válvula a

derivación ventrículo-peritoneal y transposición de nervio tibial en un paciente cada una.

72.7% se reportan con retardo del lenguaje afásico, un paciente con retardo alálico y otro paciente con disglосias. 9% hipoacusia moderada de manera bilateral. De las manifestaciones clínicas menos comunes, se encontró un paciente con dextrocardia, un paciente con crisis convulsivas, hidrocefalia y autismo, un paciente con dermatitis seborreica y hemangioma, un paciente con braquidactilia, un paciente presentó plagiocefalia y otro paciente dolicocefalia.

**Conclusiones.** Esta es la serie más grande pacientes con síndrome de Moëbius en México. La presentación clínica del síndrome Moebius en los 11 pacientes fue consistente con lo expuesto en la literatura (2-3) con excepción de la hipotonía, esta fue mayor en nuestro grupo (81.8% vs 60%), no así para el pie equino varo el cual tuvo menor frecuencia en nuestra serie (42.8% vs 100%). Al relacionar el número y tipo de factor de riesgo con el desempeño alcanzado en la evaluación del WeeFIM, nos dimos cuenta que parece estar más relacionado el tipo de factor de riesgo que el número de estos y se observa que un bajo puntaje en la escala de WeeFIM se relaciona con ingreso a terapia intensiva neonatal.

**Agradecimientos.** A los pacientes y sus familias y al CRIT.

### Bibliografía.

1. Carrillo Hernández, CA, and HE Romo Chávez. “Síndrome Moëbius”. Revista de Especialidades Médico Quirúrgicas 2010:261-265.
2. Matsui, K. “Clinical Characteristics and Outcomes of Möbius Syndrome in a Children's Hospital” *Pediatr Neurol*, 2014:1-9.
3. Gómez Valencia, Luis, Anastasia Morales Hernández, Ramón Miguel Cornelio García, Ocampo Ezequiel Toledo, María de los Remedios Briceño González, and Miriam Margot Rivera Angeles. “Estudio clínico y genético de Síndrome Moebius” *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2008: 353-357.

## LIPOFUSCINOSIS NEURONAL CERÓIDE FORMA INFANTIL TARDÍA. REPORTE DE UN CASO CON RETRASO DIAGNÓSTICO DE 13 AÑOS.

Kazakova E.,<sup>1</sup> Fernández Valverde F.,<sup>2</sup> Esparza García E.,<sup>3</sup> Cano ME.,<sup>4</sup> Solís Sánchez I.,<sup>4</sup> Vargas Cañas ES.,<sup>4</sup> Camacho Molina A.<sup>1</sup>

1. Servicio de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México
2. Laboratorio de Patología Experimental, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México
3. Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano de Seguro Social
4. Clínica de Enfermedades Neuromusculares, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Ciudad de México, México

Correo electrónico: [dralejandra@gmail.com](mailto:dralejandra@gmail.com), [kazakova75@hotmail.com](mailto:kazakova75@hotmail.com)

*Palabras clave: lipofuscinosis, neurodegeneración, NCL*

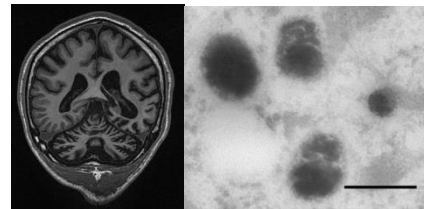
**Introducción:** Lipofuscinosis neuronal ceróide (NCL), grupo de trastornos neurodegenerativos autosómico recesivos con incidencia de 1:100.000 nacidos. Mutación homocigota en uno de 14 genes descritos causa atesoramiento lisosomal de material ceróide, degeneración neuronal progresiva, apoptosis prominente, activación glial masiva. Microscopia electrónica (ME) muestra depósitos osmofílicos granulares. NCL clínicamente se clasifica por edad de inicio con cuadro clínico de pérdida visual progresiva por atrofia de nervio óptico y retinitis pigmentaria, deterioro cognitivo, déficit motor y convulsiones. Para confirmar el diagnóstico se realiza ME y estudio molecular. De acuerdo al patrón de lipopigmento acumulado observado por ME se desarrolla abordaje molecular dirigido.

**Objetivo:** Describir las manifestaciones clínicas y hallazgos de microscopia electrónica en un paciente con NCL.

**Caso clínico:** Paciente masculino de 17 años hijo de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos, probable endogamia. Aparente desarrollo psicomotor normal. Debutó a los 4 años con *nistagmus* y chocando con objetos, a los 7 años crisis convulsivas tónico clónico generalizadas, tratado con anticonvulsivos con buena respuesta durante el primer año, posteriormente resistente a tratamiento a pesar de tomar tres medicamentos. A los 8 años oftalmólogo diagnostica retinitis pigmentosa y deficiencia visual por lo que no logra escritura y aprende Braille. A los 9 años inicia con pérdida de habilidades ganadas. Actualmente con mioclonías, cuadriparesia, ausentes deambulación independiente, lenguaje y control de esfínteres.

**Material y métodos:** Se realizaron estudios de laboratorio y gabinete, así como microscopia electrónica en piel.

**Resultado:** EEG: Moderada a severa disfunción generalizada y moderada a severa actividad epiléptica fronto-central bilateral. RM: Atrofia cortico-subcortical y cerebelosa. ME: Depósitos granulares osmofílicos y en forma de huellas digitales.



**Conclusiones:** Se requiere de la sospecha clínica para solicitar estudios paraclínicos específicos que permitan hacer diagnósticos oportunos y ofrecer el tratamiento a pacientes con NCLs. La ME es indispensable para la confirmación de diagnóstico clínico de CLN, sin embargo, el enfoque molecular nos acerca al diagnóstico de certeza.

### Bibliografía:

1. SL. Cotman, A. Karaa, JF. Staropoli, KB. Sims. 2013. *Curr Neurol Neurosci Rep* 13:366
2. T. Arsov, KR. Smith, J. Damiano, S. Franceschetti, L. Canafoglia. 2011. *Am Jour of Hum Genet.* 88, 566–573
3. RD. Geraets, S. von Koh, ML. Hastings, T. Kielian, DA. Pearce, JM. Weimer. 2016. *Orph Journ Rare Dis* 11:40

## DELECIÓN INTERSTICIAL 7p15.1p13 DE NOVO. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Gabriela Ortiz de Zárate Alarcón<sup>1</sup>, Ma.del Carmen Sierra Romero<sup>1</sup>, Sandra Elma Sánchez Camacho<sup>1</sup>, Gustavo Gabriel Mendieta Alcántara<sup>2</sup>, Gerardo Flores Nava<sup>3</sup>, Guadalupe Ramírez Vazquez<sup>3</sup>. División de Genética Hospital General “Dr. Manuel Gea González”<sup>1</sup>, Hospital para el Niño de Toluca, IMIEM<sup>2</sup>, División de Pediatría, Hospital General “Dr. Manuel Gea González”<sup>3</sup>

[gabrielaortizdezarate@hotmail.com](mailto:gabrielaortizdezarate@hotmail.com)

**Palabras Claves:** Delección intersticial 7p, Esquizencefalia, Defecto de la migración neuronal

**Introducción.** En el brazo corto del cromosoma 7 (7p) se encuentran diferentes genes relacionados con el desarrollo embrionario humano, entre ellos el cluster *HOXA* en 7p15 (*HOXA1-HOXA13*, cuyas mutaciones o deleciones están relacionadas con el Síndrome Mano-Pie-Genital, *GLI3* en 7p13 relacionado con un tipo de craneosinostosis conocida como Síndrome de Greig (acrocefalopolisindactilia), así como el gen *Malcavernin* relacionado a la Malformación Cavernosa Cerebral. Las deleciones amplias en esta región resultan en combinación con otras malformaciones como la insuficiencia velofaríngea<sup>1-2</sup>.

**Objetivo:** Analizar las características clínicas y paraclínicas del caso con la delección intersticial y lo descrito en la literatura.

**Reporte de caso:** Femenino de 4 años 10 meses de edad, tercer producto de madre de 36 años y padre de 42 años de edad, ambos en el momento del nacimiento, sanos no consanguíneos, originarios del estado de Veracruz, obtenida por parto eutócico de embarazo de término, con amenaza de aborto y de parto prematuro, peso al nacimiento de 2,600 grs y talla de 51 cm calificada con Apgar de 0-9. Alimentada con góter, desarrollo psicomotor retrasado sostén cefálico a los 2 años de edad de edad, sedentación a los 3 años y bipedestación a los 4 años 6 meses. Cuenta con hospitalización en repetidas ocasiones por procesos infecciosos de vías respiratorias y urinarias más desnutrición de tercer grado. Talla y peso actual de 90 cm y 11.050 grs respectivamente ambos por debajo del percentil 3. Se comunica por medio de sonidos guturales. Control de crisis convulsivas tipo espasmo masivo en flexión.

Clínicamente presenta braquicefalia, microblefarofimosis bilateral y ptosis izq., distancia intercantal interna de 3.7, puente nasal ancho y plano, cartilago nasal prominente, narinas hipoplásicas, columela corta, filtrum largo y poco marcado, labios delgados, pabellones auriculares con desdoblamiento del hélix y antihélix prominente bilateral e hipertriosis e hipotofia muscular generalizada, cuello corto y ancho, teletelia, genitales externos de aspecto femenino, hipoplásicos con fusión distal de labios menores, manos pequeñas con pulgar de inserción distal, clinodactilia del 5° dedo bilateral, hipoplasia ungueal 2° dedo bilateral, acortamiento del primer dedo en ambos pies. El estudio de

citogenética convencional con bandas G reveló una fórmula cromósica 46,XX,del(7)(p15.1p13). Los estudios de gabinete como serie Esófagogastroduodenal demostraron incoordinación faringolaríngea y se descartó reflujo gastroesofágico, se realizó uretrocistografía que mostró reflujo vesico ureteral bilateral de baja presión. Mediante TAC 3D de cráneo se confirmó cierre prematuro de la sutura coronal derecha y la Resonancia Magnética presentó heterotopias y esquizencefalia de labio cerrado. El estudio de Potenciales Evocados Auditivos de Tallo Cerebral reveló hipoacusia profunda bilateral.

**Conclusiones:** Nuestra paciente presenta un cuadro clínico derivado de una delección amplia en 7p15.1p13 donde podemos apreciar características propias del Síndrome Mano-Pie-Genital más craneosinostosis, importante retraso del desarrollo y alteración de la migración neuronal, no descrito en la literatura, como la esquizencefalia de labio cerrado acompañada de heterotopia La esquizencefalia es un raro desorden del desarrollo del Sistema Nervioso Central con una incidencia del 1.5:100,000 recién nacidos vivos donde en algunos casos la isquemia intrauterina daña la matriz germinal y altera la migración neuronal entre la 6° y 7° semana de la gestación y puede coexistir con otras alteraciones de la migración neuronal<sup>3</sup>.

### Bibliografía

- 1.-Fryssira H., Makrythanasis P., Kattamis A.: Severe Developmental Delay in a Patient with 7p21.1-p14.3 Microdeletion Spanning the *TWIST* Gene and the *HOXA* Gene Cluster. *Mol Syndromol* 2011; 2: 45-49
2. Bilguvar K, Bydon M, Bayrakli F, Ercan-Sencicek AG, Bayri Y, Mason C, Diluna ML, Seashore M, et al: A novel syndrome of cerebral cavernous malformation and Greig cephalopolysyndactyly. Laboratory investigation. *J Neurosurg*, 2007 Dec; 107 (6 suppl): 495-499.
3. Stopa J, Kucharska-Miasik I, Dziurzynska-Bialek, Kostkiewicz A, Solinska A, Zajac-Mnich M, Guz W, Samojedny A.: Diagnostic imaging and problems of schizencephaly. *Pol J Radiol* 2014; 79: 444-449.



## NEVO DE OTA BILATERAL, NEVO DE ITO UNILATERAL Y MANCHAS MONGÓLICAS ABERRANTES EN ASOCIACIÓN CON ALOPECIA TRIANGULAR CONGÉNITA, UNA CONDICIÓN EXCEPCIONAL.

Alan Cárdenas Conejo, Juan Carlos Huicochea Montiel, Ma. Antonieta Araujo Solís, Departamento de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI IMSS.

alan.cardenasc@imss.gob.mx

Palabras clave: Nevo de Ota, nevo de Ito, alopecia triangular congénita

**Introducción.** Las melanocitosis dérmicas comprenden un grupo de lesiones pigmentadas benignas caracterizadas por la presencia de un mayor número de melanocitos dendríticos dentro de la dermis que se originan de la cresta neural migrando en forma de melanoblastos. El nevo de Ota (*nevus fuscocaeruleus ophthalmomaxillaris*), el nevo de Ito (*nevus fuscocaeruleus acromiodeltoideus*) y las manchas mongólicas son ejemplos de ellas [1]. Ver Tabla número 1. La alopecia triangular congénita, es un patrón de pérdida capilar benigna no cicatricial cuyo origen se ha propuesto como un rasgo paradominante con pérdida postcigótica de un alelo silvestre en estado heterocigoto [2]. Presentamos el caso de un varón de 2 años con una topografía de melanosis dérmica extensa muy poco frecuente asociada a alopecia triangular congénita, esta forma de presentación no ha sido informada previamente.

ATC; Alopecia Triangular congénita MM; manchas mongólicas

	Nevo de Ota	Nevo de Ito	Manchas Mongólicas
Localización	V1 y V2 rama del trigémino, Unilateral 10%	Acromio clavicular Uni o Bilateral	Lumbosacra ectópicas
Pigmentación	Azul marrón Moteado	Azul Marrón Moteado	Gris Azulada Uniforme
Causa	Falla migración melanocitos de CN a epidermis	Ídem	Ídem
Malignidad Asociaciones	+	++	No descrita MPS, GM1

FPV:facomatosis Pigmentovascular KTW Klippel-Trenaunay-Weber. SWS

Caso índice	Ota Bilateral	Ito Unilateral	MM Aberrantes	ATC	-
Mukhopadhyay <sup>1</sup>	Unilateral	Bilateral	--	--	--
Namiki <sup>3</sup>	Unilateral	Unilateral	Aberrantes	--	FPV KTW
Yang <sup>4</sup>	Bilateral	--	Aberrantes	ATC	FPV SWS
Turk <sup>5</sup>	Unilateral	--	--	ATC	FPV KTW

**Discusión y Conclusión.-** nuestro caso parecería corresponder a un evento mutacional postcigótico que explicaría la presencia de nevo de Ota bilateral, nevo de Ito en región acromioclavicular derecha y manchas mongólicas



aberrantes asociadas a alopecia triangular congénita sin lesiones vasculares. Se han asociado mutaciones heterocigotas activadoras en estado de mosaico somático en *GNAQ* y *GNAS11* en melanocitosis dérmicas extensas y también se ha informado la transformación neoplásica de nevo de Ota e Ito hacia melanoma cutáneo y leptomeníngeo.

**Bibliografía.** 1-Mukhopadhyay AK. Unilateral Nevus of Ota with Bilateral Nevus of Ito and Palatal Lesion:A Case Report with a Proposed Clinical Modification of Tanino's Classification. Indian J Dermatol. 2013 Jul;58(4):286-9. 2.Happle R. Congenital triangular alopecia may be categorized as a paradominant trait. Eur J Dermatol. 2003;13:346-7. 3.Namiki T, et al, Phakomatosis pigmentovascularis type IIb: A case with Klippel-Trenaunay syndrome and extensive dermal melanocytosis as nevus of Ota, nevus of Ito and ectopic Mongolian spots. J Dermatol. 2016. 4.- Yang Y, et al, Phakomatosis Pigmentovascularis Associated With Sturge-Weber Syndrome, Ota Nevus,<sup>[1]</sup> and Congenital Glaucoma. Medicine.2015 Jul;94(26).5.- Turk BG, et al, Phakomatosis pigmentovascularis type IIb associated with Klippel-Trénaunay syndrome and congenital triangular alopecia J Am Acad Dermatol 2011

# GENÉTICA DE POBLACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Viernes 11 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. Carmen Alaez Verson Dr. Rodrigo Rubi Castellanos	GP-15, GP-16, GP-17, GP-18, GP-19
Dra. María Teresa Villarreal Molina Dra. Alejandra Camacho Molina	GP-20, GP-21, GP-22, GP-23, GP-24

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
GP-15	34-Vier	<b>Ruiz Montenegro Villa Jaime</b> , Chacón Oscar, Borbolla Ana María, Altamirano Nelly, Ruíz Lucero, Zenteno Juan Carlos	ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE <i>CTLA-4</i> Y <i>TNF-ALFA</i> EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS CON OFTALMOPATÍA DE GRAVES.
GP-16	36-Vier	<b>Martínez Garza Sandra Guadalupe</b> , Zúñiga Sánchez Patricia, Lanuza López Cristina, González Ortega Claudia, Gutiérrez Gutiérrez Antonio M.	EL PAPEL DE LAS TROMBOFILIAS EN LA PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE
GP-17	38-Vier	<b>Flores Mendez Lizeth Carolina</b> , García Magallanes Noemí, Luque Ortega Fred, Esparza Sotelo Abigahil, Torres Duarte Maria Luisa, Picos Cárdenas Verónica Judith, Bojorquez Sanchez Carolina, Valdez Zazueta Guadalupe, Romo Martinez Enrique, Arámbula Meraz Eliakym.	ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS rs7901695 Y rs7903146 DEL GEN <i>TCF7L2</i> Y SU ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE DIABETES GESTACIONAL EN PACIENTES QUE ACUDEN AL HOSPITAL CIVIL DE CULIACÁN
GP-18	40-Vier	<b>Casillas Muñoz Fidel Antonio</b> , Valle Delgadillo Yeminia, Valdés Alvarado Emmanuel, Reynoso Villalpando Gabriela, Valdez Haro Angélica, Rodríguez Reyes Citlalic, Muñoz Valle José	ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO -- 492 T>C DEL GEN <i>APOA2</i> CON LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE CREATINA FOSFOQUINASA EN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

		Francisco, Padilla Gutiérrez Jorge	
GP-19	42-Vier	<b>Ibarra Mendoza Beatriz</b> , Romo Martínez Enrique Jhonatan, Zambrano Zaragoza José Francisco, Galarza Robles Lucila, García Magallanes Noemí	ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO INSERCIÓN/DELECIÓN (I/D) EN EL GEN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ACE) EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL ESTADO DE SINALOA
GP-20	44-Vier	<b>Cardenas Bedoya Jhonathan</b> , Escoto Delgadillo Martha, Torres Mendoza Blanca Miriam, Carbajal Uribe David Alejandro, Vázquez Valls Eduardo.	MUTACIÓN REVERTANTE EN EL CODÓN 215 DE VIH-1 EN MÉXICO ENTRE 2000-2009 Y 2010-2014 EN PACIENTES NAÏVE PARA TRATAMIENTO Y CON TERAPIA ANTIRETROVIRAL
GP-21	46-Vier	<b>Ortega De La Torre Citlalli</b> , Pimentel Gutiérrez Helia Judith, Corona Rivera Alfredo, Márquez Mora Aurea, Sánchez Zubieta Fernando, Brukman Jiménez Sinhue Alejandro, Corona Rivera Jorge Román, Bobadilla Morales Lucina	ALELOS DE <i>HLA</i> MÁS COMUNES EN PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL OCCIDENTE DE MÉXICO
GP-22	48-Vier	<b>García Escalante María Guadalupe</b> , Valadez González Nina, Vera Gamboa Ligia del Carmen, González Herrera Lizbeth, Pinto Escalante Doris	ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS SNP43 y SNP44 DEL GEN <i>CAPN10</i> A DIABETES TIPO 2 Y OBESIDAD
GP-23	50-Vier	<b>Patron Romero Leslie</b> , Lerma Sevilla Judith, Chávez Méndez José Román, Brito Perea Mirna Del Carmen, Almanza Reyes Horacio	EXPRESION DEL GEN <i>PAX5</i> EN UNA POBLACION PEDIATRICA CON DIAGNÓSTICO DE LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN BAJA CALIFORNIA
GP-24	52-Vier	<b>Ruiz García Lorena</b> , García Escalante María Guadalupe, Valadez González Nina, Vera Gamboa Ligia, Rubí Castellanos Rodrigo, Pinto Escalante Doris	ANÁLISIS POBLACIONAL DE DT2 Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO FAMILIAR EN UNA COMUNIDAD COSTERA DE YUCATÁN



## ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE CTLA-4 Y TNF-ALFA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS Y ADULTOS CON OFTALMOPATÍA DE GRAVES.

Jaime Ruiz-Montenegro (1), Dr. Oscar Chacón (1), Dra. Ana María Borbolla (1), Dra. Nelly Altamirano (2), Dra. Lucero Ruíz (2), Dr. Juan Carlos Zenteno (1).

1) Servicio de Genética, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. 2) Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

[cayguash@yahoo.com](mailto:cayguash@yahoo.com)

*Palabras clave: TNF-alfa, CTLA-4, enfermedad de Graves.*

**Introducción.** La enfermedad de Graves (EG) es un trastorno autoinmune multisistémico que se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra el receptor de la Hormona estimulante de Tiroides (TSH) resultando principalmente en hipertiroidismo, bocio difuso, oftalmopatía y dermatopatía. En la Oftalmopatía de Graves (OG) se produce aumento de volumen edematoso de los músculos extraoculares y de la grasa por deposición de glucosaminoglucanos y células inflamatorias (1). La EG es de etiología multifactorial. Los principales genes de susceptibilidad en enfermedad tiroidea autoinmune que se han reportado son CTLA-4, PTPN22, IL-2R, TNF-alfa, TG y TSHR (2,3). El objetivo del estudio es determinar las frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos de CTLA-4 (rs231775) y de TNF-alfa (rs1799964 y rs1800630) en pacientes pediátricos y adultos con EG y/o OG determinar si estos polimorfismos son factores de riesgo para desarrollar EG y/o OG.

**Material y Métodos.** Se estudiaron un total de 49 pacientes con EG y/o OG y se dividieron en dos grupos, pacientes pediátricos (n=32) y adultos (n=17). Se realizó PCR y posterior secuenciación de las regiones polimórficas de los genes CTLA-4 y TNF-alfa a partir de DNA extraído de sangre periférica. METODOS ESTADÍSTICOS

**Resultados.** Se realizó análisis estadístico de las frecuencias alélicas en el polimorfismo del gen TNF-alfa (rs1800630) en el grupo de pacientes pediátricos y se compararon con el grupo control

determinándose para el alelo A un OR de 3.94 (IC= 1.043, 14.91) con una p=0.032. Por otro lado, el alelo C del mismo polimorfismo (rs1800630) tuvo un OR de 0.25 (IC= 0.06706, 0.959) con una p=0.032. Existe una tendencia de asociación sin significancia estadística en el alelo C del polimorfismo TNF-alfa (rs1799964) y la EG en el grupo pediátrico. No se encontró asociación entre el polimorfismo de CTLA-4 (rs231775) con el riesgo de desarrollar EG en el grupo pediátrico pero se observó una dirección hacia la significancia estadística en asociación del grupo adulto y el genotipo heterocigoto AG al compararlo con el grupo control.

**Conclusiones.** En este estudio se identificaron diferencias significativas entre las frecuencias alélicas en el polimorfismo del gen TNF-alfa (rs1800630) y las frecuencias del grupo control que se traducen en una fuerte asociación de riesgo entre la presencia del alelo A (OR=3.94) y la EG, así como factor protector al alelo C (OR=0.25) en el mismo polimorfismo. El incremento en el tamaño de la muestra permitirá corroborar estos resultados preliminares.

### Bibliografía.

- (1) Kazim M, Goldberg RA, Smith TJ. 2002. Arch Ophthalmol; 120: 380-386.
- (2) Kavvoura, F.K.; Akamizu, T.; Awata, T.; Ban, Y.; et al. 2007. J Clin Endocrinol Metab.vol: 92(8), 3162-3170.
- (3) Kamizono S, Hiromatsu Y, Seki N, Bednarczuck T, et al. 2000. Clinical Endocrinology. 52, 759-764.

## EL PAPEL DE LAS TROMBOFILIAS EN LA PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE

Sandra G. Martínez-Garza, Patricia Zúñiga-Sánchez, Cristina Lanuza López, Claudia González Ortega, Antonio M. Gutiérrez-Gutiérrez. Instituto de Ciencias en Reproducción Humana Vida. samartin30@yahoo.com

**Palabras clave:** Trombofilias, Polimorfismos, Frecuencias

**Tabla 1. Frecuencia de 2 polimorfismos**

**Introducción.** La pérdida gestacional recurrente (PGR) tiene una incidencia de 2 a 5% en parejas en edad reproductiva y es considerado como un síndrome multifactorial (factores inmunológicos, anatómicos, endócrinos, cromosómicos, infecciosos y ambientales) el cual ha sido asociado con diversos polimorfismos en genes trombofilicos. (1)

Establecer la frecuencia de los polimorfismos G1691A en el gen del Factor V de Leiden, C677T en el gen de MTHFR (Metilentetrahidrofolato reductasa), G20210A en el gen de Protrombina y 4G/5G en el gen PAI (Inhibidor del activador de plasminógeno) y sus posibles combinaciones en pacientes con PGR y compararlo con mujeres sanas en población mexicana del centro de México.

**Métodos.** Se analizaron 100 mujeres con al menos 2 abortos recurrentes (PGR) y 86 mujeres sanas con al menos 2 hijos nacidos vivos y sin ningún aborto. Se excluyeron pacientes con cariotipo anormal, alteraciones tiroideas, niveles de anticuerpos antifosfolípidos y glucosa anormales, malformaciones uterinas por ultrasonografía e histerosalpingografía, y pacientes con Síndrome de ovario poliquístico. Se realizaron RFLP's a partir de ADN extraído de sangre periférica para los polimorfismos del gen de Factor V de Leiden, de MTHFR y de Protrombina (1) y se realizó una PCR específica para 4G/5G del gen PAI (2).

**Resultados:** No se encontró ninguna mutación en el gen de protrombina ni en PGR ni controles. La frecuencia de mutaciones en el gen de factor V de Leiden fue de 1% y 0% en PGR y controles, respectivamente. La tabla 1 muestra las frecuencias de los genes de MTHFR y PAI.

		PGR (%)	Controles %	P (X <sup>2</sup> )
MTHFR C677T	N/N	32	43	
	N/M	44	37	
	M/M	24	20	0,08
PAI 4G/5G	N/N	32	43	
	N/M,M/M	68	57	<b>0,0259</b>
	N/N	26	33	
	N/M	51	58	
	M/M	23	9	<b>0,04</b>
	N/N	26	33	
	N/M,M/M	74	67	0,16

**Conclusión:** La frecuencia de mutaciones en el gen de Factor V y protrombina encontrada en nuestra población tanto de PGR como en controles es similar a lo reportado (0-30%) en otras poblaciones (3, 4). La frecuencia de mutaciones en el gen MTHFR (N/M y M/M) fue significativamente más alta en nuestros pacientes (68%) que en controles (57%). La frecuencia de homocigotos mutados para el gen PAI fue significativamente mayor en nuestro grupo de PGR (23% vs 9%). El conocer las frecuencias de estos polimorfismos en nuestra población contribuirá al diagnóstico y tratamiento de parejas con PGR.

### Bibliografía.

1. Torabi R, Zarei S, Zeraati H, Zarnani AH, Akhondi MM et al. 2012. J Reprod Infertil. 13:89-94.
2. Blasiak J, Smolarz B. Acta Biochim Pol. 2000;47:191-9
3. Rodger M, Betancourt M, Clark P, Lindqvist P, Dizon D et al. Plos medicine. 2010. 7:1-12.
4. Quintero- Ramos A, Valdez-Velazquez L, Hernandez G, Baltazar L, Padilla-Gutierrez J et al. Gac Med Mex. 2006. 142:95-98

## ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS rs7901695 Y rs7903146 DEL GEN *TCF7L2* Y SU ASOCIACIÓN CON EL DESARROLLO DE DIABETES GESTACIONAL EN PACIENTES QUE ACUDEN AL HOSPITAL CIVIL DE CULIACÁN

Lizeth Flores Mendez<sup>1</sup>, Noemí García Magallanes<sup>2</sup>, Fred Luque Ortega<sup>3</sup>, Abigahil Esparza Sotelo<sup>3</sup>, Maria Torres Duarte<sup>3</sup>, Veronica Picos Cárdenas<sup>4</sup>, Carolina Bojorquez Sanchez<sup>2</sup>, Guadalupe Valdez Zazueta<sup>3</sup>, Enrique Romo Martinez<sup>2</sup>, Eliakym Arámbula Meraz<sup>3</sup> [eliakymarambula@hotmail.com](mailto:eliakymarambula@hotmail.com)

1 Maestría en Ciencias Aplicadas, Universidad Politécnica de Sinaloa; 2 Ingeniería en Biotecnología, Universidad Politécnica de Sinaloa; 3 Facultad de ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa; 4 Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa.

*Palabras claves: Diabetes gestacional, gen TCF7L2, polimorfismo.*

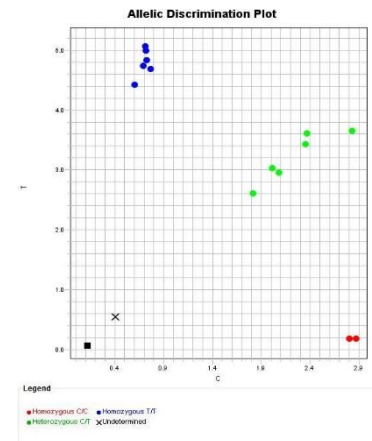
**Introducción.** La Diabetes Gestacional (DG) es un problema de salud pública a nivel mundial y según la American Diabetes Association (ADA), en la actualidad del 3 al 7% de las mujeres embarazadas suelen presentarlo (1). Este padecimiento se caracteriza por una alteración en la tolerancia a la glucosa que comienza o es reconocida por primera vez durante el embarazo (2). Actualmente se han realizado estudios a nivel genético en relación a esta enfermedad, los más recientes hacen énfasis en el gen *TCF7L2*, en el cual se estudiaron las variantes rs7901695 y rs7903146 para conocer si estas juegan un papel importante durante el proceso de secreción de insulina por parte de las células  $\beta$ -pancreáticas, influyendo así en el proceso de regulación de la cantidad de glucosa en sangre (3). El objetivo del estudio consistió en determinar la asociación entre los polimorfismos rs7901695 y rs7903146 del gen *TCF7L2* con el desarrollo de DG.

**Material.** Se recolectaron 42 muestras de sangre con anticoagulante EDTA de pacientes voluntarias que acudieron al Hospital Civil de Culiacán en el periodo de febrero a julio del 2015, de las cuales eran 21 con DG y 21 sin DG.

**Métodos.** La extracción de ADN se realizó por el método de Gustincich modificado. La detección del polimorfismo rs7901695 se realizó utilizando sondas Taqman y la genotipificación del polimorfismo rs7903146 se realizó utilizando la técnica PCR-RFLP's los fragmentos obtenidos se visualizaron en geles de poliacrilamida al 7.5%. Para la evaluación de la relación entre la presencia de los polimorfismos y el desarrollo de DG se utilizó la prueba de Fisher exacta. Para las frecuencias alélicas, genotípicas y equilibrio de Hardy-Weinberg de nuestra población de estudio se utilizó el programa SNPStat.

**Resultados.** En el análisis del polimorfismo rs7901695 se obtuvieron resultados con sus respectivas genotipificaciones: 18 C/T, 17 T/T y 4 C/C de las 39 muestras totales, mientras que el análisis del polimorfismo rs7903146 con 41 muestras analizadas, las frecuencias alélicas presentes correspondieron a 66 % para el alelo

mutado (T) y un 34% para el alelo normal (C). Se analizaron además las frecuencias genotípicas y los resultados del análisis arrojaron que el 44% (n=18) presentó la forma heterocigota (C/T) del polimorfismo, el 44% (n=18) la forma homocigota mutada (T/T) y 12% (n=5) la forma homocigota normal (C/C).



**Figura 1. Gráfica de discriminación alélica**

**Conclusiones.** No se encontró evidencia estadísticamente significativa entre los genotipos posibles para los polimorfismos rs7901695 y rs7903146 del gen *TCF7L2* y el desarrollo de DG ( $P > 0.05$ ), sin embargo sí se encontró relación entre un IMC pre-gestacional elevado y el desarrollo de DG ( $p = 0.001$ ).

**Agradecimientos.** En estudio fue financiado por la Universidad Politécnica de Sinaloa

### Bibliografía

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2013. 36 (Suppl 1): S67-S74.
2. Fernández, J. L., Rodríguez, S., Menéndez, E. & Fraga, M. F. The possible role of epigenetics in gestational diabetes: cause, consequence, or both. Obstetrics and gynecology international. 2010
3. Damcott, C. M., Pollin, T. I., Reinhart, L. J. Polymorphisms in the Transcription Factor 7-Like 2 (*TCF7L2*) Gene Are Associated With Type 2 Diabetes in the Amish Replication

## ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO --492 T>C DEL GEN APOA2 CON LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE CREATINA FOSFOQUINASA EN SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Fidel Casillas Muñoz<sup>1,2</sup>, Yeminia Valle Delgadillo,<sup>1</sup> Emmanuel Valdés Alvarado<sup>1,3</sup>, Gabriela Reynoso Villalpando<sup>1,2</sup>, Angélica Valdez Haro<sup>1,2</sup>, Citlalic Rodríguez Reyes,<sup>1,3</sup> José Francisco Muñoz Valle,<sup>1</sup> Jorge Padilla Gutiérrez<sup>1</sup>

1) Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, 2) Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud 3) Doctorado en Ciencias Biomédicas, Guadalajara, Jalisco, México, **imey\_99@yahoo.com**  
Palabras claves: APOA2, SCA, Creatina fosfoquinasa

**Introducción:** El síndrome coronario agudo (SCA) es un conjunto de entidades clínicas que cursan con isquemia miocárdica (1) Las alteraciones del metabolismo de los lípidos son parte de la fisiopatología del SCA. La Apolipoproteína-A-II (Apoa-II) es la segunda proteína más común en lipoproteínas de alta densidad (HDL) parece interrumpir el Transporte Inverso de Colesterol (TIC) y la función antioxidante de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), se ha observado que incrementos séricos de ApoA-II promueven la aterosclerosis (2) El polimorfismo -492T>C del gen APOA2 se ha asociado con incrementos en el porcentaje de grasa visceral, apetito y niveles de HDL-C (3), mayor índice de masa corporal y con mayores probabilidades de desarrollar obesidad (4)

**Material:** Se incluyeron 301 pacientes con SCA y 299 individuos como grupo de referencia originarios del Noroccidente de México.

**Métodos:** Extracción de ADN mediante la técnica de Miller. Genotipificación con discriminación alélica (sondas Taqman®). Parámetros bioquímicos por inmunofluorimetría. Análisis estadístico con el programa SPSS.

**Resultados:** El grupo de referencia para ambos polimorfismos se encontró en equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0.05$ ). El análisis de las distribuciones alélicas y genotípicas entre ambos grupos de estudio para ambos polimorfismos no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, se compararon los parámetros bioquímicos por genotipo y los portadores del genotipo TC mostraron niveles superiores de CK y CK-MB respecto a los portadores del genotipo TT ( $p < 0.05$ ) (Tabla 1)

TABLA 1. Comparación entre los niveles de CK y CK-MB por genotipos en el grupo SCA.

PARÁMETRO	TT*	TC	p**
	n=194	n=95	
CK (U/L)	787.61±1465.83	1200.50±1564.72	0.006
CK-MB (U/L)	93.82±151.18	141.40±182.40	0.015

\*Genotipo de referencia. \*\*p=U de Mann-Whitney (<0.05)

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes parámetros bioquímicos entre ambos grupos de estudio (Tabla 2).

TABLA 2. Comparación entre parámetros clínicos indicativos de riesgo coronario entre los grupos de estudio

Parámetro	SCA	GR	p*
	Media ± DE	Media ±	
Edad	62.8 ± 10.9	55.6 ± 10.0	-
Colesterol Total (mg/dl)	115.3 ± 34.4	171.2 ±	<0.001
Glucosa en ayuno	138.7 ± 57.6	117.8 ±	<0.001
Triglicéridos (mg/dl)	89.1 ± 29.2	116.5 ±	<0.001
LDL-C (mg/dl)	43.5 ± 17.5	73.1 ± 32.0	<0.001
HDL-C (mg/dl)	19.7 ± 10.4	40.0 ± 20.0	<0.001
Proteína C reactiva	19.9 ± 15.1	3.8 ± 7.3	<0.001
CPK (U/L)	944.2	-	-
CPKMB (U/L)	110.2 ± 162.4	-	-
Troponina I (µs/L)	6.3 ± 8.1	-	-

\*p calculada con U de Mann-Whitney \*\*Perfil aterogénico con riesgo elevado >1.0

**Conclusiones:** El polimorfismo -492T>C del gen APOA2 no se asoció con susceptibilidad al desarrollo de SCA en pacientes del occidente de México, sin embargo, en la comparación de los parámetros bioquímicos por genotipos, los portadores del genotipo TC mostraron niveles superiores de CK y CK-MB respecto a los portadores del genotipo TT ( $p < 0.05$ ).

**Agradecimientos:** A todos los voluntarios que participaron en el estudio.

### Bibliografía:

- Fuster V, Kovacic JC. Acute Coronary Syndromes: Pathology, Diagnosis, Genetics, Prevention and Treatment. Circ Res. 2014 May 13; CIRCRESAHA.114.302806.
- Lara-Castro C, Hunter GR, Lovejoy JC, Gower BA, Fernández JR. Apolipoprotein A-II Polymorphism and Visceral Adiposity in African-American and White Women. Obes Res. 2005;13(3):507-12.
- Zaki ME, Amr KS, Abdel-Hamid M. Evaluating the association of APOA2 polymorphism with insulin resistance in adolescents. Meta Gene. 2014 Dec; 2:366-73.
- Corella D, Arnett DK, Tsai MY, Kabagambe EK, Peacock JM, Hixson JE, et al. The -256T>C Polymorphism in the Apolipoprotein A-II Gene Promoter Is Associated with Body Mass Index and Food Intake in the Genetics of Lipid Lowering Drugs and Diet Network Study. Clin Chem. 2007 Jun 1;53(6):1144-52.

## ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO INSERCIÓN/DELECIÓN (I/D) EN EL GEN DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (ACE) EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE DEL ESTADO DE SINALOA

Ibarra Mendoza Beatriz<sup>1</sup> – Universidad Politécnica de Sinaloa

[bibarramca@upsin.edu.mx](mailto:bibarramca@upsin.edu.mx)

Dr. Enrique Jhonatan Romo Martínez ([eromo@upsin.edu.mx](mailto:eromo@upsin.edu.mx))<sup>4</sup>

Zambrano-Zaragoza José Francisco<sup>2</sup>, Galarza-Robles Lucila<sup>3</sup>, García-Magallanes Noemí<sup>4</sup>

- 1.- Programa de Maestría en Ciencias Aplicadas, UPSIN, Mazatlán, Sinaloa.
- 2.-Unidad Académica de Ciencias Químico Biológicas y Farmacéuticas, UAN, Tepic, Nayarit.
- 3.- Hospital General de Zona No. 3, IMSS, Mazatlán, Sinaloa.
- 4.- Unidad Académica de Ingeniería en Biotecnología, UPSIN, Mazatlán, Sinaloa.

*Palabras clave:* Enzima convertidora de angiotensina, ACE, Artritis reumatoide.

**Introducción.** La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad crónica e inflamatoria con una prevalencia de alrededor del 1% en el mundo y de 1.6% en México. El desarrollo de la artritis reumatoide en una persona está condicionado a la presencia de variaciones genéticas individuales, conocidas como polimorfismos genéticos. La enzima convertidora de angiotensina (ACE, *HGNC:2707*) es un regulador clave en la señalización de la respuesta inflamatoria que se ha asociado a la patogénesis de la AR.

El objetivo de este estudio fue genotipificar el polimorfismo I/D en el gen ACE en pacientes con AR y controles sanos del estado de Sinaloa.

**Material.** Etanol absoluto (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), etanol 70% (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), cloroformo (CHCl<sub>3</sub>), Bromuro de Cetiltrimetilamonio (CTAB), Agarosa 1% y 1.5% (C<sub>24</sub>H<sub>38</sub>O<sub>19</sub>), GelRed.

**Métodos.** Se recolectaron muestras de sangre periférica de pacientes con AR y de controles sanos; posteriormente se realizó la extracción de DNA genómico con CTAB y se realizó la amplificación del polimorfismo I/D por PCR alelo específico para determinar el genotipo.

**Resultados** Hasta el momento se ha realizado la extracción y genotipificación de 158 muestras de DNA genómico (81 pacientes y 77 controles). Los pacientes con artritis presentaron los siguientes genotipos: 5 I/I, 39 I/D y 37 D/D; mientras que los controles los siguientes: 17 I/I, 18 I/D y 42 D/D. En la tabla 1 se muestran los genotipos y las frecuencias alélicas de pacientes y controles, así como el valor de X<sup>2</sup> y P. No se observaron

diferencias significativas entre frecuencias alélicas de pacientes con AR y controles (p=0.5353). El valor Odds Ratio para el alelo de riesgo D fue de 0.851 lo que confirma la ausencia de asociación entre este alelo y la susceptibilidad a desarrollar AR.

Tabla 4. Distribución de genotipos y frecuencia relativa de alelos para polimorfismo de gen ACE en pacientes y controles

Muestras	Genotipo			Alelo		OR para alelo D
	II	ID	DD	I	D	
Casos (n=81)	5 (7.41)	39 (34.18)	37 (39.41)	0.3024	0.6975	0.851
Controles (n=77)	17 (8.78)	18 (34.44)	42 (33.78)	0.3376	0.6623	
Valores Estadísticos	X <sup>2</sup> =0.38; p=0.53539			X <sup>2</sup> =0.45; p=0.53539		

**Conclusiones.** Se han estudiado 158 muestras de DNA genómico; 81 de pacientes con artritis (5 I/I, 39 I/D y 37 D/D) y 77 de controles (17 I/I, 18 I/D y 42 D/D).

**Agradecimientos.** A la Universidad Politécnica de Sinaloa por brindar instalaciones, equipos y reactivos necesarios para la elaboración de este proyecto de investigación.

**Bibliografía.** Favela R. Evaluación de polimorfismos genéticos asociados a hipertensión Arterial. 2010, Tesis de Maestría, Universidad Autónoma de Nuevo León.

García M., García J. Tratamiento de la artritis reumatoide del anciano, Hospital Universitario de la Princesa, Elsevier. 2011. Madrid, España.

Gwan Gyu Song., et al. The angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis, vitiligo and psoriasis: A meta-analysis. (2013). SAGE.

## MUTACIÓN REVERTANTE EN EL CODÓN 215 DE VIH-1 EN MÉXICO ENTRE 2000-2009 Y 2010-2014 EN PACIENTES NAÏVE PARA TRATAMIENTO Y CON TERAPIA ANTIRETROVIRAL

Jhonathan Cárdenas-Bedoya<sup>1,2</sup>, Martha Escoto-Delgadillo<sup>1</sup>, Blanca Miriam Torres-Mendoza<sup>1,3</sup>  
David Alejandro Carbajal-Urbe<sup>1</sup>, Eduardo Vázquez-Valls<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunodeficiencias y Retrovirus Humanos, Centro de Investigación Biomedica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, Mexico, <sup>2</sup>Doctorado en Genética Humana, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, Mexico, <sup>3</sup>Departamento de Clínicas Médicas, Centro Universitario Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, Mexico, <sup>4</sup>Dirección de Educación e Investigación, U.M.A.E. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, Mexico.

Bltorres1@hotmail.com

*Palabras Clave:* Mutaciones, revertantes, VIH,

**Introducción.** La alta variabilidad en el genoma del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) es debido a su alta tasa de replicación e inhabilidad de la transcriptasa inversa para corregir errores. Estos errores generan mutaciones que en algunos casos regresan a su tipo silvestre. Tales como mutaciones de resistencia T215Y/F y sus revertantes en pacientes naïve al tratamiento y con terapia antirretroviral (TAR). El objetivo del trabajo fue Comparar las frecuencias de variantes de mutaciones revertantes en el codón 215 del gen de la transcriptasa inversa del VIH-1 entre 2000-2009 y 2010-2014 en pacientes naïve y con TAR.

**Material.** Se seleccionaron plasma de 473 pacientes con VIH-1 del 2000-2014, que asistieron al Laboratorio de Inmunodeficiencias y Retrovirus Humanos, CIBO, IMSS. Se dividieron en cuatro grupos de pacientes: 1) naïve a TAR del 2000-2009 (n=95); 2) naïve a TAR del 2010-2014 (n=134); 3) tratados con TAR del 2000-2009 (n=121) y 4) tratados con TAR del 2010-2014 (n=123).

**Métodos.** Se realizó extracción de ARN viral, Reacción de RT-PCR y subsecuentemente secuenciación de la transcriptasa inversa. La Genotipificación se realizó con el kit Trugene HIV-1 y el sistema de secuenciación OpenGene DNA. Las secuencias fueron analizadas en la base de datos de la Universidad de Stanford y se determinaron las mutaciones revertantes. Se utilizó el test Chi-cuadrada para comparar frecuencias en SPSS version 22.

**Resultados.** Se encontró la frecuencia de mutación en el codón 215 entre los grupos 1 y 2 de 3.16% y 4.48% respectivamente. T215Y sólo se encontró en el grupo1 (1.05%). Las variantes de

la mutación revertante para el grupo1 fue T215A/C con una frecuencia de 1.05% para cada variante, y para el grupo2 fueron T215S/D/L/P con 1.49% para S/L y 0.75% para D/P; Grupo3 tuvo una frecuencia de mutación de 48.76%, donde T215Y fue 33.88%, T215F 6.61% y las mutaciones revertantes T215C 2.48%, T215V 1.65% y T215S/D/L/H 0.83% cada una; en el grupo4 la frecuencia de mutación fue 47.97%, donde T215Y fue 23.58%, T215F 17.07% y las mutaciones revertantes T215D/E 2.44% y T215C/V/I 0.81%. Hay diferencias significativas en T215Y/F entre los grupos 1-3 y 2-4 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones.** En las mutaciones revertantes no hubo diferencias entre los periodos, así como entre pacientes naïve y tratados con TAR. La frecuencia de las variantes de mutaciones demuestra cambios en T215, lo que indica que el virus está volviendo a su estado silvestre.

### **Bibliografía.**

-Mitsuya Y, Varghese V, Wang C, Liu TF, Holmes SP, Jayakumar P, Gharizadeh B, Ronaghi M, Klein D, Fessel WJ, Shafer RW. Minority human immunodeficiency virus type 1 variants in antiretroviral-naïve persons with reverse transcriptase codon 215 revertant mutations. *J Virol.* 2008 Nov;82(21):10747-55.

-Skoura L, Metallidis S, Buckton AJ, Mbisa JL, Pilalas D, Papadimitriou E, Papoutsis A, Haidich AB, Chrysanthidis T, Tsachouridou O, Antoniadou ZA, Kollaras P, Nikolaidis P, Malisiovas N. Molecular and epidemiological characterization of HIV-1 infection networks involving transmitted drug resistance mutations in Northern Greece. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Dec;66(12):2831-7.

-Watkins T, Resch W, Irlbeck D, Swanstrom R. Selection of high-level resistance to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother.* 2003 Feb;47(2):759-69.



## ALELOS DE HLA MÁS COMUNES EN PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE DE PROGENITORES HEMATOPOYÉTICOS DEL OCCIDENTE DE MÉXICO.

Citlalli Ortega-de la Torre, Helia Judith Pimentel-Gutiérrez, Alfredo Corona-Rivera, Aurea Márquez-Mora, Fernando Sánchez-Zubieta, Sinhue Alejandro Brukman-Jiménez, Jorge Román Corona-Rivera, Lucina Bobadilla-Morales.

Unidad de citogenética, Servicio de Hemato-Oncología pediátrica, División de pediatría, Nuevo Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I Menchaca”; Laboratorio de Citogenética, Genotoxicidad y Biomonitorio, Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera; Doctorado en Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara.  
citlalliortega@gmail.com

**Introducción.** Los genes de antígenos leucocitarios humanos HLA (HLA por sus siglas en inglés), son parte del Complejo Principal de Histocompatibilidad ubicado en el locus 6p21.3, cuyos genes son los más polimórficos en el genoma (1). El trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH), es uno de los tratamientos para pacientes con enfermedades hematopoyéticas malignas y benignas, así como enfermedades del sistema inmune (2). Para elegir un donador se deben considerar las diferencias en los genes de HLA.

El objetivo de este trabajo es describir las frecuencias de las variantes alélicas de los genes de HLA de clase I(A, B y C) y clase II(DQB1 y DRB1) en pacientes candidatos a TPH

**Material.** Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. 134 pacientes candidatos TPH y 411 probables donadores, recolectados entre el año 2012 y 2015 en el Nuevo hospital Civil de Guadalajara.

**Métodos.** La extracción de DNA se realizó mediante columnas de purificación (Qiagen QiaAmp MiniKit, Qiagen) y el análisis de HLA clase I y clase II se realizó por PCR-SSO y luminometría (One Lambda), o SSP (One Lambda), o SBT (Sequenced-Based Typing, Protrans). Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 21.

**Resultados.** La mayoría de los candidatos a TPH tenían leucemia linfoblástica aguda, anemia aplásica, leucemia mieloide aguda y anemia de fanconi. Los tres alelos más comunes para cada locus se muestran en la tabla 1.

*Tabla 1. Porcentaje de los alelos más comunes*

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-DQB1	HLA-DRB1
*02 (29%)	*35 (18.8%)	*04 (21.7%)	*03 (47.8%)	*04 (29%)
*24 (15.9%)	*40 (9.7%)	*07 (21.3%)	*04 (14%)	*08 (14%)
*68 (12.7%)	*44 (9.4%)	*03 (14.2%)	*06 (12.6%)	*07 (8.6%)

**Conclusiones.** En este estudio se determinó la frecuencia de los alelos HLA para población de pacientes candidatos a trasplante de progenitores hematopoyéticos y sus posibles donadores, que corresponden a población del Occidente de México. La distribución de alelos de HLA varía según la población, por lo que es necesario conocer las frecuencias alélicas de las poblaciones.

**Agradecimientos.** Al personal del servicio de hemato-oncología pediátrica y de la unidad de trasplante de médula ósea del Nuevo hospital civil de Guadalajara.

### **Bibliografía.**

1. Martina Adamek, Cornelia Klages, Manuela Bauer, Evelina Kudlek, Alina Drechsler, et al. Seven novel HLA alleles reflect different mechanisms involved in the evolution of HLA diversity: Description of the new alleles and review of the literature. 2015. Human Immunology 76:30–35.
2. Meerim Park y Jong Jin Seo. Role of HLA in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. Bone Marrow Research. 2012. Article ID 680841, 7 pag.



## ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS SNP43 y SNP44 DEL GEN *CAPN10* A DIABETES TIPO 2 Y OBESIDAD

María Guadalupe García Escalante, Nina Valadez González, Ligia del Carmen Vera Gamboa, Lizbeth González Herrera, Doris Pinto Escalante. Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán. [gescalan@correo.uady.mx](mailto:gescalan@correo.uady.mx)

*Palabras clave: diabetes tipo 2, obesidad, CAPN10.*

**Introducción:** La diabetes tipo 2 (DT2) y la obesidad son problemas prioritarios de salud en el estado de Yucatán. Se ha demostrado actividad transcripcional elevada de *CAPN10* en los islotes pancreáticos, músculo e hígado, sugiriendo su participación en la regulación de insulina y en la producción de glucosa hepática, los polimorfismos SNP43 y SNP44, se han asociado a diabetes en sujetos México-americanos y en poblaciones europeas. El SNP 43 podría relacionarse con los niveles de ácidos grasos libres y triglicéridos. La distribución de los polimorfismos y asociaciones varían entre las diferentes poblaciones y grupos étnicos estudiados.

En el presente trabajo se determinó la asociación de los polimorfismos SNP43 y SNP44 del gen *CAPN10* como factor de riesgo a diabetes tipo 2 y a obesidad en población yucateca.

**Material:** Se analizaron 167 individuos en 4 grupos: 1. Con DT2 sin obesidad (n=32), 2. Con obesidad sin DT2 (n=45), 3. Con DT2 y obesidad (n=45), y 4. Controles sin DT2 y sin obesidad (n=45).

**Métodos:** El polimorfismo se identificó por PCR-TR usando sondas TaqMan®. La asociación se determinó mediante  $\chi^2$  de Pearson. Se calculó el equilibrio de HW  $p > 0.05$ . El análisis de asociación se determinó mediante  $\chi^2$  de Pearson, las variables continuas se compararon con T de Student (Programa SPSS v20).

**Resultados:** Se observó diferencia significativa en el SNP43 al comparar AG con GG entre el grupo 1 (DT2) y controles (AG 50% y 20% vs GG 46.9% y 77.8%; OR= 4.06, IC=1.34-13.06,  $p=0.006$ ); entre el grupo 2 (obesidad) y controles (AG 42.2% y 20% vs GG 44.4% y 77.8%) (OR= 3.63, IC=1.28-11.01,  $p=0.010$ ) y entre el grupo 3 (DT2+obesidad) y controles (AG 55.6% y 20% vs GG 42.2% y 77.8% (OR=5.01, IC=1.82-14.90,  $p=0.0008$ ).

**Conclusión:** El polimorfismo SNP 44 del gen *CAPN10* no confirió riesgo independiente, se identificó al genotipo AG del SNP43 como factor que aumenta el riesgo a desarrollar DT2 y obesidad, en pobladores yucatecos.

**Agradecimientos.** Este trabajo se realizó con el apoyo de CONACyT PROYECTO-2010-02-151325

### Bibliografía

- Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melandar M, Hara M, *et al.* 2000. Nat Genet. 26: 163-75.
- Jensen DP, Urhammer SA, Eiberg H, Borch-Johnsen K, Jørgensen T, Hansen T, *et al.* 2006. Mol Genet Metab. 89(4):360-7.
- Mendoza-Lorenzo P, Salazar AM, Cortes-Arenas E, Saucedo R, Taja-Chayeb L, Flores-Dorantes MT, *et al.* 2013. Gene. 516(1):126-31.
- Maleki F, Haghani K, Shokouhi S, Mahmoodi K, Sayehmiri K, Mahdih N *et al.* 2014. Clin Lab. 60(4):663-70.

## EXPRESION DEL GEN PAX5 EN UNA POBLACIÓN PEDIÁTRICA CON DIAGNÓSTICO LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA EN BAJA CALIFORNIA

Leslie Patrón Romero, Judith Lerma Sevilla, José Román Chávez Méndez, Mirna Brito Perea, Horacio Almanza Reyes

*Palabras claves: Leucemia Linfoblástica Aguda, PAX5, expresión*

**Introducción:** La Leucemia es una neoplasia confinada a la sangre, es el cáncer más común en edad pediátrica, y constituye el 30% de todas las neoplasias en la infancia. Se caracteriza por una proliferación no controlada de células linfoides inmaduras. La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es la más común de las leucemias en individuos menores de 15 años(1). Aunque a LLA afecta distintos grupos etarios desde edad pediátrica hasta etapa adulta, el pico de incidencia es entre los 2 y 5 años. Son múltiples los factores que influyen, tanto factores endógenos como exógenos además de la susceptibilidad genética. La supervivencia a mejorado sustancialmente en edad pediátrica hasta un 90% según los estudios de investigación, tomando en cuenta aspectos biológicos de las células leucémicas y la respuesta al tratamiento, además el tratamiento se ha modificado en respuesta a la farmacodinamia y farmacogenómica individualizando así la atención médica. Sin embargo es de vital importancia continuar con los estudios para mejor la supervivencia y reducir los efectos adversos. Uno de los mayores retos en la LLA es identificar factores de riesgo que contribuyan al desarrollo de la LLA, describir las variantes genéticas, descifrar cuando y como estos factores condicionan el desarrollo y la historia natural de la LLA desde su inicio, que usualmente es in útero (2). PAX5 juega un papel central no solamente en la diferenciación de las células B, sino que asegura el mantenimiento de la identidad celular durante las diferenciación subsecuente (3,4).

**Material:** Se obtuvieron 75 muestras de sangre periférica de pacientes con diagnóstico clínico y por análisis de sangre periférica de LLA, menores de 18 años procedentes del Centro Oncológico Pediátrico de Estado de Baja California, entre el periodo 2014-2016. Además de 75 muestras de sangre periférica de individuos sanos, procedentes de la Ciudad de Tijuana, B.C.

**Métodos:** Se obtuvieron 2-4ml de sangre periférica, se realizó la obtención de los linfocitos, extracción RNA, se realizó RT-PCR y posteriormente se realizó electroforesis.

**Resultados:** De la muestra analizada en el grupo de casos 53.3% (40/75) correspondían al sexo

femenino, 46.6% (35/75) al sexo masculino, mientras que en grupo control 48% (36/75) sexo femenino, 52% (39/75) masculino. De los pacientes con diagnóstico de LLA el 17.3% (13/75) fueron positivos para la ausencia de expresión de PAX5, a diferencia del 2.6% (2/75) en el grupo control. (Fig 1)

**Conclusiones:** PAX5 es un factor de transcripción fundamental en la diferenciación de los linfocitos B, aunque esta en relación con el desarrollo de LLA no es considerado un factor pronóstico para dicha condición.

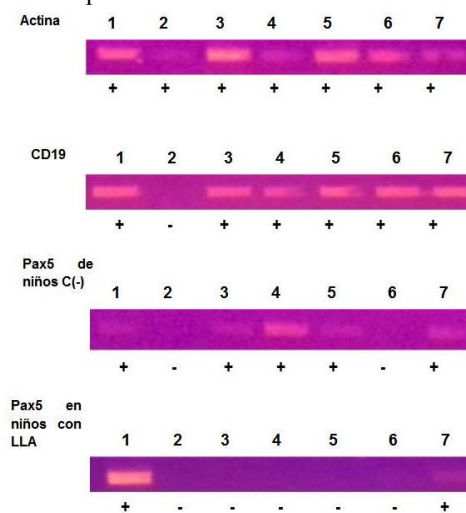


Fig.1 Expresión de actina, CD19, PAX5 en casos y controles.

**Agradecimientos:** Agradecemos a la Fundación Castro-Limón por su apoyo incondicional en esta investigación, por apoyo con las muestras y financiamiento para el desarrollo del mismo.

### Bibliografía:

1. Schiffman JD, et al. Molecular inversion probes reveal patterns of 9p21 deletion and copy number aberrations in childhood leukemia. 2009, Cancer Genet Cytogenet, Aug 193(1): 9–18.
2. Inaba H, Greaves M, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia, 2013, Lancet, June (1) Vol 381. 1943-1955.
3. Kawamata N, Pennella MA, Woo JL, Berk AJ, Koeffler HP. Dominant-negative mechanism of leukemogenic PAX5 fusions. 2012. Oncogene Feb 23;31(8):966-77.
4. Mejía-Arangur JM, et al. Etiology Of acute Leukemia in Children. Editorial Springer. 130-134

## ANÁLISIS POBLACIONAL DE DT2 Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO FAMILIAR EN UNA COMUNIDAD COSTERA DE YUCATÁN

Lorena Ruiz García, María Guadalupe García Escalante, Nina Valadez González, Ligia Vera Gamboa, Rodrigo Rubí Castellanos, Doris Pinto Escalante.

Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” de la Universidad Autónoma de Yucatán.

lorelor\_12@hotmail.com, gescaln@correo.uady.mx

*Palabras clave: diabetes tipo 2; agregación familiar; transmisión materna*

**Introducción.** La diabetes tipo 2 (DT2) en México se encuentra en el sexto lugar a nivel mundial con mayor número de afectados adultos.(1) Se requieren estrategias para fortalecer el abordaje preventivo. Es una enfermedad multifactorial, causada por la interacción de factores ambientales y genéticos; estos últimos pueden provocar una tendencia a presentar la enfermedad de forma más severa, un inicio temprano, tasas de recurrencia alta y ocurrencia de diagnósticos relacionados adicionales.(2) Por lo que se ha estudiado la contribución genética en la DT2, mediante la agregación familiar y la participación de los antecedentes familiares en el riesgo a ésta.(3) La historia familiar es una forma accesible e informativa para reconocer la agregación familiar de la DT2 e identificar personas con riesgo alto para desarrollar la enfermedad y promover acciones preventivas.(4) El objetivo del trabajo fue determinar el patrón de transmisión y la estratificación de riesgo para DT2 basados en la historia familiar.

**Material.** Se realizaron entrevistas a individuos con DT2 y a sus familiares, se utilizó el programa SPSS v22 para el análisis estadístico.

**Métodos.** Se realizó interrogatorio para obtener la historia familiar de afectados con DT2. Se elaboraron las genealogías, analizó edad de inicio, sexo de afectados y la frecuencia de diabetes en familiares de primer y segundo grado. Se comparó la transmisión

materna y paterna mediante  $X^2$ . La estratificación de riesgo se basó en la guía de Scheuner.(4)

**Resultados.** Se integraron 24 genealogías con 768 individuos, 386 fueron hombres y 381 mujeres, 32.6% presentaron DT2, de los cuales 41% fueron hombres y 59% mujeres. El 100% de los casos índice presentó antecedentes familiares. El 49% de los afectados presentaron edad de inicio temprana, se observó menor edad de inicio en generaciones recientes. El 95.8% de las familias presentaron un familiar de primer grado con DT2 y 58.3% familiares de segundo grado. La transmisión materna fue significativa  $p=0.017$ . El nivel de riesgo para DT2 en personas sanas fue alto en 78%, en el 11% moderado y en 11% promedio.

**Conclusiones.** Se identificó agregación familiar alta, efecto materno en la transmisión y riesgo alto para diabetes en generaciones sucesivas, con predominio de sexo femenino y aparición de la DT2 a menor edad en generaciones sucesivas.

**Agradecimientos.** Este trabajo ha sido patrocinado por CONACYT.

### Bibliografía.

1. Guariguata L, Nolan T, Beagley J. 2013. IFD 6:1-160.
2. Bener A, Yousafzai MT, Al-Hamaq AO, Mohammad A-G, Defronzo R a. 2013 World J Diabetes 4(2):40-6.
3. Arfa I, Abid A, Malouche D, Alaya N Ben, Azegue R, Zorgati MM, *et al.* 2007. Postgr Med J. (83):348-51.
4. Scheuner MT, Wang S, Raffel LJ, Larabell SK, Rotter JJ. 1997. Am J Med Genet. 324:315-22.

# BIOLOGÍA MOLECULAR, ETIOPATOGENIA Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES MENDELIANAS

Viernes 11 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dr. Jorge Corona Rivera Dra. Marisol López López	BM-11, BM-12, BM-13, BM-14, BM-15
Dra. Leda Torres Maldonado Dr. Gildardo Zafra de la Rosa	BM-16, BM-17, BM-18, BM-19, BM-20
Dra. Melania Abreu González Dra. Lucina Bobadilla Morales	BM-21, BM-22, BM-23, BM-24, <b>BM-25</b>

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
BM-11	54-Vier	<b>Carrillo Sanchez Karol</b> , Cervantes Díaz D, Navarrete Martínez J I, Mata M, Flores Lagunes L, Molina Garay C, Aláez C	DOS NUEVAS VARIANTES PATOGENICAS DEL GEN <i>ALMS1</i> , IDENTIFICADAS POR SECUENCIACIÓN MASIVA, EN UN PACIENTE MEXICANO CON SÍNDROME DE ALSTRÖM
BM-12	56-Vier	<b>Astiazaran Osornio Mirena Cristina</b> , Chacon Camacho Oscar, Morán Barroso Veronica Fabiola, Zenteno Ruiz Juan Carlos	ANÁLISIS MOLECULAR DEL GEN <i>TWIST2</i> Y DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE BARBER-SAY
BM-13	58-Vier	<b>Cervantes Aragón Iván</b> , Sánchez Corona José, Castañeda Cisneros Gema, Gutiérrez Rubio Susan, Zúñiga Ramírez Carlos, Magaña Torres María Teresa, García Cruz Diana	DETERMINACIÓN DE EXPANSIÓN DE REPETIDOS (CAG) <sub>n</sub> EN EL GEN <i>ATXN2</i> Y DETECCIÓN DE MUTACIONES EN EL GEN <i>SOD1</i> EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA DEL NOROCCIDENTE DE MÉXICO.
BM-14	60-Vier	<b>Arevalo Frago Viridiana</b> , Santillan Hernández Yuritzi, Flores Villegas Luz Victoria	FAMILIA MEXICANA CON OSTEOPETROSIS AUTOSÓMICA RECESIVA 1 ASOCIADA A MUTACIÓN NO REPORTADA EN EL GEN <i>TCIRG1</i>
BM-15	62-Vier	<b>Juárez Figueroa Ulises Ehatl</b> , Rodríguez Alfredo, Naveja Jesús, Torres Leda, Mendoza Luis, Frías Sara	LA FOSFATASA WIP1 ES UN REGULADOR DE LA SUPERVIVENCIA EN CÉLULAS AF CON DAÑO EN EL DNA NO REPARADO

BM-16	64-Vier	<b>Pérez Solórzano Sofía</b> , Chacón Camacho Oscar, Ledesma Gil Gerardo, Zamora de la Cruz Diego, Zenteno Ruíz Juan Carlos	ANÁLISIS MOLECULAR DEL GEN <i>PAX6</i> EN PACIENTES MEXICANOS CON ANIRIDIA
BM-17	66-Vier	<b>Ramírez Hernández Paola Mariana</b> , Santillán Hernández Yuritzi, Rodas Serrano Agustín Esteban, Chacón Camacho Óscar Francisco, Cruz Aguilar Marisa, Ruíz Villegas Vanesa, Astiazarán Osornio Mirena, Flores Estrada Ivonne Natalia, Fuerte Flores Bertha Irene, Zenteno Ruíz Juan Carlos	DISTROFIA MUSCULAR OCULOFARÍNGEA EN UNA FAMILIA MEXICANA.
BM-18	68-Vier	<b>Flores Estrada Ivonne Natalia</b> , Kramis Hollands Mirelle, González Huerta Norma Celia, Cruz Aguilar Marisa, Zenteno Ruiz Juan Carlos, Miranda Duarte Antonio	SECUENCIACIÓN DEL GEN <i>CLCN1</i> EN PACIENTES CON MIOTONÍA CONGÉNITA
BM-19	70-Vier	<b>López Valdez Jaime Asael</b> , Marshall Charlotte, Crookes Laura, Pollitt Rebecca C, Balasubramanian Meena	OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA LETAL CON HIDRANENCEFALIA POR MUTACIÓN HOMOCIGOTA NO REPORTADA EN <i>SERPINH1</i>
BM-20	72-Vier	<b>Villegas Ruiz Vanessa</b> , Astorga Carballo Aline, Matsui Serrano Rodrigo, Zenteno Juan Carlos	IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL ORF15 DE <i>RPGR</i> EN UNA FAMILIA CON RETINOSIS PIGMENTARIA LIGADA AL X
BM-21	74-Vier	<b>Calvo Anguiano Geovana</b> , Camacho Morales Alberto, Fuentes Mera Lizeth, Vidal Tamayo Roman, Zomosa Signoret Viviana, Said y Fernández Salvador Luis, Rojas Martínez Augusto, Ortiz López Rocío	EVALUACIÓN DE DOS MÉTODOS DE INDUCCIÓN DE HIPOXIA EN UN MODELO IN VITRO DE CÁNCER DE COLON

BM-22	76-Vier	<b>Martínez Jacobo Lizeth</b> , Ancer Arellano Claudia I, Ortiz López Rocío, Santuario Facio Sandra K, Treviño Victor, Ancer Rodríguez Jesús, Ocampo Candiani Jorge, Rojas Martínez Augusto	SOBREENPRESIÓN DE <i>WNT3</i> Y <i>HSD17B6</i> EN PACIENTES MASCULINOS CON ALOPECIA ANDROGENÉTICA
BM-23	78-Vier	<b>Baltazar Rodríguez Luz Margarita</b> , Álvarez Chávez Alan M, Covarrubias de la Mora Miguel F, González Chávez Claudia R, Castellanos Morfín Celsa L, Ramírez Mario	ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO rs1044498 DEL GEN <i>ENPP1</i> Y EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL
BM-24	80-Vier	<b>Domínguez Arrevillaga Sergio</b> , López Roblero Alexander, Serrano Guzmán Eleazar, Canseco Ávila Luis Miguel, Quezada Cruz Iliana C, Gómez Cruz Omar, Trujillo Vizuet Ma Guadalupe, Sanchez González Roberto A	PREVALENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y VIRUS EPSTEIN-BARR EN CARCINOMA DE TIROIDES

## DOS NUEVAS VARIANTES PATOGENICAS DEL GEN *ALMS1*, IDENTIFICADAS POR SECUENCIACIÓN MASIVA, EN UN PACIENTE MEXICANO CON SÍNDROME DE ALSTRÖM

Carrillo-Sánchez K<sup>1</sup>, Cervantes-Díaz D<sup>2</sup>, Navarrete-Martínez J I<sup>2</sup>, Mata M<sup>1</sup>, Flores-Lagunes L<sup>1</sup>,  
Molina-Garay C<sup>1</sup>, Aláez C<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Medicina Traduccional. Instituto Nacional De Medicina Genómica, México DF.  
[calaez@inmegen.gob.mx](mailto:calaez@inmegen.gob.mx)

2. Departamento de Genética. Hospital Central Sur de Alta Especialidad. Pemex

*Palabras claves: Síndrome de Alström, secuenciación masiva, diagnóstico genómico.*

**Introducción.** El síndrome de Alström es un trastorno genético autosómico recesivo caracterizado por distrofia de conos y bastones, obesidad troncular, hipoacusia neurosensorial, cardiomiopatía restrictiva o dilatada, síndrome de resistencia a insulina y falla orgánica múltiple. Las mutaciones en *ALMS1* son causantes y existe una amplia heterogeneidad alélica con más de 100 mutaciones reportadas de las cuales el 94 % son mutaciones puntuales (1).

El objetivo de este trabajo es reportar dos variantes patogénicas nuevas en el gen *ALMS1* identificadas durante el estudio confirmatorio de un paciente con posible Síndrome de Alström (2).

**Material.** El ADN se extrajo de sangre periférica, previo consentimiento informado. La secuenciación masiva se efectuó empleando un panel comercial que incluye múltiples genes relacionados con padecimientos hereditarios (Illumina).

**Métodos.** Femenino de 13 años, de padres no consanguíneos, a los 40 días de vida debutó con insuficiencia cardíaca por miocardiopatía dilatada y falla orgánica múltiple. Presentó fotofobia y nistagmus, electroretinograma con distrofia de conos a los 2 meses, en la evaluación neurológica se encontró retraso sicomotriz desde los 3 meses. Diagnóstico de diabetes mellitus, hipotiroidismo e hígado graso a los 5 años. A los 11 años inicio con hipoacusia progresiva severa bilateral requiriendo auxiliar auditivo. USG renal normal. En la exploración física actual: facie alargada, pabellones auriculares con hélix prominente, enoftalmos, labios gruesos, cuello con acantosis nigricans, Tanner II/IV mamario y púbico, abdomen globoso a expensas de panículo adiposo sin megalias o hernias, miembros torácicos con acantosis antecubital, dedos fusiformes con pads y uñas hipoplásicas. Impresión diagnóstica: Síndrome de Alström. Diagnóstico molecular: Se realizó la preparación de librerías conteniendo los exones y regiones de empalme de los genes incluidos en el panel, por el método de captura. La secuenciación se efectuó en

el equipo MiSeq. Para el análisis bioinformático se emplearon los programas: Trimmomatic, BWA-mem y GATK. Para la anotación de las variantes se emplearon los algoritmos Mutation Taster, Sift, Polyphen, así como bases de datos poblacionales y bases de datos gen específicas.

**Resultados.** La secuenciación identificó las variantes: **NM\_015120.4:c.11606\_11609delCAA** exón 17 que origina un corrimiento del marco de lectura del gen dando lugar a un codón de terminación prematuro en la proteína **NP\_055935.4:p.Asn3870LeufsTer12** y **NM\_015120.4:c.4740C>G** exón 8 la cual genera un codón de terminación prematuro **NP\_055935.4:p.Tyr1580Ter**. Las dos variantes identificadas en el paciente no se encuentran descritas en la base de datos de los 1000 genomas fase 3, ni en la base de datos ExAC, Exome Aggregation Consortium (<http://exac.broadinstitute.org>) tampoco se encuentran reportadas en la base de datos del gen *ALMS1* (<https://lovd.euro-wabb.org>), ni en la base de datos de ClinVar, ni en la base de datos The Human Mutation Database (último acceso agosto de 2016).

**Conclusiones.** El diagnóstico molecular confirma el diagnóstico clínico y descarta los diagnósticos diferenciales en entidades con expresividad variable como es el caso estudiado y al tratarse de variantes patogénicas nuevas se genera información útil para el abordaje de enfermedades genéticas heterogéneas tanto en su presentación clínica como en su diagnóstico molecular(3).

### **Bibliografía**

- 1 Marshall JD, Maffei P, Collin GB et al. Alström Syndrome: Genetics and Clinical Overview. 2011. *Curr Genom*, 12, 225-235.
- 2 Goldstone AP, Beales PL. Genetic obesity syndromes. 2008. *Front Horm Res.*;36:37-60.
- 3 Aliferis K, Hellé S, Gyapay G et al. Differentiating Alström from Bardet-Biedl syndrome (BBS) using systematic ciliopathy genes sequencing. 2012. *Ophthalmic Genet*. 33:18-22.



## ANÁLISIS MOLECULAR DEL GEN *TWIST2* Y DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE BARBER-SAY

Mirena Cristina Astiazarán Osornio<sup>1</sup>, Oscar Chacón Camacho<sup>1</sup>, Verónica Fabiola Morán Barroso<sup>2,3</sup>, Juan Carlos Zenteno Ruíz<sup>1,2</sup>

1. Servicio de Genética, Instituto de Oftalmología Conde De Valenciana 2. Facultad de Medicina UNAM, Ciudad de México 3. Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

[mirenaa@gmail.com](mailto:mirenaa@gmail.com)

*Palabras clave:* Síndrome de Barber-Say, *TWIST2*, hipertriosis

**Introducción.** El síndrome de Barber-Say (SBS OMIM 209885) es una enfermedad con herencia autosómica dominante caracterizada por hipertriosis, macrostomía, ectropión y retraso en el crecimiento, entre otros datos (1). A la fecha existen 16 casos reportados y se conoce que presenta heterogeneidad alélica con el síndrome de ablefaron-macrostomía (SAM) y el síndrome de Setleis, todos ellos causados por mutaciones en el gen *TWIST2* (2). *TWIST2* actúa en el desarrollo craneofacial como regulador negativo de la transcripción. Más del 90% de las mutaciones reportadas para SAM y SBS ocurren en el residuo 75 y se considera un sitio caliente para estos padecimientos (3).

En este trabajo se describe por primera vez clínica y molecularmente a una paciente mexicana con diagnóstico de SBS.

**Material.** Paciente femenina de 5 años de edad que acudió a la consulta de Genética referida por el servicio de Oculoplástica por dismorfias faciales.

**Métodos.** Se realizó evaluación clínica integral. Se tomó muestra de sangre periférica, se extrajo DNA genómico de leucocitos y se amplificaron por PCR los dos exones del gen *TWIST2*. Los amplicones fueron purificados y secuenciados con el método BigDye Terminator (Applied Biosystems, Foster City, CA). Posteriormente las secuencias de la paciente se compararon con las del gen silvestre en la base de datos ENSEMBL.

**Resultados.** Caso clínico: Femenina de 5 años de edad, originaria de Cuamanco, Veracruz, hija de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos. Hermano de 13 años sano. Antecedentes perinatales, personales patológicos y desarrollo psicomotor no relevantes para la historia clínica. La propósita es referida al servicio de genética por dismorfias faciales e hipoacusia bilateral leve. A la exploración física presentó peso y talla por debajo de la percentila 3, normocéfala, frente corta con hipertriosis y piel redundante, cejas muy escasas, hipertelorismo, fisuras palpebrales

alargadas, euriblefaron, microblefaron, nariz ancha, columnela extendida a filtrum, labios delgados, macrostomía, paladar alto, pabellones auriculares de implantación baja, conducto auditivo externo hipoplásico, cuello corto, tórax simétrico, piel redundante en tórax, área cardiopulmonar sin compromiso, pezones y areolas hipoplásicas, extremidades simétricas e íntegras, hipertriosis generalizada en la parte posterior del cuerpo.

Resultado del estudio molecular: Se encontró la mutación heterocigota c.223G>C (p.Glu75Gln) en el exón 1 del gen *TWIST2*.

**Conclusiones.** Se confirmó molecularmente el diagnóstico clínico del síndrome de Barber-Say y por primera vez se reporta en un paciente mexicano. Existen dos mutaciones recurrentes asociadas a SBS- p.Glu75Gln (la misma reportada en nuestra paciente) y p.Glu75Ala y una reportada en una ocasión p.Gln77\_Arg78dup (3). El SBS y el SAM se sobrelapan en la mayoría de sus manifestaciones clínicas pero la hipertriosis es la más distintiva del SBS. Tanto la expresión de la enfermedad como el que compartan sitio caliente en *TWIST2* hace pensar que se trata de un espectro de enfermedad (2). Aunque se encontró una mutación previamente reportada, este trabajo demuestra la importancia de realizar estudios moleculares en pacientes con enfermedades raras para así ampliar en espectro mutacional de los genes relacionados especialmente en nuestra población. Se le dio asesoramiento genético a los padres como caso esporádico en la familia y se les informó que tiene herencia autosómica dominante.

### Bibliografía.

- (1) Barber N, Say B, Bell RF, Mervielle OC. 1982. *Syndr Ident* 8;6-9.
- (2) De Maria B, Mazzanti L, Roche N, Hennekam RC. 2016. *Am J Med Genet* 9999A: 1-13.
- (3) Marchegiani S, Davis T, Tessadori F, van Haften G, Brancati F, Hoischen A. 2015. *Am J Hum Genet* 97:99-110.

## DETERMINACIÓN DE EXPANSIÓN DE REPETIDOS (CAG)<sub>n</sub> EN EL GEN *ATXN2* Y DETECCIÓN DE MUTACIONES EN EL GEN *SOD1* EN PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA DEL NOROCCIDENTE DE MÉXICO.

Cervantes-Aragón Iván<sup>1</sup>, Sánchez-Corona José<sup>2</sup>, Castañeda-Cisneros Gema<sup>1</sup>, Gutiérrez-Rubio Susan<sup>1</sup>, Zúñiga Ramírez Carlos<sup>4</sup>, Magaña Torres María Teresa<sup>3</sup>, García-Cruz Diana<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Doctorado de Genética Humana, Instituto de Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara.

<sup>2</sup> Divisiones de Medicina Molecular y de <sup>3</sup> Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO, IMSS

<sup>4</sup> Servicio de Neurología, Hospital Civil de Guadalajara, “Fray Antonio Alcalde”, Jalisco.

Email primer autor: icervar@hotmail.com

Email de investigador principal: dianagarcr@hotmail.com

Palabras clave: *Esclerosis Lateral Amiotrófica*, *SOD1*, *ATXN2*.

**Introducción** La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, que conduce a la muerte a quien la padece. Actualmente es considerada una enfermedad multifactorial, existiendo por lo menos 20 genes identificados como causales de ELA y adicionalmente otros 90 genes implicados en la enfermedad. Dentro de los genes identificados como causales de ELA se encuentran los genes *SOD1* y *ATXN2* que ocasionan los tipos 1 y 13 (ELA 1 y ELA13).

El objetivo de este trabajo es conocer la proporción de pacientes con ELA que presentan ELA1 y ELA 13 en el noroccidente de México.

**Material** Se incluyeron para estudio 22 muestras de ADN procedentes de pacientes con un cuadro clínico compatible con ELA probable y definitiva según los criterios “El escorial”

**Métodos** El estudio molecular se realizó utilizando un par de iniciadores previamente descritos (1) para *ATXN2* y 5 pares de iniciadores diseñados por el equipo de trabajo para los cinco exones del gen *SOD1*, sometiéndose las muestras a PCR punto final y posterior corrimiento del producto amplificado en geles de poliacrilamida 29:1 al 6% a 180 v por 4 horas y media con posterior tinción con nitrato de plata. Para el estudio molecular del gen *SOD1* se realizó PCR punto final y posteriormente se sometió a purificación y secuenciación mediante el método de columnas con kit de secuenciación “*BigDye™ Terminator v 3.0 cycle sequencing ready reaction*” de applied Biosystem.

**Resultados** De los 22 pacientes afectados por ELA, se encontraron 2 portadores de una expansión de repetidos (CAG)<sub>n</sub>, y uno portador de la mutación Ala4Val en el gen *SOD1* lo cual los identifica como afectados por ELA13 y ELA1 respectivamente.

**Conclusiones** Se encontraron los primeros casos con diagnóstico molecular de ELA1 y ELA13 en el noroccidente de México. La prevalencia de ELA1 al parecer es similar a otras partes del mundo, mientras que ELA13 en el noroccidente de México podría ser superior, ya que este tipo de ELA se ha observado de manera infrecuente en reportes realizados previamente.

### Bibliografía

- 1 Highley, J.R., Lorence Pons A, Cooper-Knock J, Wharton S. B., Ince P.G., et al., Motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis associated with intermediate-length CAG repeat expansions in Ataxin-2 does not have 1C2-positive polyglutamine inclusions. 2015. *Neuropathol Appl Neurobiol.*;42(4):377-389.
2. Yu Z, Zhu Y, Chen-Plotkin A, Clay-Falcone D, McCluskey L, Elman L et al. PolyQ Repeat Expansions in *ATXN2* Associated with ALS Are CAA Interrupted Repeats. 2011. *PLoS ONE.*;6(3):e17951.
3. Wang M, Gomes J, Cashman N, Little J, Krewski D. Intermediate CAG Repeat Expansion in the *ATXN2* Gene Is a Unique Genetic Risk Factor for ALS—A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. 2014. *PLoS ONE.*;9(8):e105534.
- 4 Rosen, D. R., Siddique, T., Patterson, D., Figlewicz, D. A., Sapp, P., et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. 1993. *Nature* 362: 59-62,

## FAMILIA MEXICANA CON OSTEOPETROSIS AUTOSÓMICA RECESIVA 1 ASOCIADA A MUTACIÓN NO REPORTADA EN EL GEN *TCIRG1*

Viridiana Arevalo Fragoso<sup>1</sup>, Yuritz Santillan Hernández<sup>1</sup>, Luz Victoria Flores Villegas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica, <sup>2</sup>Servicio de Hematología Pediátrica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

Correo electrónico: viry\_dianna@hotmail.com

Palabras clave: osteopetrosis, recesiva, *TCIRG1*.

**Introducción.** La osteopetrosis es una enfermedad esquelética caracterizada por aumento de la densidad ósea en las radiografías. La incidencia de la osteopetrosis autosómica recesiva 1 es de 1 en 250 000 nacidos. Suele tener un curso más grave a comparación de las formas autosómico dominantes y ligadas al cromosoma X. Es causada principalmente por mutaciones en el gen *TCIRG1*, cuya proteína participa en la resorción ósea. Las manifestaciones clínicas aparecen en los primeros meses de vida e incluyen fracturas, osteomielitis, talla baja, neuropatías compresivas, hipocalcemia con convulsiones tetánicas, pancitopenia, así como dismorfias faciales. Los pacientes no sometidos a trasplante de médula ósea fallecen en la primera década de la vida por complicaciones asociadas a supresión de dicho tejido.

**Objetivo.** Correlación genotipo – fenotipo de una familia con osteopetrosis infantil maligna diagnosticada por secuenciación.

**Material y métodos.** Se realizó historia clínica, árbol genealógico, exploración física, estudios de laboratorio, gabinete, histopatológicos y de secuenciación automatizada del gen *TCIRG1*.

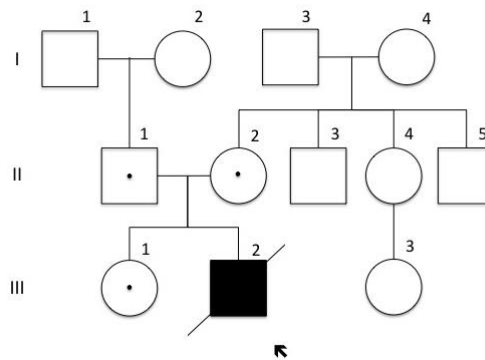
**Resultados.** Paciente III-2, masculino de 7 meses de edad con exotropía, amaurosis de ojo derecho por atrofia de nervio óptico, talla baja, síndrome anémico y hepatoesplenomegalia. Exploración física: macrocefalia, frente prominente, telecantho, exotropía derecha, nistagmo bilateral, puente nasal deprimido, retrognatía, dientes de coloración grisácea. Hepatoesplenomegalia. Serie ósea con engrosamiento de huesos del cráneo, cuerpos vertebrales en forma de sándwich, pérdida de la diferenciación corticomedular a nivel de metafisis de huesos largos e imagen de pelvis sugestiva de osteomielitis. Biometría hemática con anemia normocítica hipocrómica, neutropenia y trombocitopenia. El aspirado de médula ósea y biopsia de hueso reporta mielodisplasia y probable osteopetrosis.

A los 8/12 de edad el paciente presenta hematoma subdural agudo espontáneo en región frontal izquierda, con drenaje quirúrgico. Desarrolla pancitopenia severa y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

evolucionando a choque séptico secundaria a neuroinfección por *Klebsiella oxytoca* y muerte.

Posteriormente se reciben resultados de estudio del gen *TCIRG1* con reporte de mutación p.Q116\* en estado homocigoto en el paciente III-2 y heterocigoto en los familiares II-1, II-2 y III-1.

Fig. 1. Árbol genealógico



**Conclusiones.** La osteopetrosis autosómica recesiva 1 en estado homocigoto tiene un curso clínico maligno. El gen involucrado en esta enfermedad corresponde al más frecuente. La mutación encontrada no ha sido reportada, la cual genera un codón de alto prematuro. El difícil acceso al diagnóstico molecular en nuestro país y la baja frecuencia de este tipo de osteopetrosis retrasa e imposibilita un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno, este último mediante trasplante de médula ósea en las formas más severas.

**Agradecimientos.** Dr. P. Venzoni, responsable del laboratorio de Biotecnología Médica del Instituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico.

### Bibliografía.

1. Anderson SL, et. al. 2015. Clin Genet. 88: 74-79.
2. Sobacchi, C. et al. 2014. Nat. Rev. Endocrinol. 10: 1-15.
3. Kalenahalli, et. al. 2013. Indian J Hum Genet. 19(1): 90-92.
4. Zornitza Stark, Ravi Savariravan. 2009. Orphanet Journal of Rare Disease. 4:5 1-12.
5. A. Del Fattore, et. al. 2008. Bone 42: 19-29.

## LA FOSFATASA WIP1 ES UN REGULADOR DE LA SUPERVIVENCIA EN CÉLULAS AF CON DAÑO EN EL DNA NO REPARADO.

Ulises Juárez<sup>1,2</sup>, Alfredo Rodríguez<sup>1,2</sup>, Jesús Naveja<sup>1,3</sup>, Leda Torres<sup>1</sup>, Luis Mendoza<sup>4</sup> y Sara Frías<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría. <sup>2</sup>Posgrado en Ciencias Biomédicas.

<sup>3</sup>PECEM, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. <sup>4</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas. ehatlujf@gmail.com, sarafrias@biomedicas.unam.mx

Palabras clave: anemia de fanconi, apoptosis, vía FA/BRCA

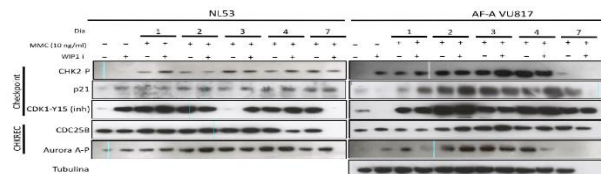
**Introducción.** Cuando una célula recibe daño en su DNA responde bloqueando el ciclo celular para repararlo. Una vez que la reparación del DNA se ha finalizado, el bloqueo se libera mediante un proceso llamado *checkpoint recovery* (CHKREC). Si el daño no puede ser reparado, la célula activa la apoptosis, sin embargo, algunas células escapan de la apoptosis y se dividen con daño no reparado. El proceso de decisión entre apoptosis y supervivencia en presencia de DNA con daño no reparado, es crítico en ciertas enfermedades hereditarias con predisposición a cáncer, como la anemia de Fanconi (AF), un síndrome con defectos en la reparación del DNA debido a mutaciones en los genes de la vía FA/BRCA<sup>1</sup>. Nuestro grupo desarrolló un modelo predictivo computacional Booleano (MB)<sup>2</sup> que generó la hipótesis de que la fosfatasa WIP1, un componente del CHKREC, es un mediador potencial de la supervivencia de células con DNA dañado. WIP1 es un blanco transcripcional de p53; se sabe que las células AF sobre-activan a la proteína p53 y se considera que esta sobre-activación es la responsable de su apoptosis incrementada, nuestro MB consideró la proteína p53 y la incluyó en tres nodos, el nodo p53, el nodo p53a (p53S15 y p53S20 o p53 arreser) que se encarga de activar genes de arresto y finalmente el nodo p53k (p53S46 o p53 killer) que se encarga de activar genes pro-apoptosis.

**Objetivo(s):** Validar experimentalmente una de las predicciones del MB. para estudiar el proceso de decisión celular entre supervivencia y apoptosis en respuesta a daño al DNA en células normales y células AF.

**Material y Métodos.** La proteína WIP1 fue bloqueada experimentalmente con el inhibidor químico CCT007093, en células AF y normales expuestas mitomicina C (MMC) como agente inductor de daño en el DNA. En estas células se evaluó la respuesta al inhibidor de WIP1, mediante el análisis de las modificaciones postranscripcionales de p53 y de la expresión de sus blancos, mediante microarreglos de PCR.

### Resultados.

Evaluamos experimentalmente la contribución de p53 en el proceso de arresto y apoptosis en las células AF después de la inhibición de WIP1. Observamos que las modificaciones postraduccionales de p53 que se han asociado de manera clásica con el arresto del ciclo celular (p53S15 y p53S20) y con la apoptosis en respuesta al daño (p53S46) aumentan en las células AF vs Normales.



**Figura 1. Análisis de activación de las proteínas que median el arresto del ciclo celular y la división celular.**

La segunda aproximación consistió en evaluar los cambios en la expresión de los genes blanco de p53, estos genes incluyen blancos pro-arresto y blancos pro-apoptosis. En la Figura 1 se ve que el inhibidor de WIP1 incrementan en AF las proteínas mediadoras del arresto del ciclo celular CHK2 fosforilado y p21; aumenta la cantidad de CDK1 fosforilado en la posición Y15 (CDK1-Y15) que evita la activación del complejo promotor de la mitosis, por lo que no es posible progresar a mitosis. Esto indica que el bloqueo en la progresión del ciclo celular se ha establecido ante la inhibición de la proteína WIP1.

**Conclusiones.** Hemos generado un MB eficiente que es capaz de predecir mediadores de la toma de decisión de supervivencia/muerte en respuesta a DNA dañado. En la validación experimental de nuestro modelo encontramos que efectivamente la fosfatasa WIP1 es crítica para que las células AF se dividan con daño no reparado, lo cual es relevante no solo para la AF sino también para el estudio de las células cancerosas con alteración en la vía FA/BRCA (mama, ovario entre otros), capaces de dividirse sin haber reparado el daño en su DNA.

**Financiamiento.** Proyecto financiado con Fondos Federales 040-14 y SEP-CONACYT: 243102

### Bibliografía.

1. Ceccaldi R, Sarangi P, D'Andrea AD. The Fanconi anaemia pathway: new players and new functions. 2016; 17(6):337-49.
2. Rodríguez A., Sosa D., Torres L., Molina B, Frías S, Mendoza L. (2012). A Boolean network model of the FA/BRCA pathway. Bioinformatics 28: 858-866.

## ANÁLISIS MOLECULAR DEL GEN *PAX6* EN PACIENTES MEXICANOS CON ANIRIDIA

Sofía Pérez Solórzano<sup>1</sup>, Oscar Chacón Camacho<sup>1</sup>, Gerardo Ledesma Gil<sup>1</sup>, Diego Zamora de la Cruz<sup>1</sup>, Juan Carlos Zenteno Ruíz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Oftalmología Conde De Valenciana 2. Facultad de Medicina UNAM, Ciudad de México  
[sofia.perez.solorzano@gmail.com](mailto:sofia.perez.solorzano@gmail.com) // [jczenteno@institutodeoftalmologia.org](mailto:jczenteno@institutodeoftalmologia.org)

*Palabras clave: PAX6, aniridia, queratopatía*

**Introducción.** La aniridia (OMIM #106210) es un desorden genético panocular autosómico dominante que se caracteriza por ausencia parcial o completa del iris, hipoplasia foveal y nistagmus asociados a una disminución importante de la agudeza visual. Sus principales complicaciones son glaucoma, catarata y queratopatía. (1) La aniridia puede presentarse de manera aislada o asociada a algún síndrome, principalmente al síndrome de WAGR. Entre 43-88% de los casos de aniridia se deben a mutaciones heterocigotas en el gen *PAX6* (OMIM \*607108) localizado en 11p13 (2). *PAX6* está constituido por 14 exones y codifica un factor de transcripción altamente conservado. Son pocos los estudios realizados en población mexicana sobre aniridia y *PAX6*.

El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia mutacional de *PAX6* en pacientes con diagnóstico de aniridia bilateral aislada en el Instituto de Oftalmología “Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”.

**Material y Métodos.** Se estudiaron 20 casos índice con diagnóstico clínico de aniridia bilateral aislada. En los casos familiares se realizó secuenciación de los miembros afectados. Se realizó revisión oftalmológica completa en cada caso por médico especialista. Se tomó muestra de sangre periférica, se extrajo DNA genómico de leucocitos y se amplificaron por PCR todos los exones codificantes y regiones limítrofes exón-intrón del gen *PAX6*. Los amplicones fueron purificados y secuenciados con el método BigDye Terminator (Applied Biosystems, Foster City, CA). Posteriormente, las secuencias de cada paciente se compararon con las del gen *PAX6* silvestre anotadas en la base de datos ENSEMBL.

**Resultados.** De los 20 pacientes estudiados, 25% fueron masculinos y 75% femeninos, con un rango de edad entre

3-51 años. Un 70% fueron casos esporádicos y 30% familiares. Las características oftalmológicas asociadas más prevalentes fueron nistagmo y queratopatía en un 86% cada una, catarata en 66%, hipoplasia foveal en 40% y glaucoma en un 26%.

La frecuencia mutacional fue de 65%, identificándose 13 mutaciones en total, de las cuales 6 son mutaciones nuevas y 7 son mutaciones reportadas previamente. Los exones 7 y 12 fueron los sitios donde se encontraron más variantes patogénicas, representando cada uno de ellos 23% de los cambios. El tipo de mutación más frecuente encontrada en este trabajo fue la Mutación sin sentido en 46%, seguida por un cambio en el marco de lectura en 38% y finalmente en el sitio de splicing en 15%.

**Conclusiones.** Este estudio identificó 6 mutaciones no reportadas previamente, lo que extiende el número de variantes de *PAX6* relacionadas con aniridia. La mayoría de las variantes fueron sin sentido o de proteína trunca, lo que apoya el efecto de haploinsuficiencia de *PAX6* en aniridia. Se demostró expresividad variable y penetrancia completa en la muestra estudiada. La frecuencia mutacional identificada en este estudio fue del 65%, lo que concuerda con el rango de frecuencia mutacional encontrada en otros trabajos a nivel mundial similares al nuestro, el cual oscila entre 43-88% (3, 4).

### Bibliografía.

1. Hingorani M, Moore A. 2012. *Eur J Hum Genet* 20(10): 1011-1017.
2. Dubey SK, Mahalaxmi N, Vijayalakshmi P, Sundaresan P. 2015. *Mol Vis* 21:88-97.
3. Zhang X, Wang P, Li S, Xiao X, Guo X. Et al. 2011. *Mol Vis* 17:2139-47.
4. Park SH, Kim MS, Chae H, Kim Y, Kim M. 2012. *Mol Vis* 18:488-94.

## DISTROFIA MUSCULAR OCULOFARÍNGEA EN UNA FAMILIA MEXICANA

Paola Mariana Ramírez Hernández<sup>1</sup>, Yuritzi Santillán Hernández<sup>1</sup>, Agustín Esteban Rodas Serrano<sup>1</sup>, Óscar Francisco Chacón Camacho<sup>2</sup>, Marisa Cruz Aguilar<sup>2</sup>, Vanesa Ruíz Villegas<sup>2</sup>, Mirena Astiazarán Osornio<sup>2</sup>, Ivonne Natalia Flores Estrada<sup>2</sup>, Bertha Irene Fuerte Flores<sup>2</sup>, Juan Carlos Zenteno Ruíz<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

<sup>2</sup>Servicio de Oftalmogenética del Instituto de Asistencia Privada Conde de Valenciana.

E-mail: [marianahe0@hotmail.com](mailto:marianahe0@hotmail.com), [iczenteno@institutodeoftalmologia.org](mailto:iczenteno@institutodeoftalmologia.org)

**Palabras clave:** *Distrofia muscular oculofaríngea (DMOF), ptosis palpebral (PP), proteína nuclear 1 de unión a poli(A) (PNIUA).*

**Introducción.** La Distrofia Muscular Oculofaríngea (DMOF) es una enfermedad miopática progresiva que afecta a 1:10,000-100,000 individuos, siendo más frecuente en poblaciones francocanadienses. Inicia entre la quinta y sexta décadas de la vida y posee un patrón de herencia autosómico dominante. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son ptosis palpebral (PP) progresiva, disfagia, disnea, debilidad de los músculos de la masticación y debilidad en extremidades de predominio inferior.

Su base etiopatogénica reside en una expansión estable y limitada de trectos de polialanina correspondientes con 7-13 tripletes GCG en el gen *PABPNI* codificante para la PNIUA localizado en 14q11.2, cuya función consiste la polimerización eficiente en la cola de poli(A) de los RNAm. Infortunadamente no existe en la actualidad tratamiento para este padecimiento.

Objetivo. Descripción de una familia mexicana con DMFO y diagnóstico molecular en el propósito.

**Material y métodos.** Historia clínica, genealogía, biopsia de músculo orbicular y elevador del párpado y secuenciación del gen *PABPNI*.

### Resultados.

Paciente propósito (IV2) femenino de 56 años de edad que inicia hace 10 años con PP progresiva quien posteriormente presenta parálisis facial periférica. Sometida a blefaroplastia bilateral en dos ocasiones, recibiendo diagnóstico de miastenia gravis y tratamiento con piridostigmina y corticoesteroides por nueve años sin mejoría, por lo que en 2015 se toma biopsia de músculo orbicular y elevador del párpado con reporte de fibras en variación de tamaño con pérdida parcial y total de estriaciones transversas más condensaciones eosinofílicas y otras con degeneración vacuolar. Hallazgos compatibles con patrón de distrofia muscular.

El árbol genealógico describe los siguientes miembros afectados con los siguientes síntomas relacionados al padecimiento.

II2, II3: PP y debilidad en miembros pélvicos.

III2: PP y disfagia.

III3: PP, debilidad en miembros pélvicos, disfagia, disnea e hipoacusia.

III4: PP, debilidad en miembros pélvicos y disfagia.

III5: PP, debilidad en miembros pélvicos, disfagia e hipoacusia.

III8: PP y debilidad en miembros pélvicos.

**IV2:** ptosis palpebral, exotropía de ojo izquierdo, debilidad proximal en las cuatro extremidades, disfagia, disnea, hipoacusia neurosensorial.

IV4: PP, disfagia, disnea.

IV6: PP y debilidad en miembros pélvicos.

III6, III9, IV7, IV8, IV12, V3, V7, V8, V9: PP.

Se realiza secuenciación del gen *PABPNI* en el propósito obteniendo resultado con expansión de 11 tripletes GCG.

**Conclusiones.** Por cuadro clínico y árbol genealógico con patrón de herencia autosómico dominante se consideró en el propósito y en esta familia como primera posibilidad diagnóstica a la DMOF, corroborando el mismo por estudios de biología molecular. Pendiente estudio molecular en resto de la familia.

### Bibliografía.

- Díaz A. 2016. Acta Neurológica Colombiana. 32(1):67-71.
- Díaz A, et al. 2009. Rev Chilena de Cirugía. 61(4):360-365.
- Munitiz V, et al. 2004. Cir Esp 76(6):400-403.
- Pérez E, Zavala M, Abdo J. 2009. Rev Médica del HGM. 72(3):155-159.



## SECUENCIACIÓN DEL GEN *CLCN1* EN PACIENTES CON MIOTONÍA CONGÉNITA

Ivonne Natalia Flores Estrada <sup>1</sup>, Mirelle Kramis Holland <sup>1</sup>, Norma Celia González Huerta <sup>1</sup>,  
Marisa Cruz Aguilar<sup>2</sup>, Juan Carlos Zenteno Ruiz<sup>2</sup>, Antonio Miranda Duarte <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Rehabilitación, <sup>2</sup> Instituto de Oftalmología Conde de la Valenciana  
[dra.flores.genetica@gmail.com](mailto:dra.flores.genetica@gmail.com)

*Palabras clave: Miotonia congénita, CLCN1, secuenciación.*

**Introducción:** La miotonía congénita (MC) es causada por mutaciones en el gen *CLCN1* que codifica para un canal de cloro del músculo esquelético. El gen se localiza en 7q32 y tiene 23 exones. Las mutaciones causan dos tipos de MC, la enfermedad de Thompsen y la de Becker, que son heredadas de manera autosómica dominante y recesiva, respectivamente. La MC es una entidad rara, con una prevalencia de 1/100,000, se caracteriza por dificultad en la relajación muscular posterior a una contracción, lo cual resulta en rigidez muscular además de miotonía eléctrica. La MC es una enfermedad poco diagnosticada y no se ha caracterizado molecularmente en nuestra población. El objetivo del estudio fue la caracterización molecular de *CLCN1* en pacientes con MC.

**Materiales.** Se incluyeron 7 pacientes con miotonía clínica y/o registro de miotonía eléctrica por electromiografía. Se realizó secuenciación directa del gen *CLCN1*. En dos pacientes se estudió a los padres.

**Métodos.** Se llevó a cabo evaluación neuromuscular y búsqueda intencionada de fenómeno miotónico y miotonía de percusión, además de valoración electromiográfica. Test molecular. Se tomó muestra de sangre periférica, se extrajo DNA genómico de leucocitos y se amplificaron por PCR los 23 exones del gen *CLCN1*. Los productos fueron purificados y secuenciados con el método BigDye Terminator (Applied Biosystems, FosterCity, CA). Se analizaron las secuencias de los pacientes con las del gen silvestre en la base de datos ENSEMBL. Las variantes encontradas se compararon con la base de datos The Human Gene Mutation Database, ExAC Browser (Beta) y se utilizó análisis *in silico* (PolyPhen-2, SIFT, Mutation Taster) para variantes no reportadas.

**Resultados.** Se encontraron 5 variantes reportadas como patogénicas (p.R421fs\*9, p.R496S, p.E548K, p.G416E, p.R317Q), y tres

variantes no reportadas (p.S312R, p.F316L y p.E417D) que de acuerdo al análisis *in silico* en PolyPhen-2 y Mutation Taster se reportan como probablemente dañinas. El paciente 1 presentó tres variantes, dos de las cuales no se encontraron registradas en las bases de datos (p.F316L y p.S312R); la tercera variante se encuentra reportada como patogénica (p.R317Q), en pacientes con miotonía congénita autosómica dominante y recesiva. Los pacientes 2 y 3 fueron heterocigotos para mutaciones reportadas como recesivas.

Tabla 1. *Variantes reportadas previamente.*

Variantes	Herencia
p.R421fs*9	Autosómica recesiva
p.R496S	Autosómica recesiva
p.E548K	Autosómica recesiva
p.G416E	Autosómica recesiva
p.R317Q	Autosómica dominante/recesiva

**Conclusiones.** En la población estudiada se encontró una mayor frecuencia de variantes con herencia autosómica recesiva. A pesar de que se considera que la MC con herencia autosómica recesiva tiene síntomas más severos, no se encontraron diferencias clínicas significativas. Respecto a las variantes no reportadas además de ser necesario ampliar el estudio en los padres, se requieren otros estudios para clasificarlas definitivamente.

**Agradecimientos.** Agradecemos el apoyo por parte del equipo del laboratorio de genética del Instituto de Oftalmología Conde de la Valenciana, gracias por todas las facilidades.

### Bibliografía.

- Portaro S. et al. 2015. Neuromol Med. 17:285–296.  
Mazón M. et al. 2012. Neuromuscul Disord. 22:231-243.  
Modoni A. et al. 2011. Clin Neurophysiol. 28: 39–44.



## OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA LETAL CON HIDRANENCEFALIA POR MUTACIÓN HOMOCIGOTA NO REPORTADA EN *SERPINH1*

Jaime López Valdez<sup>1</sup>, Charlotte Marshall<sup>2</sup>, Laura Crookes<sup>3</sup>, Rebecca C Pollitt<sup>3</sup>, Meena Balasubramanian<sup>4,5</sup>

<sup>1</sup>Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes. <sup>2</sup>Medical School, University of Sheffield.

<sup>3</sup>Sheffield Diagnostic Genetics Service, <sup>4</sup>Sheffield Clinical Genetics Service y <sup>5</sup>Highly Specialised Severe, Complex & Atypical OI Service, Sheffield Children's NHS Foundation Trust, UK.

[jasad16@yahoo.com.mx](mailto:jasad16@yahoo.com.mx)

*Osteogénesis imperfecta letal, SERPINH1.*

### Introducción

La osteogénesis imperfecta (OI) es una enfermedad hereditaria caracterizada por densidad ósea disminuida y predisposición a fracturas. 90% de los casos se debe a mutaciones dominantes en los genes *COL1A1* Y *COL1A2*, pero recientemente se han descrito varios genes recesivos asociados a esta enfermedad. El gen *SERPINH1* (OMIM 600943) localizado en 11q13.5 codifica para la proteína de choque térmico 47 (HSP47), una chaperona colágeno específica que se une a la triple hélice de procolágeno para la estabilización de la colágena en el retículo endoplásmico (1). Las mutaciones reportadas se asocian a OI moderadamente severa, síndrome de Bruck (2) y predisposición a ruptura de membranas (3).

Objetivo: se reporta una variante homocigota no reportada en el gen *SERPINH1* en un paciente mexicano con una forma severa letal de OI con hidranencefalia.

### Material y Métodos. Reporte de caso.

Masculino producto de G1, padres adolescentes, sanos, sin consanguinidad ni endogamia, ultrasonido fetal a las 22 semanas reportó ascitis, derrame pleural, huesos largos cortos, ventroculomegalia cerebral y en el tercer trimestre la ascitis y el derrame pleural se resolvieron. Cariotipo en amniocitos 46,XY [30]. Se obtiene por cesárea de 36 semanas, peso 1.6 kg (p<3), talla 35 cm (p<3), PC 32 cm (p50), APGAR 5/7, con apoyo desde el nacimiento con ventilación fase III. Exploración física con hipotonía generalizada, piel marmórea, macrocefalia relativa, cráneo blando, con fontanelas amplias, abombadas y a tensión, facies triangular, frontal prominente, hipoplasia medio facial, ojos hundidos, signo del sol naciente, escleras negras, tórax estrecho y en campana, hipoventilación pulmonar, criptorquidia derecha, extremidades asimétricas, cortas y encurvadas, pliegues palmares hipoplásicos. Calcio, fósforo y fosfatasa alcalina séricas normales. Fallece a los 8 días por hemorragia pulmonar. Los padres no aceptan estudio de autopsia.

Se extrajo ADN genómico del paciente a partir de fibroblastos de biopsia de piel por métodos convencionales y se realizó secuenciación de próxima generación en una plataforma Illumina HiSeq con un panel para genes asociados con OI. A partir de ADN de los padres se realizó secuenciación Sanger.

### Resultados.

Radiografías se aprecia tórax estrecho, múltiples fracturas costales, mínima mineralización del cráneo, platispondilia y compresión, osteopenia y huesos largos deformados, consistente con OI tipo II (fig. 1A). USG cerebral reportó hidranencefalia (fig. 1B). Análisis genético reveló una mutación homocigota c.338\_357delins22 en el exón 2 del gen *SERPINH1*. Los padres fueron heterocigotos para la misma.

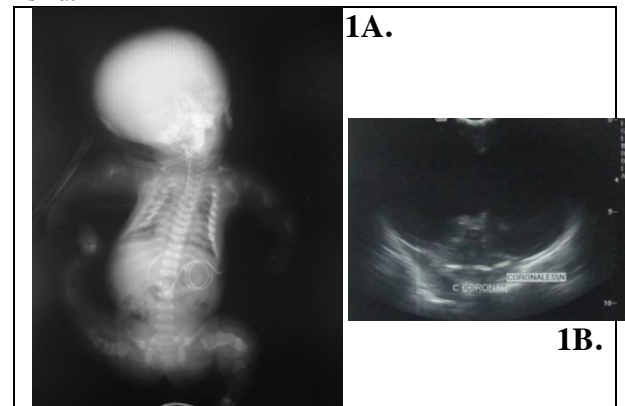


Figura 1. A. Radiografía AP de cuerpo completo con fracturas en diferente fase de consolidación en costillas y huesos largos incurvados con densidad ósea disminuida y cortical ausente. B Ultrasonido cerebral con escaso tejido posterior.

### Conclusiones

Se reporta un paciente mexicano con una mutación homocigota c.338\_357delins22 no reportada en el gen *SERPINH1* asociada a un fenotipo letal severo de OI con hidranencefalia. Lo anterior demuestra que HSP47 es vital para la adecuada producción de colágeno, además expande la heterogeneidad genética y clínica de la OI.

### Agradecimientos.

A los tutores del paciente por otorgar su consentimiento para la elaboración de este trabajo.

### Bibliografía

1. Widmer, C., J. M. Gebauer, E. Brunstein, S. Rosenbaum, F. Zaucke, et al. 2012. Proc Natl Acad Sci U S A, 109:13243-7.
2. Duran, I., L. Nevarez, A. Sarukhanov, S. Wu, K. Lee, et al. 2015. Hum Mol Genet, 24:1918-28.
3. Wang, H., Parry, S., Macones, G., Sammel, M. D., Kuivaniemi, H., Tromp, et al. 2006. Proc. Nat. Acad. Sci. 103:13463-67.

## IDENTIFICACIÓN DE UNA NUEVA MUTACIÓN EN EL ORF15 DE *RPGR* EN UNA FAMILIA CON RETINOSIS PIGMENTARIA LIGADA AL X

Vanessa Villegas-Ruiz<sup>1</sup>, Aline Astorga-Carballo<sup>2</sup>, Rodrigo Matsui-Serrano<sup>2</sup>, Juan Carlos Zenteno<sup>1</sup>

1. Departamento de Genética, Unidad de Investigación, Instituto de Oftalmología “Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”, Ciudad de México, México.
2. Departamento de Retina, Instituto de Oftalmología “Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana IAP”

Palabras claves: *Retinosis Pigmentaria ligada al X*, *RPGR*, *mutación*

**Introducción.** La Retinosis Pigmentaria (RP) es una distrofia retiniana que causa degeneración progresiva de las células fotorreceptoras de la retina, conduciendo a una pérdida progresiva de la visión. Esta enfermedad es clínica y genéticamente heterogénea, cuya herencia es determinada por la historia familiar, presentándose desde autosómica dominante, recesiva o ligada al X. En esta última, los varones pueden presentar fenotipos severos comparados con las mujeres de la familia, por lo que es importante el asesoramiento genético. Hasta el momento, uno de los genes con un amplio espectro de mutaciones asociadas a la RP ligada al X es el gen *RPGR*. Por lo que la identificación de mutaciones en *RPGR* es importante para un completo análisis genético-molecular. El objetivo del trabajo fue la identificación de variantes genéticas en *RPGR* de un paciente afectado con RP y su madre.

**Materiales.** El estudio incluyó un paciente masculino de 20 años de edad, diagnosticado con RP ligada al X por el Departamento de Retina del Instituto de Oftalmología. Se utilizaron los instrumentos necesarios para la examinación oftalmológica y para la determinación de la función visual. Para el análisis molecular, se obtuvo sangre periférica del paciente afectado y de su madre. El análisis de la secuencia nucleotídica fue realizada en un Secuenciador 3130 Genetic Analyzer.

**Métodos.** La revisión oftalmológica incluyó la examinación fundoscópica, prueba de campo visual y medidas de adaptación a la luz. Además se elaboró el árbol genealógico por el Departamento de Genética del mismo instituto. Finalmente, para el análisis molecular, se purificó el DNA genómico de sangre periférica, se realizó la secuenciación

completa del gen *RPGR* y se analizó con la base de datos ENSEMBL (<http://www.ensembl.org/index.html>).

**Resultados.** Los hallazgos oftalmológicos del paciente afectado revelaron anomalías pigmentarias en la región media periférica, nos se detectó respuesta de conos y bastones y un adelgazamiento de la capa nuclear externa de la fovea. En el análisis molecular se identificó una nueva mutación en el ORF15 del gen *RPGR*, que genera un corrimiento en el marco de lectura y en consecuencia un codón de paro prematuro. Esta mutación p.Glu831fs1091 fue confirmada en estado heterocigota en la madre, siendo ésta portadora de la variante genética

**Conclusión.** Este estudio reveló una nueva mutación en el ORF 15 del gen *RPGR* asociada a la RP ligada al X. Este hallazgo es esencial para el entendimiento del mecanismo de la enfermedad, un adecuado asesoramiento a la familia y el inicio para una potencial estrategia para el tratamiento.

**Agradecimientos.** Este estudio fue apoyado con el Fondo Sectorial CONACyT proyecto 183084.

### **Bibliografía.**

- Bader I *et al.* 2003. Invest Ophthalmol Vis Sci. 44(4):1458-63.  
 Haddad MF, Khabour OF, Abuzaideh KA, Shihadeh W. 2016. Genet Mol Res. 15(2):1-8.  
 Naidhardt J *et al.* 2008. Mol Vis. 14:1081-1093.

## EVALUACIÓN DE DOS MÉTODOS DE INDUCCIÓN DE HIPOXIA EN UN MODELO *IN VITRO* DE CÁNCER DE COLON

<sup>1</sup>Geovana Calvo-Anguiano, <sup>1,2</sup> Alberto Camacho Morales, <sup>1,2</sup>Lizeth Fuentes Mera, <sup>3</sup>Roman Vidal-Tamayo, <sup>1</sup>Viviana Zomosa-Signoret, <sup>1</sup>Salvador Luis Said y Fernández, <sup>2</sup>Augusto Rojas-Martínez y <sup>2</sup>Rocío Ortiz-López.

Universidad Autónoma de Nuevo León: <sup>1</sup>Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, <sup>2</sup>Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud.

<sup>3</sup>Departamento de Ciencias Básicas de la Universidad de Monterrey

correo electrónico: [qfb.geca@gmail.com](mailto:qfb.geca@gmail.com)

palabras clave. *Hipoxia, genes, cáncer*

**Introducción.** La hipoxia (1%) ocurre cuando disminuye la tensión de oxígeno por debajo de los valores críticos.<sup>1</sup> El mecanismo por el cual las células responden a la reducción en los niveles de oxígeno es a través del factor inducible por hipoxia (HIF1 $\alpha$ )<sup>2</sup> el cual es el mecanismo celular de adaptación más ampliamente estudiado.<sup>3</sup>

*HIF-1 $\alpha$*  funciona como un regulador maestro de la respuesta homeostática celular y sistémica a la hipoxia mediante la activación de la transcripción de muchos genes, incluyendo los implicados en el metabolismo energético, la angiogénesis, apoptosis y otros genes cuyos productos proteicos aumentan el suministro de oxígeno o facilitar la adaptación metabólica a la hipoxia.<sup>4</sup>

**Material.** Se utilizó la línea celular CaCo-2 (ATCC: HTB-37), placas de 6 pozos (Corning), cámara de hipoxia (STEMCELL), Cloruro de Cobalto (Sigma) y el equipo light cycler 480 (Roche).

**Métodos.** Se sembraron 150,000 células por pozo, se utilizó el CoCl<sub>2</sub> a 100  $\mu$ M para inducir hipoxia en el cultivo celular, se utilizó una cámara de hipoxia con una mezcla de gases de 1% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub> y 94% N<sub>2</sub> se evaluaron diferentes tiempos (0, 3, 6, 24 y 48 hrs), y se midió los niveles de expresión de cada gen (*HIF 1 $\alpha$* , *EPO*, *Glut 1*, *VEGF* y *CA9*) mediante la técnica de qPCR el análisis se realizó utilizando el método de cuantificación relativa de 2<sup>- $\Delta\Delta$ Ct</sup>.

**Resultados.** La expresión de los genes evaluados (*HIF 1 $\alpha$* , *EPO*, *VEGF*, *Glut 1* y *CA9*) aumento en tiempos cortos para el ensayo con CoCl<sub>2</sub> y en tiempos largos para el ensayo en la cámara de hipoxia (Fig.1).

**Conclusión.** Se implementó un modelo in vitro de hipoxia, evaluándose mediante el incremento en la expresión de genes sensores de estrés; este modelo se utilizará para estudios posteriores en la evaluación de progresión de cáncer.

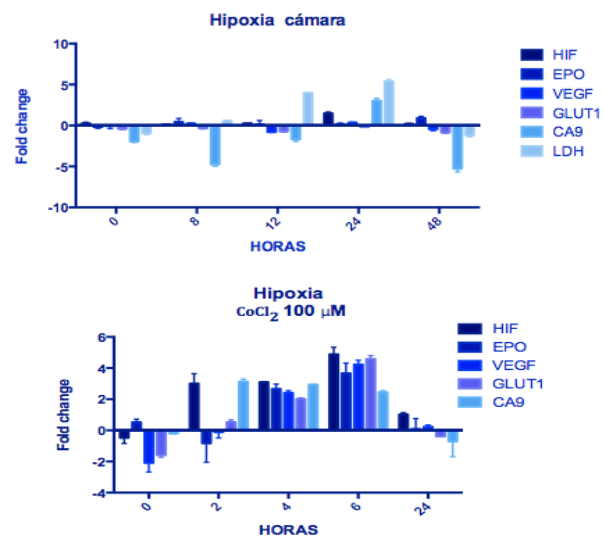


Fig. 1. Gráficas de expresión relativa de los genes evaluados.

**Agradecimientos.** A Conacyt por la beca otorgada. Este trabajo fue financiado en su totalidad por la Unidad de Genómica del Centro de Investigación y Desarrollo en ciencias de la Salud de la UANL y a Conacyt por la beca otorgada.

### Bibliografía.

- Harris AL. Hypoxia--a key regulatory factor in tumour growth. *Nat Rev Cancer* 2002; **2**(1): 38-47.
- Pouyssegur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature* 2006; **441**(7092): 437-43.
- Chiche J, Brahimi-Horn MC, Pouyssegur J. Tumour hypoxia induces a metabolic shift causing acidosis: a common feature in cancer. *J Cell Mol Med* 2010; **14**(4): 771-94.
- Masoud GN, Li W. HIF-1 $\alpha$  pathway: role, regulation and intervention for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* 2015; **5**(5): 378-89.

## SOBREEXPRESIÓN DE *WNT3* Y *HSD17B6* EN PACIENTES MASCULINOS CON ALOPECIA ANDROGENÉTICA

Lizeth Martínez-Jacobo M. Sc1, Claudia I. Ancer-Arellano MD 2, Rocío Ortiz-López D. Sc 3, Sandra K. Santuario-Facio D. Sc 3, Victor Treviño 4, Jesús Ancer-Rodríguez MD/D. Sc 3, Jorge Ocampo-Candiani MD 2, Augusto Rojas-Martínez MD/D. Sc 3.

1. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, Nuevo León (NL); 2. Servicio de Dermatología Hospital Universitario, UANL, Monterrey, NL; 3. Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, UANL, Monterrey, NL, 4. ITESM.

e-mail: [liz\\_qcb88@hotmail.com](mailto:liz_qcb88@hotmail.com)

Palabras clave: *alopecia androgenética, microarreglos, sobreexpresión*

**Introducción.** La AAG o calvicie de patrón masculino es la forma más común de pérdida de cabello en humanos afectando principalmente a hombres caucásicos a la edad de 70 años. Debido a los hallazgos de Hamilton en 1942 y su teoría androgénica los principales genes candidatos estudiados para AAG han sido las enzimas 5AR1/2 y el gen *AR*, y por consecuencia los ensayos de expresión en muestras de pacientes con AAG han sido gen-específicas y no siempre coincide la clínica con la expresión de dichos genes y los niveles hormonales en sangre de DHT. A la fecha, se conoce un estudio de expresión global en 5 pacientes con AAG. Por lo tanto, realizar ensayos para comparar la expresión global en biopsias tanto de zona de calvicie como de la zona occipital en un mayor número de muestra, puede llevarnos a la identificación de genes involucrados en la patofisiología de AAG, así como podría explicar mecanismos regulatorios de la misma.

**Material.** Biopsias de cuero cabelludo de 15 pacientes con AGA y 2 controles, kit RNeasy Fibrous Tissue-QIAGEN, Quant-iT™ RiboGreen® RNA Assay Kit, Gene ChipHuman Genome U133 plus 2.0, Affymetrix 2.00, GeneChip® 3' IVT PLUS Reagent Kit, Software: Paquete R.

**Métodos.** Con previa firma de consentimiento informado (Permiso Comité ética HU-UANL BI14-001), se tomaron biopsias de las regiones alopecica y normal de 15 pacientes con AAG y 2 sujetos control. Las muestras fueron almacenadas en RNA later. Después se realizó la extracción y cuantificación del RNA. A partir de 250 ng de RNA se realizó el procesamiento para microarreglos con la plataforma de Affymetrix. El análisis se realizó utilizando el paquete R (Altuna et al. 2012).

**Resultados.** Se identificaron 37 genes diferencialmente expresados ( $P = < 0.001$ ) (incluyendo chromosome open

reading frame and Zinc finger (ZNF) genes) en la región de calvicie vs región occipital de los pacientes con AAG. Entre los genes sobre-expresados en la región de calvicie se encuentran *WNT3* y *HSD17B6*. *WNT3* se expresa en los folículos piloso en desarrollo y maduros, y su sobreexpresión en piel de ratones transgénicos produce un fenotipo de pelo corto (Millar et al. 1999). La vía WNT/  $\beta$  Catenina es asociada a la miniaturización del folículo en AAG. Mientras que *HSD17B6* es un gen clave en el metabolismo androgénico, pues se encarga de convertir el androstenediol a DHT un andrógeno muy potente asociado con AAG. (Cela et al. 2003).

**Conclusión.** A la fecha la patofisiología de la AAG ha sido asociada con el metabolismo androgénico, procesos inflamatorios y de apoptosis. Con los resultados obtenidos se puede apoyar la importancia del metabolismo androgénico en la presentación clínica de la AAG. Este trabajo aporta la primera evidencia directa del efecto de *HSD17B6* en AAG.

**Agradecimientos.** A los pacientes participantes. LAMJ es apoyada por una beca CONACYT. Este trabajo fue financiado por la Unidad de Genómica del CIDICS-UANL.

### Bibliografía

- Altuna Akalin, Matthias Kormaksson, Sheng Li, Francine E. Garrett-Bakelman, Maria E. Figueroa, et al. (2012). *Genome Biology* 13:R87.
- Millar SE, Willert K, Salinas PC, Roelink H, Nusse R, Sussman DJ, Barsh GS. *Dev Biol.* 1999 Mar 1;207(1):133-49.
- Cela E, Robertson C, Rush K, Kousta E, White DM, Wilson H, Lyons G, Kingsley P, McCarthy MI, Franks S. *Eur J Endocrinol.* 2003 Nov;149(5):439-42.

## ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO rs1044498 DEL GEN *ENPP1* Y EL DESARROLLO DE ENFERMEDAD VASCULAR CEREBRAL

Luz M. Baltazar Rodríguez, Alan M. Álvarez Chávez, Miguel F. Covarrubias de la Mora, Claudia R. González Chávez, Celsa L. Castellanos Morfín, Mario Ramírez.  
Universidad de Colima: luzmbr@uocol.mx, alan\_alvarez@uocol.mx  
*Palabra clave: EVC, Polimorfismo.*

**Introducción.** En México, las EVC ocuparon el sexto lugar en 2010 con 32,306 defunciones con una tasa de 28.8% por cada cien mil habitantes).

En nuestro estudio, pensamos en la asociación de la calcificación vascular como factor predisponente a EVC, involucrando la mutación genética rs1044498 del Gen *ENPP1*.

Nuestro objetivo fue determinar la asociación entre el polimorfismo rs1044498 del Gen *ENPP1* y la aparición de EVC.

### Material y Métodos

Diseño de estudio: Casos y Controles

Se obtuvo una muestra de sangre de 181 pacientes derecho habientes del HGZ No.1 Colima.

Se realizó extracción de ADN de cada muestra y para la detección del polimorfismo rs1044498 del Gen *ENPP1* se sometieron a Touchdown PCR, llevando el producto amplificado a una digestión enzimática con la enzima *Bst*NI, la cual reconoce la secuencia CCWGG, considerándose como alelo silvestre.

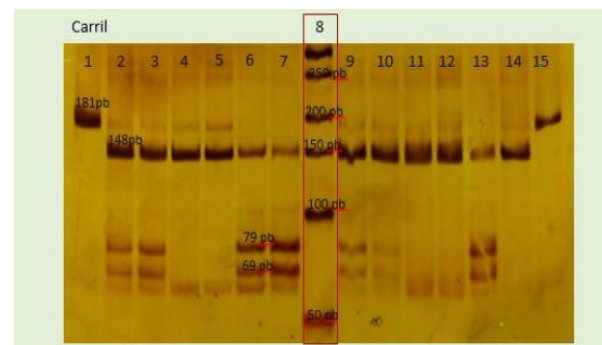
Se utilizó la Chi cuadrada para comparar las poblaciones, se calculó la razón de momios (OR) y los intervalos de confianza para el polimorfismo.

### Resultados

Se incluyeron un total de 181 muestras, los cuales 118 correspondieron pacientes con EVC (casos), y 63 a pacientes sanos (controles). Ambas poblaciones cumplen con el equilibrio de Hardy Weinberg. La frecuencia genotípica AC + CC, en controles y casos fue de 33.3 % y 24.58 % respectivamente, mostrándose mayor en controles, pero sin llegar a ser esta diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.21$ ) (OR 0.6513; I.C. 95% 0.33 – 1.27).

*Tabla 1. Frecuencias alélicas y genotípicas*

Frecuencia Genotípica.							
Genotipo	Controles		Casos		OR	I.C. 95%	p
	N	%	N	%			
AA	42	66.6	89	75.42	1		0.202
AC	21	33.3	27	22.88	0.607	0.30 – 1.19	
CC	0	0	02	1.69	0	0-0	
AA	42	66.6	89	75.42	1		
AC + CC	21	33.3	29	24.58	0.6513	0.33 – 1.27	0.211



*Fig. 1. Gel de poliacrilamida al 6%. Notese carril 1 y 15 producto de PCR, carril 2,3,6,7,9,10 y 13 heterocigoto AC, mientras que los carriles 4,5,11, 12 y 14 Homocigoto para el alelo silvestre AA, carril 8 marcador de peso molecular de 50 pb.*

### Conclusión.

En el presente estudio el polimorfismo K121Q (rs1044498) del gen *ENPP1*, no es un factor de riesgo para el desarrollo de EVC, en el estado de Colima.

### Bibliografía.

- Arola Luis, et al. Genética, Nutrición y Enfermedad (2008). Instituto TomásPascual Sanz y Consejo Superior de Investigaciones Científicas.
- Celis, J. E. et al. Factores de riesgo para enfermedad cerebrovascular (2010). Guía neurológica 8.
- Dirk M. Hermann, et al. Coronary Artery Calcification Is an Independent. Stroke Predictor in the General Population. 2013. Cross Mark.
- Luque José, H. Á. Biología Molecular e Ingeniería Genética. (2006). Madrid España.: ELSEVIER



## PREVALENCIA DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO Y VIRUS EPSTEIN-BARR EN CARCINOMA DE TIROIDES

Dominguez Arrevillaga Sergio <sup>1,2</sup>, López Roblero Alexander<sup>2</sup>, Serrano Guzmán Eleazar<sup>1,2</sup>, Canseco Ávila Luis Miguel<sup>1,2</sup>, Quezada Cruz Iliana C.<sup>1</sup> Gómez Cruz Omar<sup>2</sup>, Trujillo Vizuet Ma Guadalupe<sup>2</sup>, Sanchez González Roberto A<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>FCQ UNACH, <sup>2</sup>Hospital Regional de Alta Especialidad “Ciudad Salud”.

[doas67@yahoo.com.mx](mailto:doas67@yahoo.com.mx), [usdalexander@hotmail.com](mailto:usdalexander@hotmail.com)

*Palabras clave:* VPH, VEB, Carcinoma de tiroides

**Introducción.** El cáncer de tiroides se presenta como un nódulo frío. Son poco frecuentes en la niñez y su incidencia aumenta con la edad. Afecta con frecuencia a mujeres de 25-65 años de edad.

El VEB pertenece a la familia de los  $\gamma$  herpesvirus, es un virus con envoltura y contiene un núcleo ADN rodeado por una nucleocápside icosaédrica con 162 capsómeros. Durante la infección aguda el VEB inicialmente infecta, y replica en el epitelio escamoso estratificado de la orofaringe mientras que la infección de los linfocitos B ocurre en el tejido linfóide de la orofaringe<sup>1</sup>.

El virus del papiloma pertenece a la familia Papillomaviridae y al género *Papillomavirus*. Es un virus epiteliotrópico que puede inducir lesiones hiperplásicas, papilomatosas y verrucosas en el epitelio escamoso estratificado de la piel y las mucosas. En los últimos años se ha reconocido el papel del VPH en el proceso carcinogénico de un grupo de tumores escamosos de la vía aérea digestiva superior.

Reportes epidemiológicos han demostrado que la infección por el VPH puede coexistir con otros virus, entre los cuales se encuentran el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y algunos de la familia de los herpes virus, como el VHH8 y el virus de Epstein Barr (VEB)<sup>2</sup>.

**Materiales.** Termociclador Applied Biosystems, Fotodocumentador Uvisave, Fuente de poder BioRad.

**Métodos.** Un total de 33 muestras diagnosticadas con carcinoma de tiroides en bloques de parafina fueron proporcionadas por el Hospital Regional de Alta Especialidad “Ciudad Salud”. Se procedió a extraer el ADN de las muestras empleando el kit: NucleoSpin® FFPE DNA Macherey-Nagel (REF 740980.50) siguiendo las recomendaciones del fabricante.

La detección molecular del VPH se realizó empleando los oligos MY09/MY11 seguida de otra amplificación utilizando los oligos GP5+/GP6+ mediante la técnica de PCR anidada.

**Resultados.** La edad promedio de los pacientes en este trabajo fue de 44 años y el sexo femenino fue el más afectado (91%) lo que concuerda con la literatura<sup>1</sup>. Tres muestras resultaron positivas a VPH lo que representa una prevalencia de 9%. Ninguna muestra resultó positiva a VEB.

Los resultados obtenidos en este trabajo dan a conocer que el VPH está presente en el carcinoma de tiroides actuando como un posible cofactor en el desarrollo de esta patología. Por otra parte no se encontró evidencia del VEB, por lo que suponemos que no juega un papel en el desarrollo de cáncer de tiroides.

**Conclusiones.** El VPH está presente en cáncer de tiroides con una frecuencia del 9% lo que representa un posible cofactor para el desarrollo de esta patología. El VEB no se encontró en ninguna de las muestras analizadas.

**Agradecimientos.** Al departamento de patología del Hospital Regional de Alta Especialidad “Ciudad Salud” por proporcionar las biopsias.

### **Bibliografía.**

- 1.- Babcock GJ. Epstein-Barr virus in memory B cells In vivo. *Immunity* 1998; 395-404.
- 2.- Lawson JS. Do viruses cause breast cancer? *Methods Mol Biol.* 2009, 471: 421-438.

# ESTUDIOS GENÓMICOS Y ENFERMEDADES COMPLEJAS

Viernes 11 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. María de la Luz Arenas Sordo Dra. Constanza García Delgado	EG-5, EG-6, EG-7, EG-8, EG-9
Dr. David Eduardo Cervantes Barragán Dra. Zacil-Ha Vilchis Zapata	EG-10, EG-11, EG-12, EG-13, EG-14

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
EG-5	84-Vier	<b>Lopez Cano Daniela Josabeth,</b> Garrido Sánchez Magda, Juan Vallejo Gabriela, Jiménez Morales Mayra, Ramírez Bello Julián	EVALUACIÓN DEL SNP rs10818488 DE <i>TRAF1-C5</i> EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y EN RESPUESTA A TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
EG-6	86-Vier	<b>Cadena Sandoval Daniel,</b> Beltrán Ramírez Olga, Alemán Ávila Isidro, Barbosa Cobos Eida, Becerril Mendoza Lizbeth Teresa, Ramírez Bello Julián	EVALUACIÓN DE SNPs EN LOS GENES <i>TNF-<math>\alpha</math></i> , <i>TNFAIP3</i> Y <i>STAT4</i> EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE CON TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y NO BIOLÓGICO
EG-7	88-Vier	<b>Jiménez Morales Mayra,</b> Valle Molina Leobardo, Fragoso Lona José Manuel, Herrera Maya Gabriel, Ramírez Bello Julián.	EVALUACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS -376G/A, -308G/A Y -238G/A DEL GEN FACTOR DE NECROSIS TUMORAL Y SU RELACIÓN CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO
EG-8	90-Vier	<b>Hernández Jiménez Ángel Fabián,</b> Pacheco Otalora Luis, Fernnandez Kerber Jorge Alberto, Tovar Aguilar Esther Isabel, Rodriguez Gastelum Daniel Alejandro, Rangel Velazco Ana Karen, Ochoa Ramirez Pedro Gilberto, Salce Guevara Haiby, Reyes Salinas Bertha Anais, Rodriguez Salinas Jose Francisco, Arciniega Garcia Karl Geovani, Durán González Jorge	EL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN <i>NPAS4</i> ES MODIFICADO DE FORMA TEMPRANA POR CRISIS CONVULSIVAS EN EL MODELO ANIMAL DE EPILEPSIA DE LÓBULO TEMPORAL INDUCIDO POR PILOCARPINA



EG-9	92-Vier	<b>Olvera Alvarez Maria Irma</b> , Becerril Villanueva L.E, Pérez Sánchez G, Mendieta Cabrera D, Hernández-Ferreira E, Pavón Romero L	DETERMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE <i>SLC6A4</i> , <i>HTR1A</i> , <i>S100A10</i> , <i>IFNG</i> E <i>IL2</i> EN PACIENTES CON DEPRESIÓN A LO LARGO DE 52 SEMANAS DE TRATAMIENTO.
EG-10	94-Vier	<b>Salas Magaña Marisol</b> , Juárez Rojob Isela Esther, Tovilla Zárate Carlos Alfonso, Pool García Sherezada	ASOCIACIÓN ENTRE VARIANTES POLIMÓRFICAS DE LOS GENES DE RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS <i>DRD2</i> Y EL INTENTO DE SUICIDIO EN LA POBLACIÓN TABASQUEÑA
EG-11	96-Vier	<b>Alemán Ávila Isidro</b> , Beltrán Ramírez Olga, Cadena Sandoval Daniel, Ramírez Bello Julián	EVALUACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS rs6920220A/G, rs10499194C/T y rs2230926G/T DEL GEN <i>TNFAIP3</i> EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN POBLACIÓN MEXICANA
EG-12	98-Vier	<b>Pérez Maya Antonio Alí</b> , Álvarez García Clarissa Garza Rodríguez María de Lourdes, Barrera Saldaña Hugo Alberto	COMPARACIONES GENÓMICAS DEL GEN <i>ICAM2</i> EN PRIMATES
EG-13	100-Vier	<b>García González Igrid</b> , López Díaz Roger Iván, Canché Pech José Reyes, Solís Cárdenas Alberto de Jesús, Herrera Sánchez Luis Fernando, González Herrera Lizbeth, Ceballos López Adrián Alejandro, López Novelo María E"	ANÁLISIS DE EPISTASIA DE POLIMORFISMOS DE GENES METABÓLICOS Y DE LA HOMEOSTASIA VASCULAR ASOCIADOS A CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN YUCATÁN
EG-14	102-Vier	<b>González Galarza Faviel Francisco</b> , Varela Marrufo Ivonne Julieta, Arellano Pérez Vertti Rubén Daniel, Argüello Astorga Jesús Rafael	DESARROLLO DE UNA SUITE BIOINFORMÁTICA PÚBLICA PARA EL ALMACENAMIENTO Y ANÁLISIS DE VARIANTES GENÉTICAS EN POBLACIONES DE MÉXICO

## EVALUACIÓN DEL SNP rs10818488 DE *TRAF1-C5* EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO Y EN RESPUESTA A TERAPIA BIOLÓGICA EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Daniela López Cano<sup>1</sup>, Magda Garrido-Sánchez<sup>1</sup>, Gabriela Juan Vallejo<sup>1</sup>, Mayra Jiménez Morales<sup>1</sup>, Julián Ramírez Bello<sup>1</sup>.

1. Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endócrinas, Hospital Juárez de México.

[josa\\_dani@hotmail.com](mailto:josa_dani@hotmail.com)

[dr.julian.ramirez.hjm@mail.com](mailto:dr.julian.ramirez.hjm@mail.com)

*Palabras clave:* Artritis Reumatoide. Polimorfismo de un solo nucleótido. *TRAF1-C5*.

**Introducción.** La artritis reumatoide (AR) representa al prototipo de las enfermedades crónicas inflamatorias y se caracteriza por afectar las articulaciones sinoviales (1). Mientras, el lupus eritematoso sistémico (LES) representa al prototipo de las enfermedades autoinmunes (EA) y puede afectar a cualquier órgano o sistema (2). El principal factor de riesgo involucrado con AR y LES es el genético (1,2). Una de las regiones que ha mostrado ser importante con susceptibilidad en AR es la que se encuentra entre los genes *TRAF1* y *C5* (*TRAF1-C5*) (1). *TRAF1* sintetiza una proteína intracelular que regula la transducción de señales mediadas por *TNF- $\alpha$* . Mientras, la proteína *C5* es parte de las proteínas del complemento, y participa en inflamación y autoinmunidad (1). Variantes tipo polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) localizados en la región arriba mencionada han sido asociados constantemente en AR, pero no en LES. El objetivo de este estudio fue evaluar si el SNP rs10818488G/A de *TRAF1-C5* está asociado con AR y LES, además de identificar la frecuencia de los alelos y genotipos de este mismo SNP en pacientes con AR que fueron tratados con terapia biológica golimumab IgG1.

**Material.** Este estudio incluyó 416 pacientes con AR, 129 Pacientes de LES y 418 individuos sanos sin antecedentes de EA. Se incluyeron 40 pacientes con AR y terapia biológica y 376 sin terapia biológica.

**Método.** Del DNA de casos y controles se realizó la genotipificación del SNP rs10818488G/A de *TRAF1-C5* mediante sondas TaqMan. Los genotipos de cada individuo se obtuvieron por conteo directo. Para la obtención de equilibrio de Hardy-Weinberg (E-HW), OR, IC 95% y el valor de *p* se emplearon los software Finetti y Epidat, respectivamente.

**Resultados.** Los genotipos y alelos del SNP rs10818488G/A de *TRAF1-C5* en casos y controles de AR no mostraron una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, el genotipo GG vs GA mostró una tendencia a la asociación entre *TRAF1-C5* y AR (Tabla 1). Por otro lado, la distribución del genotipo de este SNP fue diferente en casos con terapia biológica y sin

terapia biológica, por lo cual, este SNP mostró una diferencia estadísticamente significativamente (Tabla 2). En pacientes con LES no mostró diferencias estadísticamente significativas (información no mostrada).

**Tabla 1. Evaluación de las frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs10818488 de *TRAF1-C5* en casos y controles.**

GENOTIPOS	Casos n = 416	Controles n = 418	OR	ICR 95%	P
GG	149 (35.81%)	174 (41.82%)	-	-	-
GA	206 (49.51%)	184 (44.01%)	1.307	0.973-1.757	0.07530
AA	61 (14.66%)	60 (14.35%)	1.187	0.782-1.804	0.42088
<b>Alelos</b>					
G	504 (60.57%)	532 (63.63%)	-	-	-
A	328 (39.42%)	304 (36.36%)	1.139	0.0934-1.388	0.19780

**Tabla 2. Evaluación de las frecuencias genotípicas y alélicas del SNP rs10818488 de *TRAF1-C5* en pacientes con terapia biológica y estudio de asociación genética**

GENOTIPOS	Casos n = 40	Controles n = 376	OR	ICR 95%	P
GG	15 (37.5%)	134 (35.63%)	-	-	-
GA	12 (30%)	194 (51.59%)	0.553	0.251- 1.218	0.13677
AA	13 (32.5%)	48 (12.76%)	2.419	1.074- 5.453	0.029
<b>Alelos</b>					
G	42 (52.5%)	462 (61.43%)	-	-	-
A	38 (47%)	290 (38.56%)	1.441	0.907- 2.289	0.119

### Conclusiones.

Nuestros resultados muestran una tendencia a la asociación con susceptibilidad entre el SNP rs10818488G/A de *TRAF1-C5* y AR, no así en LES, además se observó una mayor frecuencia del genotipo AA en pacientes con AR que se les administró terapia biológica.

### Bibliografía.

- Rodríguez Elías AK, et al. (2016) Gac Med Mex 152: 218-27.
- Beltrán Ramírez O, et al. (2016) Immunol Lett 175: 40-3.

## EVALUACIÓN DE SNPs EN LOS GENES *TNF- $\alpha$* , *TNFAIP3* Y *STAT4* EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE CON TRATAMIENTO BIOLÓGICO Y NO BIOLÓGICO

Daniel Cadena Sandoval<sup>1</sup>, Olga Beltrán Ramírez<sup>1</sup>, Isidro Alemán Ávila<sup>1</sup>, Elda Barbosa Cobos<sup>2</sup>,  
Lizbeth Teresa Becerril Mendoza<sup>2</sup>, Julián Ramírez Bello<sup>1</sup>

1. Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endócrinas, Hospital Juárez de México (HJM). 2. Servicio de Reumatología, HJM

[dan.cadena.san@gmail.com](mailto:dan.cadena.san@gmail.com)

[dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com](mailto:dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com)

*Palabras clave: Artritis Reumatoide. Tratamiento Biológico. Susceptibilidad.*

### Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad multifactorial, poligénica, de etiología desconocida que afecta entre el 0.5-1% de la población general, siendo las mujeres las principalmente afectadas. Esta enfermedad se caracteriza por afectar las articulaciones con movimiento y conlleva a destrucción de cartilago y erosión del hueso. Diversos estudios han determinado que el factor genético juega un papel importante en la aparición de AR (1). Algunas variantes genéticas tipo polimorfismos de un sólo nucleótido (SNPs) localizados en diversos genes que producen proteínas que regulan el sistema inmunológico han sido asociados con AR, así como con algunas complicaciones clínicas y con respuesta a medicamentos. Los pacientes diagnosticados con AR llevan tratamientos a base de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) sintéticos y algunos pacientes que no responden a FARME son tratados con terapia biológica, como por ejemplo con Golimumab, una IgG1 anti-TNF- $\alpha$  (2). Por lo anterior y debido a que AR es una patología cuya característica principal es la inflamación articular crónica, se ha analizado la frecuencia SNPs en los genes *TNF- $\alpha$* , *TNFAIP3* y *STAT4* en pacientes con AR que recibieron terapia anti-TNF- $\alpha$  y en los que no recibieron esta terapia. Por tal motivo, el objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia genotípica y alélica de los SNP -376G/A, -308G/A y -238G/A de *TNF- $\alpha$* ; rs6920220G/A, rs10499194C/T y rs9230926T/G de *TNFAIP3*; y del rs7574865G/T de *STAT4* en muestra de pacientes con AR tratados y no tratados con terapia biológica anti-TNF- $\alpha$ .

**Material.** A todos los pacientes con AR y controles se les tomó una muestra sanguínea para la extracción de DNA. Se separaron aquellos individuos que llevaron un tratamiento biológico de los que llevaron un tratamiento sintético.

**Método.** La genotipificación se realizó mediante PCR en tiempo real y sondas TaqMan. El Equilibrio de Hardy-

Weinberg, OR, IC 95% y el valor de *p* se evaluaron con el programa Finetti.

**Resultados:** Todos los alelos y genotipos de los polimorfismos analizados en los genes *STAT4*, *TNF- $\alpha$*  y *TNFAIP3* mostraron una distribución similar en pacientes con AR que recibieron terapia biológica y no biológica, y ninguno de ellos mostró una diferencia estadísticamente significativa (información no mostrada).

**Conclusión:** Ninguno de los alelos y genotipos de los SNPs analizados en los pacientes con AR que recibieron terapia biológica y no biológica mostró una diferencia estadísticamente significativa.

### Referencias.

1. Stahl EA, et al. (2010) Nat Genet 42: 508–14.
2. Keystone EC, et al. (2009) Ann Rheum Dis 68:789-96.

## EVALUACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS -376G/A, -308G/A Y -238G/A DEL GEN FACTOR DE NECROSIS TUMORAL Y SU RELACIÓN CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Jiménez Morales Mayra<sup>1,2</sup>, Valle Molina Leobardo<sup>3</sup>, Fragoso Lona JM<sup>4</sup>, Herrera Maya Gabriel<sup>4</sup>, Ramírez Bello Julián<sup>1</sup>.

1. Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endócrinas, Hospital Juárez de México (HJM). 2. Maestría en Ciencias de la Salud, Escuela Superior de Medicina, IPN. 3. Servicio de Cardiología, HJM. 4. Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología.

[sonrysa\\_my@hotmail.com](mailto:sonrysa_my@hotmail.com)  
[dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com](mailto:dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com)

Palabras clave: Síndrome Coronario Agudo. Polimorfismo de un solo nucleótido. TNF.

**Introducción.** El Síndrome Coronario Agudo (SICA) es una de las principales enfermedades cardiovasculares, las cuales representan la primera causa de muerte en el mundo. Los factores de riesgo involucrados con SICA son los ambientales (como la obesidad, dislipidemia, entre otros) y los genéticos (1,2). Los últimos han identificado diversos polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) localizados en diversos *loci* del sistema inmunológico asociados con susceptibilidad a SICA. Una de las principales citocinas pro-inflamatorias que participan en SICA es el TNF- $\alpha$ , esta proteína está involucrada no sólo con inflamación, sino también con reclutamiento de diversas células del sistema inmunológico al endotelio, quimio-atracción, proliferación, formación de la placa aterosclerótica, etc (1). A nivel genético se han identificado algunos SNPs asociados con SICA, sin embargo, los datos no son concluyentes, motivo por el cual en este estudio se evaluaron los SNPs -376G/A, -308G/A y -238G/A del gen *TNF*, para conocer si estos confieren riesgo a padecer SICA en nuestra población de estudio.

**Método.** Este estudio incluyó 293 pacientes diagnosticados con SICA y 349 controles, a todos ellos se les tomó muestra sanguínea de 5 ml para la extracción de DNA. La genotipificación se realizó mediante sondas TaqMan. El Equilibrio de Hardy-Weinberg, OR, IC 95% y el valor de *p*, se evaluaron con los programas Finetti y Epidat.

**Resultados.** Ninguno de los polimorfismos de *TNF- $\alpha$*  analizados en nuestra población de estudio mostraron diferencias estadísticamente significativamente entre casos y controles, por lo tanto, estos SNPs no estuvieron asociados con SICA. (Ver Tabla 1)

**Tabla 1. Frecuencias alélicas y asociación de variantes genéticas.**

SNPs TNF	Casos n=293	Controles n=349	OR	ICR 95%	p
<b>-376 G/A</b>					
GG	274 (93.51%)	322(92.2%)			
GA	19(6.48%)	26(7.4%)	0.85	0.465-1.585	0.626
AA	0	1( 0.28%)	0.39	0.016-9.652	0.356
<b>Alelos</b>					
G	567(96.7%)	670(95.98%)			
A	19(3.3%)	28(4.02%)	0.8	0.443-1.451	0.464
<b>-308 G/A</b>					
GG	259 (88.09%)	310(89.0%)			
GA	33 (11.22%)	38(10.9%)	1.03	0.634-1.705	0.878
AA	2 (0.68%)	0	5.9	0.286-125.173	0.122
<b>Alelos</b>					
G	551(93.7%)	658(94.54%)			
A	37(6.29%)	38(5.46)	1.16	0.729-1.854	0.526
<b>-238 G/A</b>					
GG	261 (88.1%)	307 (87.7%)			
GA	32(10.81%)	43 (12.2%)	0.87	0.538-1.424	0.591
AA	3 (1.01%)	0	8.2	0.423-160.088	0.061
<b>Alelos</b>					
G	554(94.05%)	657 (94%)			
A	35(5.94%)	43 (6%)	1.04	0.668-1.645	0.838

**Conclusión.** Los alelos de menor frecuencia de los SNPs -376G/A, -308G/A y -238G/A del gen *TNF- $\alpha$*  no confieren riesgo para desarrollar el SICA en nuestra población de estudio.

**Agradecimientos.** Se agradece al HJM, al INCAR, así como a los pacientes de ambas instituciones por su apoyo proporcionado.

### Bibliografía.

- Hansson GK et al (2006) Nat Rev Immun 6: 508-19.
- Allen RA et al (2001) Eur J Clin Invest 10: 843-51.

## EL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN *NPAS4* ES MODIFICADO DE FORMA TEMPRANA POR CRISIS CONVULSIVAS EN EL MODELO ANIMAL DE EPILEPSIA DE LÓBULO TEMPORAL INDUCIDO POR PILOCARPINA

Angel Fabian Hernandez Jimenez<sup>1</sup>, Luis Pacheco Otalora<sup>2</sup>, Jorge Alberto Fernandez Kerber<sup>1</sup>, Esther Isabel Tovar Aguilar<sup>1</sup>, Daniel Alejandro Rodriguez Gastelum<sup>1</sup>, Ana Karen Rangel Velazco<sup>1</sup>, Pedro Gilberto Ochoa Ramirez<sup>1</sup>, Haiby Salce Guevara<sup>1</sup>, Bertha Anais Reyes Salinas<sup>1</sup>, Jose Francisco Rodriguez Salinas<sup>1</sup>, Karl Geovani Arciniega Garcia<sup>1</sup>, Jorge Durán González<sup>1</sup>

1.- Universidad Autonoma de Tamaulipas, 2.-University of Texas Brownsville

[jduran@uat.edu.mx](mailto:jduran@uat.edu.mx), [freezingbeast@hotmail.com](mailto:freezingbeast@hotmail.com)

Palabras clave: *Epilepsia, NPAS4, Expresión Génica*

**Introducción.** La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es un padecimiento deletéreo del sistema nervioso central. La susceptibilidad a ELT ha sido asociada a factores genéticos que le predisponen y algunos han permitido identificar formas familiares de la enfermedad. La identificación de genes asociados con la patogénesis y susceptibilidad a LTE continúa siendo un desafío en el área de investigación de Epilepsia (1). El factor transcripcional NPAS4 (Neural PAS protein Domain-4), recientemente descrito regula la formación de sinapsis (2) y también está implicado en procesos de memoria y plasticidad neuronal (3,4).

**Material.** En este estudio se valoraron los cambios en los niveles de expresión del gen *NPAS4* y su proteína en el hipocampo de ratas sometidas al desarrollo de epilepsia utilizando el modelo de inyección de pilocarpina.

**Métodos.** Un total de 40 ratas fueron sometidas al desarrollo de ELT mediante la administración interparietal de Pilocarpina. Los niveles de expresión del gen fueron valorados a las 3 horas, 24 horas, 10 días, 1 mes y 2 meses posteriores al desarrollo de ELT mediante la técnica de qPCR y los cambios en los niveles de proteína fueron evaluados utilizando la técnica de Western-Blot. El análisis estadístico fue realizado con el software Origin.

### Resultados.

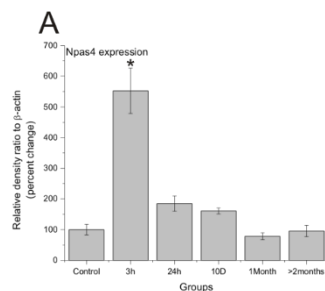


Figura 1.- Representación gráfica de los niveles de la proteína NPAS4 en el hipocampo. Los controles fueron normalizados a 1.

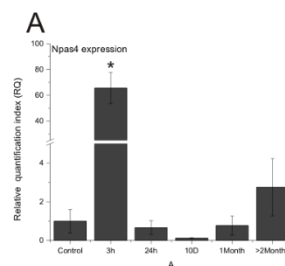


Figura 2.- Representación gráfica de los niveles de ARNm del gen NPAS4 en el hipocampo. Los controles fueron normalizados a 1.

**Conclusiones.** Los datos obtenidos en este estudio muestran una correlación entre los niveles de ARNm y proteínas en el modelo analizado, y a su vez estos valores guardan relación con la progresión de la ELT, lo cual indica que el factor de transcripción NPAS4 podría constituir un marcador molecular temprano en la actividad cerebral epiléptica. Esta información puede ser utilizada para el mejor entendimiento del origen y progreso de la epilepsia.

### Bibliografía

- Salzmann, A. and A. Malafosse, Genetics of temporal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy Res Treat*, 2012. 2012: p. 863702.
- Lin, Y., et al., Activity-dependent regulation of inhibitory synapse development by Npas4. *Nature*, 2008. 455(7217): p. 1198-204.
- Chin, J. and H.E. Scharfman, Shared cognitive and behavioral impairments in epilepsy and Alzheimer's disease and potential underlying mechanisms. *Epilepsy Behav*, 2013. 26(3): p. 343-51.
- Ramamoorthi, K., et al., Npas4 regulates a transcriptional program in CA3 required for contextual memory formation. *Science*, 2011. 334(6063): p. 1669-75.

## DETERMINACIÓN DE LA EXPRESIÓN GÉNICA DE *SLC6A4*, *HTR1A*, *S100A10*, *IFNG* E *IL2* EN PACIENTES CON DEPRESIÓN A LO LARGO DE 52 SEMANAS DE TRATAMIENTO.

Olvera Alvarez M.I., Becerril Villanueva L.E., Pérez Sánchez G, Mendieta Cabrera D, Hernández-Ferreira E, \*Pavón Romero L.

Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz” (INPRFM). Dirección de Investigaciones en Neurociencias. \*[lkuriaki@gmail.com](mailto:lkuriaki@gmail.com) Tel. 41605082 ext 5082

*Palabras clave: expresión génica, depresión, tratamiento*

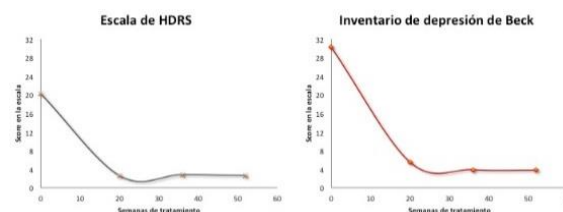
**Introducción:** La depresión es el trastorno psiquiátrico más frecuente y la principal causa de discapacidad en todo el mundo, entre sus características se encuentra la disfunción del sistema serotoninérgico, a pesar del tratamiento farmacológico dirigido a restaurar dicho sistema, el 80% de los pacientes presentan recaídas o recaídas (1), actualmente no existen parámetros biológicos que apoyen los criterios clínicos-psiquiátricos de remisión y/o el manejo a largo plazo, en este contexto se ha observado que adicionalmente a las neuronas, las células mononucleares de sangre periférica (PBMC) presentan los mismos defectos numéricos y funcionales de las proteínas del sistema serotoninérgico (2), así como alteraciones en la expresión de los genes que las codifican (3). Objetivo: evaluar de manera cuantitativa los niveles de expresión de *SLC6A4*, *HTR1A*, *S100A10*, *IFNG* e *IL2* en PBMC durante 52 semanas de tratamiento con ISRS.

**Material:** tubos Vacutainer® con heparina, Ficoll-Histopaque®, NaCl 0.9%, TRIzol®, C6H5OH, C2H6N4S, CHCl3, C3H8O, C2H6O 80%, kit Promega®, Sonda TaqMan® para RT-qPCR.

**Métodos:** Se evaluaron 20 voluntarios sanos y 31 pacientes con TDM durante las semanas (S) 0, 20, 36 y 52, mediante la aplicación de las escalas clínicas de Depresión de Hamilton y el Inventario de Depresión de Beck, adicionalmente se tomó una muestra de sangre venosa para la separación de PBMC, a partir de las cuales se aisló ARN para la determinación cuantitativa de *SLC6A4*, *HTR1A*, *S100A10*, *IFNG* e *IL2* mediante RT-qPCR. Los resultados obtenidos se analizaron mediante la prueba de Kruskal-Wallis y una prueba de comparación múltiple de Dunn's para detectar las diferencias significativas.

**Resultados:** Los valores en las escalas clinimétricas mostraron una mejoría clínica a partir de la (S) 20 del tratamiento farmacológico manteniéndose hasta la (S) 52 (Fig 1). Los pacientes recién diagnosticados mostraron valores significativamente más bajos en los niveles de expresión de *SLC6A4* y *S100A10* respecto a voluntarios sanos ( $p < 0.001$ ), incrementando significativamente hacia

la semana 20 ( $p < 0.001$ ), correlacionando con la mejoría clínica ( $p < 0.001$ ), sin embargo, los niveles de expresión de *SLC6A4*, *S100A10* y *HTR1A* disminuyeron hacia la (S) 36 y 52 llevándolos a valores similares a los correspondientes de la (S) 0 ( $p < 0.01$ ,  $p < 0.001$  y  $p < 0.05$  respectivamente). Los niveles de expresión del *IFNG* e *IL2* no mostraron diferencias significativas durante el seguimiento.



**Figura 1.** Valores de escalas clinimétricas de pacientes a lo largo de 52 semanas de tratamiento.

**Conclusiones.** Los niveles de expresión del *SLC6A4* y *S100A10* mostraron una correlación positiva con los valores de la clinimetría en la (S) 0 y 20, sin embargo la disminución en los valores de expresión hacia la (S) 36 y 52 podría ser un marcador de estado para el mantenimiento del tratamiento farmacológico ya que monitorea el estado molecular del paciente y se correlaciona con el alto número de recaídas que presentan los pacientes con TDM.

**Agradecimientos:** Este proyecto es financiado por la Secretaría de Ciencia, Tecnología e Innovación del Distrito Federal. SECITI-CM-48/14-SECITI/067/2015; Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente” Proyecto NC150048; CONACYT-INFR-2014-01-225313; Proyecto Factor de Transferencia-IPN: IC-10-002; PROMEP 14412732

**Bibliografía.** 1) Bhagwagar, Z. et al. 'It's not over when it's over': persistent neurobiological abnormalities in recovered depressed patients. 2008. *Psychol Med* 38, 307-313. 2) Hernandez, M. et al. Variations in circulating cytokine levels during 52 week course of treatment with SSRI for major depressive disorder. 2008. *Eur Neuropsychopharmacology* 18, 917-924. 3) Iga, J. et al. Serotonin transporter mRNA expression in peripheral leukocytes of patients with major depression before and after treatment with paroxetine. 2005. *Neuroscience letters* 389, 12-16.



# ASOCIACIÓN ENTRE VARIANTES POLIMÓRFICAS DE LOS GENES DE RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS *DRD2* Y EL INTENTO DE SUICIDIO EN LA POBLACIÓN TABASQUEÑA

Marisol Salas Magaña<sup>1</sup>, Isela E Juárez Rojop<sup>1</sup>, Carlos A. Tovilla Zárate<sup>1</sup>, Sherezada Pool García<sup>2</sup>

<sup>1</sup>División Académica de Ciencias de la Salud. Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Villahermosa, Tabasco, México

<sup>2</sup>Hospital General de Comalcalco "Dr. Desiderio G. Rosado Carbajal"

Correo del responsable: marsalas.4.12@hotmail.com

Correo del investigador: alfonso\_tovillaz@yahoo.com.mx

Palabras clave: Suicide, gene, *DRD2* gene

## Introducción

El suicidio es conocido como un problema de salud en todo el mundo (1). Entre los factores de riesgo se encuentra la influencia genética. Se sugiere que genes de la vía dopaminérgica se asocian al intento de suicidio (2). De acuerdo a la evidencia, existe una asociación positiva entre el gen *DRD2* y el comportamiento suicida(3).

Por lo tanto surge el propósito de investigar la asociación entre el gen dopaminérgico *DRD2* y el comportamiento suicida en una población mexicana.

## Material y métodos

La población de estudio incluyó 52 pacientes mexicanos con antecedentes de intento suicida, reclutados en la consulta externa del hospital de alta especialidad "Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez" y del Hospital General de Comalcalco. El grupo control contó con 42 sujetos sanos. Se llevó a cabo la genotipificación. Los polimorfismos analizados del gen *DRD2* fueron rs1800497 y rs6275.

## Resultados

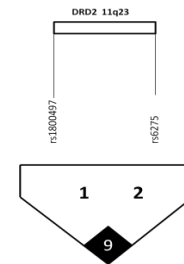
En el presente estudio un total de 52 casos (15 hombres y 37 mujeres) fueron reclutados. La edad media fue de 25(SD 6.97). El grupo control consistió en 42 individuos (9 hombres y 33 mujeres), con una edad media de 44(SD8.07). El equilibrio de Hardy-Weinberg fue satisfactorio sólo en los casos.

**Tabla 1. Frecuencia alélica de los polimorfismos**

F. Alélica	Casos		Controles		$X^2$	$p$
	n	%	n	%		
rs1800497						
A	65	62.5	46	54.76	1.15	0.28
G	39	37.5	38	45.23		
rs6275						
A	58	55.76	44	52.38	0.21	0.64
G	46	44.23	40	47.61		

La Tabla 1 muestra la frecuencia alélica de casos y controles. El desequilibrio de ligamiento medido en ambos polimorfismos fue de  $r^2=1.0$ . El desequilibrio de

ligamiento  
casos y controles  
Figura 1.



evaluado en  
se muestra en la  
Figura 1.

**Figura 1. Desequilibrio de ligamiento en polimorfismos de *DRD2* (rs1800497 y rs6275).**

En el análisis de haplotipos se encontraron diferencias significativas en la distribución de frecuencias. Los haplotipos AA ( $x^2=4.76$ ,  $p=0.02$ ) y GA ( $x^2=4.01$ ,  $p=0.04$ ) fueron asociados con un alto riesgo de intento suicida.

## Conclusiones

Nuestros hallazgos indican que los haplotipos AA y GA de los polimorfismos rs1800497 y rs6275 del gen *DRD2* están involucrados con la conducta suicida. Sin embargo, es necesario realizar estudios futuros con un número mayor de muestra para verificar esta asociación.

## Agradecimientos

Los autores agradecen el apoyo de subvención UJAT-IB-2015-05.

## Bibliografía

1. WHO. Preventing suicide: A global imperative World Health Organization; 2014.
2. Suda A, Kawanishi C, Kishida I, Sato R, Yamada T, Nakagawa M, et al. 2009. *Neuropsychobiology*. 59: 130-4.
3. Johann M, Putzhammer A, Eichhammer P, Wodarz N. 2005. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 132b: 46-9.



## EVALUACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS rs6920220A/G, rs10499194C/T y rs2230926G/T DEL GEN *TNFAIP3* EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE Y LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO EN POBLACIÓN MEXICANA

Isidro Alemán Ávila<sup>1</sup>, Olga Beltrán Ramírez<sup>1</sup>, Daniel Cadena Sandoval<sup>1</sup>, Ramírez Bello Julián<sup>1</sup>

1. Unidad de Investigación en Enfermedades Metabólicas y Endócrinas, Hospital Juárez de México.

[isidro\\_aleman@yahoo.com.mx](mailto:isidro_aleman@yahoo.com.mx)

[dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com](mailto:dr.julian.ramirez.hjm@gmail.com)

*Palabras clave:* Artritis Reumatoide, Lupus Eritematoso Sistémico, *TNFAIP3*.

**Introducción.** Dos de las enfermedades autoinmunes (EA) más comunes a nivel mundial son artritis reumatoide (AR) y lupus eritematoso sistémico (LES). La AR es una enfermedad inflamatoria sistémica y crónica, caracterizada por inflamación de la membrana sinovial (sinovitis)(1). Mientras, LES es una EA sistémica, caracterizada por la pérdida de la autotolerancia inmunológica y por producir autoanticuerpos contra diversos antígenos nucleares, los cuales pueden afectar diversos órganos o sistemas (2). En la etiología de AR y LES participan diversos factores genéticos y ambientales involucrados en su desarrollo. Se considera que el principal factor de riesgo para desarrollar ambas EA son los genes (1-3). Estudios de asociación del genoma completo y de gen candidato han identificado diversas variantes tipo polimorfismo de un solo nucleótido (SNPs, por sus siglas en inglés single nucleotide polymorphism) localizados en diversos genes causando susceptibilidad en AR y LES. Uno de ellos que ha sido asociado con ambas enfermedades es *TNFAIP3*, el cual codifica para la proteína 3 inducida por TNF- $\alpha$  (conocida como A20). La función de A20, es regular de manera negativa la señalización mediada por NF-kB, así como inhibir inflamación y apoptosis inducida por TNF- $\alpha$  (1,3).

El objetivo de este estudio fue evaluar los SNPs rs6920220 A/G, rs10499194C/T y rs2230926G/T del gen *TNFAIP3*, si confieren riesgo o protección para desarrollar AR o LES en población mexicana.

**Método.** En este estudio se incluyeron 397 individuos diagnosticados con AR, 126 personas diagnosticadas con LES y 392 controles, a todos ellos se les tomó una muestra sanguínea para la extracción del DNA. La genotipificación se realizó mediante PCR en tiempo real y sondas TaqMan. El Equilibrio de Hardy-Weinberg, OR, IC 95% y el valor de *p* fueron evaluados con los programas Finetti y Epidat.

**Resultados.** Los SNPs rs6920220 A/G, rs10499194 C/T y rs2230926 G/T de *TNFAIP3* no mostraron asociación con LES y AR (información no mostrada), sin embargo, el rs6920220 A/G mostró una asociación si mostró una asociación con esta enfermedad (ver tabla 1).

**Tabla 1.** Genotipo y frecuencias alélicas de TNFA-IP3 rs6920220, polimorfismos y asociación análisis en AR, pacientes y controles.

Gene SNP	Control n (%)	RA n (%)	OR	95% IC	<i>p</i>
<i>TNFA-IP3</i>					
rs6920220	n=397	n=392			
GG	349 (87.91)	364 (92.86)	-	-	-
GA	45 (11.34)	25 (6.38)	0.53	0.32-0.88	0.01
AA	3 (0.76)	3 (0.77)	0.95	0.19-4.78	0.95
Allele	n=794	n=784			
G	743 (93.6)	753 (96.05)	-	-	-
A	51 (6.4)	31 (3.95)	0.6	0.37-0.94	0.027

**Conclusión.** Ninguno de los tres SNPs de *TNFAIP3* no mostraron asociación con LES y dos ellos tampoco con AR (información no mostrada), Sin embargo, el SNP rs6920220 A/G de *TNFAIP3* si mostró asociación con protección para desarrollar AR en la población mexicana.

**Agradecimientos.** Se agradece al HJM, y a los pacientes por su apoyo proporcionado.

### Bibliografía.

- Rodríguez Elías AK, et al. (2016) Gac Med Mex 152: 218-27.
- Beltrán Ramírez O, et al. (2016) Immunol Lett 2016; 175: 40-
- Moazz M, et al. (2016) Cent Eur J Immunol 41: 165-75.

## COMPARACIONES GENÓMICAS DEL GEN *ICAM2* EN PRIMATES

Antonio Alí Pérez Maya, Clarissa Álvarez García, María de Lourdes Garza Rodríguez, Hugo Alberto Barrera Saldaña

Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la UANL. Monterrey, N. L. México. Correo electrónico: [bioquimicomty@gmail.com](mailto:bioquimicomty@gmail.com)

**Palabras clave:** *ICAM2*, primates, evolución.

**Introducción.** Las moléculas de adhesión intercelular (*ICAM*) son glicoproteínas transmembranales de tipo I implicadas en una gran variedad de procesos. En particular, *ICAM2*, interviene en la respuesta inmune específica de antígeno, la eliminación mediada por células NK, la recirculación de linfocitos, y otras interacciones de adhesión celular importantes para la respuesta inmune. Recientes investigaciones sugieren que la infección y transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1), la progresión de otros patógenos, su adsorción y su infectividad, se pueden potenciar, en gran medida, dependiendo de las propiedades de estos ligandos (1).

El genoma humano comparte una alta similitud con el del resto de los primates, sin embargo, existen diferencias notables en la respuesta a determinados patógenos (1, 2). En este contexto resulta esencial comprender los cambios adaptativos producidos en el gen *ICAM2*, cuyos productos intervienen activamente en la respuesta inmune.

El objetivo de este trabajo fue ensamblar, anotar y analizar por genómica comparativa las secuencias del gen *ICAM2* en 22 especies de primates.

**Metodología.** El ensamblaje final de las secuencias genómicas correspondientes al gen *ICAM2* y regiones flanqueantes se realizó utilizando un enfoque descrito previamente por Pérez-Maya y colaboradores (3). La secuencia del gen *ICAM2* humano fue usada como sonda para identificar la región ortóloga en especies de los diferentes subgrupos de primates a partir de los archivos WGS trace disponibles en la base de datos del NCBI. Las secuencias nucleotídicas obtenidas en este trabajo fueron alineadas utilizando el método ClustalW (4). Las secuencias de proteínas se obtuvieron por la traducción conceptual de las secuencias codificantes. Otras secuencias de genes *ICAM2* recuperados del GenBank también se utilizaron en los análisis.

**Resultados.** Se ensamblaron las secuencias del gen *ICAM2* en especies de los diferentes subgrupos de primates, se hizo su anotación estructural y una comparación entre ellas. Basado en la estructura del promotor del gen *ICAM2* humano (5), se compararon 300 pb de la secuencia de éste con su contraparte en

los primates incluidos en el estudio y se representaron esquemáticamente los sitios de unión a los factores de transcripción en todos ellos.

Los promotores internos alineados exhiben una alta similitud entre sí y todos poseen los elementos mínimos indispensables para dirigir la transcripción basal de dicho gen.

En el alineamiento de las secuencias aminoacídicas se observa un alto grado de conservación al analizarse cada grupo de forma independiente. Sin embargo, un mayor número de cambios se observan entre las especies del grupo de los hominoideos con respecto a los hallados en el de los cercopitecoideos y estrepsirrinos. Probablemente, estos cambios alteran el contacto célula-célula, confirmando en gran medida la resistencia a la inmunodeficiencia observada en primates no humanos. Estudios previos sugieren que el gen *ICAM2* ha sufrido una selección positiva durante su evolución en primates (1).

**Conclusiones.** La secuenciación del gen *ICAM2* en los primates y la comparación con su contraparte en el humano, permitió identificar los cambios aminoacídicos que probablemente guiaron a la diversidad de respuestas inmunológicas presentes en estas especies.

### Bibliografía.

1. Walter N, Stebbing J and Messier W. 2004. J Theor Biol. 232 (3): 339-46.
2. Zhang J, Rosenberg H, Nei M. 1998. PNAS 95, 3708-3713.
3. Pérez-Maya A.A, Wallis M, Barrera-Saldaña H.A. 2016. Mamm Genome 27 (9-10): 511-23.
4. Higgins D and Sharp P. 1988. Gene 73 (1): 237-44.
5. Cowan P, *et al.* 1998. J Biol Chem. 273 (19): 11737-44.

## ANÁLISIS DE EPISTASIA DE POLIMORFISMOS DE GENES METABÓLICOS Y DE LA HOMEOSTASIA VASCULAR ASOCIADOS A CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN YUCATÁN.

Igrid García-González<sup>1</sup>, Roger Iván López-Díaz<sup>1</sup>, José Reyes Canché-Pech<sup>1</sup>, Alberto de Jesús Solís-Cárdenas<sup>2</sup>, Luis Fernando Herrera-Sánchez<sup>3</sup>, Lizbeth González-Herrera<sup>4</sup>, Adrián Alejandro Ceballos-López<sup>1</sup>, María E. López-Novelo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Dpto de Biología Molecular, Laboratorios Biomédicos de Mérida, <sup>2</sup>Hospital Regional Mérida del ISSSTE, <sup>3</sup>Unidad Cardiometabólica. Facultad de Medicina. <sup>4</sup>Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”. Universidad Autónoma de Yucatán.

*Palabras claves: epistasia, polimorfismos, cardiopatía isquémica*

**Introducción:** Las enfermedades complejas tienen patrones de herencia ambiguos generalmente formados por combinaciones de genes correspondientes a diversos locus.<sup>1</sup> La Epistasia es un tipo de interacción genética que podría explicar gran parte de la variabilidad fenotípica que muestran estas patologías. El método de reducción dimensional multifactorial (MDR) se ha convertido en una estrategia novedosa para la identificación de efectos epistáticos predictores de una situación clínica determinada.<sup>2,3</sup> Para este estudio se seleccionaron seis polimorfismos de un solo nucleótido de los genes candidatos glutatión S-transferasa T (*GSTT1*), paraoxonasa 1 (*PON1*), metiltetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) y protrombina, relacionados con el metabolismo antioxidante, de folatos y del estado de hipercoagulabilidad; procesos implicados en la patogénesis y progresión de la enfermedad coronaria aterosclerótica. **Objetivo:** Determinar el efecto de Epistasia de genes metabólicos y de la homeostasia vascular en la susceptibilidad a cardiopatía isquémica en Yucatán. **Material:** Estudio de asociación de casos y controles con 80 pacientes de hasta 57 años, de ascendencia yucateca y diagnóstico de cardiopatía isquémica confirmado por cateterismo cardiaco, y 101 controles sin enfermedad coronaria confirmada por prueba de esfuerzo negativa a isquemia miocárdica, pareados por edad, sexo y origen con los casos. El proyecto fue aprobado por los Comité de Ética e Investigación de las instituciones participantes. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los sujetos. **Método:** El ADN genómico se obtuvo por precipitación salina a partir de sangre periférica. Se estudiaron los polimorfismos -108CT, Q192R, L55M (*PON1*), C677T, A1298C (*MTHFR*), G20210A (Protrombina) y la presencia/ausencia del gen *GSTT1*. La genotipificación se realizó mediante PCR múltiple, PCR-RFLP y PCR en tiempo real por discriminación alélica con sondas TaqMan. Previamente, se demostró la ausencia de

estratificación entre casos y controles utilizando cuatro marcadores de ancestría pertenecientes al locus *ABO\*O*. El análisis de Epistasia se realizó con el programa MDR 3.0.2 (Reducción Dimensional Multifactorial), concebido para estudios de casos y controles con pequeños tamaños de muestra. MDR no asume un modelo de herencia específico, sino que, una vez que selecciona los polimorfismos de mayor relevancia, examina la proporción de casos y controles que poseen cada una de las combinaciones genotípicas entre dos o tres loci, para obtener un modelo de clasificación final para alto y bajo riesgo. Los criterios para seleccionar el mejor modelo de predicción fueron la significación estadística ( $p < 0.05$ ), el porcentaje de exactitud o precisión y la consistencia de la validación cruzada. MDR estimó y graficó el grado de entropía para determinar la magnitud de la Epistasia entre los genes evaluados. **Resultados:** El análisis MDR identificó como mejor modelo de predicción la interacción entre el polimorfismo C677T del gen *MTHFR*, el gen *GSTT1* y el polimorfismo -108CT de *PON1* con una precisión de 69.3%, una significación de  $p < 0.0001$  y una validación cruzada de 8/10. De las 24 combinaciones genotípicas estimadas, 677TT/GSTT\*0/-108TT, 677TT/GSTT1\*0/-108CC, 677TT/GSTT1\*0/-108CT, 677CC/GSTT1\*0/-108CT y 677CC/GSTT1\*1/0/-108CC fueron identificadas de alto riesgo. Se identificó una relación sinérgica entre *GSTT1* y *MTHFR*. **Conclusiones:** El análisis de Epistasia sugiere que los genes *MTHFR*, *GSTT1* y *PON1* pueden influir en la variabilidad genética para la susceptibilidad a cardiopatía isquémica en Yucatán.

### **Bibliografía:**

1. Sun M, Bang H and Choi J. Genomics Inform. 2014; 12(4): 181-186.
2. Mei H, Cuccaro ML, Martin Am J Hum Genet. 2007; 81(6):1251-61.
3. Moore JH. Adv Genet. 2010; 72:101-16.

# DESARROLLO DE UNA SUITE BIOINFORMÁTICA PÚBLICA PARA EL ALMACENAMIENTO Y ANÁLISIS DE VARIANTES GENÉTICAS EN POBLACIONES DE MÉXICO

Faviel F. González Galarza<sup>1</sup>, Ivonne Julieta Varela Marrufo<sup>1</sup>, Rubén Daniel Arellano Pérez Vertti<sup>1</sup>, Jesús Rafael Argüello Astorga<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Inmunobiología Molecular, Centro de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila

faviel.gonzalez@uadec.edu.mx

**Introducción.** A partir de la culminación del proyecto del genoma humano (HGP), un gran número de herramientas tecnológicas han sido desarrolladas para entender su funcionamiento, complejidad y origen evolutivo (1). Estas herramientas han facilitado el inicio de la medicina genómica. Diversos proyectos tales como el HapMap, 1K genomes project, entre otros, han contribuido al entendimiento de la diversidad genética entre poblaciones. En México, estudios recientes han demostrado la gran diversidad genética presente en grupos étnicos en México (2, 3). Sin embargo, existe aún un gran número de poblaciones y/o regiones geográficas por examinar. Así mismo, es necesario establecer recursos electrónicos que permitan a la comunidad científica el acceso a estos datos. Este trabajo consiste en el desarrollo de una suite bioinformática, denominada LagMap ([www.lagmap.org](http://www.lagmap.org)), para almacenamiento de datos genómicos, proveyendo como etapa inicial la inclusión de una muestra aleatoria de individuos pertenecientes a la región de la Comarca Lagunera, de la cual no existe referencia genética a la fecha.

**Material.** Para este estudio se incluyó una muestra de 250 individuos de la región de la Comarca Lagunera compuesta por 14 municipios de los estados de Coahuila y Durango.

**Métodos.** Con carta de consentimiento informado previo, se extrajeron 5 ml de sangre periférica anti-coagulada en un tubo con tapón lila con EDTA. El ADN fue extraído utilizando el método de salting out. Posteriormente, se determinaron las variaciones genéticas mediante estudio de genotipificación (Illumina HumanOmniExpressExome) en 200 individuos. Adicionalmente, se genotipificaron 50 individuos mediante secuenciación de nueva generación utilizando la plataforma Illumina HiSeq 4000.

**Resultados.** Para la versión beta de este repositorio, se desarrollaron diversas herramientas bioinformáticas para evaluar las características de la población (Figura 1).



Figura 1. Ejemplo de herramientas disponibles para la evaluación de variantes asociadas a niveles de lipoproteínas de baja densidad.

## Conclusiones

Actualmente, existe una escasez de información disponible de manera gratuita de proyectos realizados en el área genómica en varias regiones de nuestro país. Este desarrollo incluyó una suite bioinformática para el almacenamiento de datos genómicos, incluyendo como parte inicial una muestra aleatoria de individuos de la región de la Comarca Lagunera.

## Agradecimientos

Este proyecto fue patrocinado por el Programa para el Desarrollo Profesional Docente [DSA/103.5/15/7082 asignado a F.F.G.G.].

## Referencias

- Lander ES, Linton LM, Birren B, et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001;409:860-921.
- Silva-Zolezzi I, Hidalgo-Miranda A, Estrada-Gil J, et al. Analysis of genomic diversity in Mexican Mestizo populations to develop genomic medicine in Mexico. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:8611-6.
- Moreno-Estrada A, Gignoux CR, Fernandez-Lopez JC, et al. Human genetics. The genetics of Mexico recapitulates Native American substructure and affects biomedical traits. *Science* 2014;344:1280-5.



# GENÉTICA REPRODUCTIVA

Viernes 11 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. Arelí López Uriarte Dra. Laura Gabriela Flores Peña	GR-6, GR-7, GR-8, GR-9, GR-10

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
GR-6	104-Vier	<b>Rivera Angles Miriam Margot,</b> Ramos Sandra, Molina Bertha, García Armando, Lieberman Esther, Rojas Mauricio, Ullos Verónica, Frías Sara	DERIVATIVO DEL “CROMOSOMA Y” EN EL SÍNDROME DE TURNER: A PROPÓSITO DE UN CASO
GR-7	106-Vier	<b>Zúñiga Sánchez Patricia,</b> González Ortega Claudia, Cancino-Villareal Patricia, Zaina Silvio, Molina Torres Jorge, Martínez Garza Sandra G, Gutiérrez Gutiérrez Antonio M.	RELACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS EN EL LIQUIDO FOLICULAR CON EL IMC EN MUJERES MEXICANAS
GR-8	108-Vier	<b>Palacios Guerrero Claudia Guadalupe,</b> Méndez González Antonio, Venegas Vega Carlos Alberto, Cámara Polanco María Virginia, Quintana Palma Mónica, Juárez Martínez Israel, Grether González Patricia	DIAGNÓSTICO PRENATAL DE UNA DOBLE TRANSLOCACIÓN RECÍPROCA BALANCEADA CON UNA DUPLICACIÓN NO RELACIONADA EN 8q24.3 EN UN FETO CON HIPOPLASIA DE CUERPO CALLOSO
GR-9	110-Vier	<b>Galaz Montoya Carolina Isabel</b>	DERMOPATÍA RESTRICTIVA: EXPANDIENDO EL FENOTIPO DE LA HIPOCINESIA FETAL
GR-10	112-Vier	<b>Uría Gómez Conrado Emilio,</b> Gómez Oliván Leobardo Manuel, Morales Ávila Enrique, Blanco Aguirre Ma. Esther	FRECUENCIA DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ASOCIADAS A ABORTO TEMPRANO EN CULTIVOS PROCESADOS POR DIGESTIÓN ENZIMÁTICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL MATERNO PERINATAL MÓNICA PRETELINI SÁENZ DE JULIO 2015 A JULIO 2016

## DERIVATIVO DEL “CROMOSOMA Y” EN EL SÍNDROME DE TURNER: A PROPÓSITO DE UN CASO

Miriam Rivera (1), Sandra Ramos (1), Bertha Molina (1), Armando García (1), Esther Lieberman (1), Mauricio Rojas (2), Verónica Ulloa (1), Sara Frias (1,4).

(1) Departamento de Investigación en Genética Humana, (2) Departamento de Patología, Instituto Nacional de Pediatría. (4) Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.  
miri\_angles@hotmail.com, sera\_ramos@yahoo.com.mx

*Palabras claves: Síndrome de Turner, cromosoma marcador, mosaicismo.*

**Introducción.** El Síndrome de Turner (ST) es originado por ausencia o anomalía estructural de un cromosoma X. Se caracteriza fundamentalmente por talla baja, disgenesia gonadal y fenotipo clínico característico, es la única monosomía completa compatible con la vida. Su incidencia es 1:2500mv. Del 4 al 20% de las pacientes con ST tienen un cromosoma Y o sus derivados; en el 3% de los casos se han encontrado cromosomas marcadores no identificados. En las variantes citogenéticas con una línea celular del material del cromosoma Y puede haber un trastorno en la diferenciación sexual. El espectro fenotípico abarca desde el fenotipo femenino Turner hasta el masculino infértil. Con riesgo agregado de desarrollar gonadoblastoma si las gónadas no son removidas oportunamente. El gen SRY, mapeado en Yp11.3, es un factor de transcripción que regula la expresión de otros genes necesarios para la correcta diferenciación sexual, y su presencia en pacientes con ST se ha relacionado con el desarrollo de gonadoblastoma y otros tumores gonadales.

**Caso clínico.** Femenina de dos años 3 meses de edad, padres jóvenes sanos, no consanguíneos ni endogámicos. Tercera gesta de madre y primera de padre. G3P2A1. Gesta 1. Aborto espontáneo de primer trimestre, G2. Media hermana de 6 años sana. Sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Embarazo normoevolutivo con adecuado control prenatal. Al nacimiento con datos clínicos compatibles con Síndrome de Turner. Actualmente cursa con talla y peso en PC 3 para población normal (PC 75 para Síndrome de Turner). Hitos de neurodesarrollo normal para la edad. Normocéfala, facies triangular, fisuras palpebrales hacia abajo, puente nasal ancho, epicanto interno bilateral, paladar íntegro, úvula central, pabellones auriculares acopados con otoceros bilateral, cuello corto, ancho, con piel redundante e implantación baja de cabello, tórax ancho, en escudo, teletelia, mesocardio sin fenómenos agregados, sin megalias, área genital acorde a edad y género, sin virilización aparente, canal inguinal sin gónadas palpables, extremidades superiores con cúbito valgo y pulsos periféricos normales, en extremidades inferiores filiformes. Función tiroidea y US renal normales.

**Material y Métodos.** Se realizó análisis de citogenética clásica por bandeado GTG y citogenética molecular con las sondas CEP X, CEP Y (satélite III) y sonda LSI SRY.

**Resultados.** El análisis de citogenética convencional por bandas GTG y citogenética molecular mostraron: dos líneas celulares, una línea monosómica: 45,X y otra línea: 46,X,+ mar. En cuanto al FISH, el marcador hibridó con la sonda centrómerica del cromosoma Y (DYZ3).

De esta manera la fórmula citogenética de la paciente fue:

mos 45,X[126]/46,X,+mar [19].ish der(Y)(DYZ3<sup>+</sup>, SRY<sup>-</sup>).

De acuerdo al resultado de citogenética la paciente ameritó gonadectomía bilateral. Por histopatología, la gónada izquierda reportó túbulos seminíferos inmaduros y estroma ovárico compacto con evidencia de Trompa de Falopio. En la región gonadal derecha, se reportó presencia de conductos epididimarios, estructura tubaria, sin restos gonadales evidentes.

**Conclusión.** Los cromosomas marcadores pueden ser observados en mosaico. El contenido genético de un cromosoma marcador es importante para correlacionar el genotipo con el fenotipo, dependiendo del grado de mosaicismo puede influir en el fenotipo. En las pacientes con ST es de suma importancia determinar el origen cromosómico del marcador, debido al riesgo de presentar disgenesia gonadal, y por consecuencia el riesgo de desarrollar gonadoblastoma. A pesar de que el FISH no fue positivo con la sonda específica para SRY se está realizando la búsqueda mediante las técnicas moleculares pertinentes.

### **Bibliografía.**

1. Trovó de Marqui AB; Silva-Grecco RL, Spadotto BM. Prevalence of Y-chromosome sequences and gonadoblastoma in Turner syndrome. 2016. Rev Paul Pediatr. 34(1):114---121.
2. Fernandes S, Ventura V, Dória S, Barros A. Y-Chromosome Detection in Turner Syndrome. 2013. Human Genet Embryol 3: 115.



## RELACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE ÁCIDOS GRASOS EN EL LÍQUIDO FOLICULAR CON EL IMC EN MUJERES MEXICANAS

Patricia Zúñiga-Sánchez <sup>[1]</sup>, Claudia González-Ortega <sup>[1]</sup>, Patricia Cancino-Villareal <sup>[1]</sup>, Silvio Zaina <sup>[2]</sup>, Jorge Molina-Torres <sup>[3]</sup>, Sandra Martínez-Garza <sup>[1]</sup>, Antonio M. Gutiérrez-Gutiérrez<sup>[1]</sup>. [1] Instituto de Ciencias en Reproducción Humana VIDA. [2] Departamento de Ciencias de la Salud, División de Ciencias de la Salud, campus León, UG. [3] Laboratorio de Fitobioquímica, CINVESTAV, campus Irapuato. [q.f.b.patriciaz@gmail.com](mailto:q.f.b.patriciaz@gmail.com)

*Palabras clave: Líquido folicular, Ácidos grasos, IMC*

**Introducción:** Los ácidos grasos (AGs) son un componente importante en el microambiente de los folículos ováricos. Además, de su rol como fuente de energía celular tiene funciones biológicas importantes en la biogénesis de la membrana celular y señalización. Actúan como precursores de los esteroides y las prostaglandinas, los cuales son esenciales para una función reproductiva normal <sup>[1]</sup>. En el Líquido folicular, los AGs están presentes en una forma esterificada [triglicéridos (TG), ésteres de colesterol (CHE) y fosfolípidos (PL)] o como los AGs no esterificados (AGNE), <sup>[2]</sup>. La dieta materna, la condición corporal y el estado metabólico pueden tener un profundo efecto en la composición AGs del LF. Trastornos metabólicos tales como la obesidad y la diabetes de tipo II, están asociados con la regulación de la lipólisis, lo que lleva a concentraciones elevadas de AGNE en el suero, que se refleja en el LF del folículo dominante <sup>[3]</sup>

Determinar la presencia de AGs en el LF de mujeres sometidas a tratamientos de reproducción asistida en el Instituto de Ciencias en Reproducción Humana VIDA.

**Métodos.** Participaron un total de 88 mujeres. Criterio de inclusión: mujeres menores de 38 años de edad, sin enfermedades endócrinas. Criterio de exclusión: mujeres con reserva ovárica disminuida [Hormona Foliculoestimulante (FSH) > 10 UI]. Las pacientes se dividieron en dos grupos de acuerdo a su IMC; ya sea en IMC ≤ 25 (n=48) o IMC >25 (n=40). El análisis y cuantificación de ácidos grasos en las muestras de LF se realizó mediante cromatografía de gases acoplado a espectrofotometría de masas (Capaz de detectar ácidos desde 12 átomos de carbono hasta 24).

**Resultados:** Se identificaron 10 ácidos grasos presentes en el LF: Mirístico (C14:0); Palmitoleico (C16:1); Palmítico (C16:0); Esteárico (C18:0); Oleico (C18:1); Elaidico (C18:1); Linoleico (C18:2), Araquidónico (C20:4), Eicosatrienoico (C20:3); Eicosadienoico (C20:2). Los tiempos de

retención (Tr), las concentraciones y los porcentajes de los AGs se muestran en la tabla 1.

*Tabla 1. Concentración de AGs*

# C	Tr	µg/mL	%
<b>C14:0</b>	22.451	9.14	0.25
<b>C16:1</b>	27.159	25.18	0.68
<b>C16:0</b>	27.737	1,274.76	34.58
<b>C18:0</b>	32.532	169.36	4.59
<b>C18:1</b>	31.974	491.06	13.32
<b>C18:1</b>	32.051	34.60	0.94
<b>C18:2</b>	31.809	1,497.23	40.61
<b>C20:4</b>	35.512	147.54	4.00
<b>C20:3</b>	35.862	32.89	0.89
<b>C20:2</b>	36.280	5.10	0.14

De los ácidos presentes en el LF solamente dos fueron significativamente diferentes entre los grupos. En el grupo de IMC > 25 se encontró mayor concentración del ácido oleico que el grupo de IMC ≤ 25 (p= 0.0324), mientras que el ácido araquidónico estuvo más elevado en el grupo de IMC ≤ 25 (p=0.0050).

**Conclusión.** En el LF se detectaron 10 diferentes AGs. El de mayor concentración fue el linoleico (1,497.23 µg/mL) seguido del palmítico (1,274.76 µg/mL).

El ácido oleico fue el de mayor concentración en el grupo de IMC > 25, y en el grupo de IMC ≤ 25 el mayoritario fue el ácido araquidónico.

El resultado de este estudio evidencia el metabolismo lipídico del LF de acuerdo al IMC de las pacientes y esto puede tener un impacto en la calidad de los ovocitos de las mujeres.

**Agradecimientos:** CINVESTAV Irapuato laboratorio de Fitobioquímica.

**Bibliografía:** [1] Jungheim Emily S., Macones George, Odem Randall R., Patterson Bruce W., Lanzendorf Susan E., et al, 2011, Fertil Steril, 95:1970-4.

[2] Hoeck V Van, Leroy J L M R, Alvarez M Arias, D, Rizos, Gutierrez Adan, et al, 2013, Reproduction, 145 33-44.

[3] Shaaker Maghsod, Rahimipour Ali, Nouri Mohammad, Khanaki Korosh, Darabi Masoud, et al, 2012, Iran. Biomed. J., 16 (3):162-168.

## **DIAGNÓSTICO PRENATAL DE UNA DOBLE TRANSLOCACIÓN RECÍPROCA BALANCEADA CON UNA DUPLICACIÓN NO RELACIONADA EN 8q24.3 EN UN FETO CON HIPOPLASIA DE CUERPO CALLOSO**

Claudia G. Palacios Guerrero (1), Antonio Méndez González (2), Carlos Alberto Venegas Vega (3),  
Virginia Cámara Polanco (1), Mónica Quintana Palma (1), Israel Juárez Martínez (2), Patricia  
Grether González (1)

1. Laboratorio Diagen 2. Hospital de especialidades del niño y la mujer, Querétaro 3. Huella Génica  
klaux06@comunidad.unam.mx.

*Palabras clave: Doble translocación recíproca, rearrreglo cromosómico complejo, amplificación en 8q24.3.*

**Introducción.** Las translocaciones recíprocas son unos de los rearrreglos estructurales más comunes, con una frecuencia estimada de 1 en 500 recién nacidos vivos (1), en la mayoría de los casos uno de los padres es el portador de la translocación (2). Los rearrreglos cromosómicos complejos (RCC) son dos o tres translocaciones independientes, recíprocas o Robertsonianas que coexisten en el mismo individuo, aproximadamente el 70% son de novo (3). Se ha estimado que aproximadamente el 6% de las translocaciones recíprocas aparentemente balanceadas (TRAB), cursan con un fenotipo anormal mientras que el 25% de las RCC pueden presentarlo. Los microarreglos es la técnica actual más utilizada para investigar los rearrreglos cromosómicos aparentemente balanceados en pacientes con un fenotipo anormal.

**Material.** Se presenta el caso clínico de un feto de 22.5 semanas de gestación, producto de la gesta 4 (C1, A2) de una pareja joven, sana y no consanguínea con quistes aracnoideos del hemisferio derecho y agenesia de la porción posterior del cuerpo calloso.

**Métodos.** Se realizó cariotipo con bandas GTG en líquido amniótico y en sangre periférica de ambos padres. Se realizaron microarreglos con el microchip Cytoscan 750K de Affymetrix.

**Resultados.** El estudio citogenético en líquido amniótico mostró la presencia de dos translocaciones recíprocas aparentemente balanceadas, con una fórmula cromosómica 46,XY,t(2;11)(q31;q23),t(5;8)(p10;p10). El padre tuvo un cariotipo normal y la madre fue portadora de la t(5;8)(p10;p10). En los microarreglos se

identificaron 6 regiones con variaciones en el número de copias CNAs. Cinco regiones se sobrelapan >82% con CNVs reportadas en la base de datos de población fenotípica normal (DGVs). Adicionalmente se identificaron seis regiones con LOH. Estas CNAs y LOH parciales detectadas a la fecha no han sido reportadas en la literatura asociadas a patología genética. Se analizó en las bases de datos DECIPHER/ISCA la región restante con CNVs que se sobrelapa al 44% con DGVs. Esta región corresponde a una duplicación en 8q24.3 (501kbs). En DECIPHER existen solo 3 casos reportados con esta duplicación en pacientes con alteraciones conductuales y deterioro cognitivo, uno de ellos con crisis convulsivas.

**Conclusiones.** Se ha sugerido que el fenotipo anormal en casos de TRAB se debe a alteraciones o desbalances en los sitios de ruptura, sin embargo, en este caso no se observó desbalance a ese nivel lo que sugiere que la duplicación 8q24.3 sea la causante de las anomalías fetales observadas. Aún está pendiente el estudio con microarreglos de ambos padres para poder definir si la duplicación ocurrió de novo o fue heredada. Por otro lado, este caso resalta la importancia de la citogenética clásica en la detección de rearrreglos cromosómicos que no son detectados por los microarreglos y que tienen implicaciones clínicas muy importantes.

### **Bibliografía.**

1. Simoni M, Steiner CE, Gil-da-Silva-Lopes. 2015 Gene 573, 166-170
2. Höckner M., Spreiz A, Frühmesser A, Tzschach A, Dufke A, et al 2012. Cytogenet Genome Res 136 (4), 242–245.
3. Pellestor F, Anahory T, Lefort G, Puechberty J, Liehr T, et al 2011. Hum Reprod Update 17 (4), 476–494.

## DERMOPATÍA RESTRICTIVA: EXPANDIENDO EL FENOTIPO DE LA HIPOCINESIA FETAL

Carolina Isabel Galaz Montoya<sup>1,2</sup>

1. Servicio de Genética, Hospital Infantil del Estado de Sonora. 2. Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad del Valle de México Campus Hermosillo.

[carolina.galazm@gmail.com](mailto:carolina.galazm@gmail.com)

*Palabras clave: Dermopatía restrictiva, Hipocinesia fetal, laminopatía*

**Introducción:** La dermatopatía restrictiva (DR) (OMIM 275210) es una laminopatía poco frecuente, con heterogeneidad genética, la cual presenta datos prenatales compatibles con hipocinesia fetal(1,2). La mayoría se presenta como óbitos o muerte neonatal temprana, caracterizados por prematuridad, restricción de crecimiento intrauterino (RCIU), expresión facial fija con la boca abierta en forma de “O”, micrognatia, piel rígida y tensa, red venosa notoria, pueden coexistir erosiones y ulceraciones cutáneas que dan la apariencia de heridas (3). Se han identificado mutaciones en los genes *ZMPSTEN24* y *LMNA*, siendo el primero el más frecuentemente mutado. (4) Existen reportes de casos con las características clínicas sugestivas, sin mutación en estos genes, lo que sugiere una mayor heterogeneidad genética (3).

**Material y métodos:** Se revisa en servicio de patología a recién nacido con muerte neonatal temprana, se realiza historia clínica a los padres, no se pudo obtener muestra biológica del propósito, se toma muestra de sangre periférica de ambos padres, se extrajo DNA genómico de leucocitos.

**Resultados:** El probando es un recién nacido masculino con muerte neonatal temprana, el cual es producto de la gesta 2, hijo de padres sanos y jóvenes con antecedente de consanguinidad, hermana finada al nacimiento con características clínicas similares (Figura 1). Durante el embarazo se reportó ultrasonido a las 30 semanas de gestación (SDG) con disminución de movimientos fetales, miembros pélvicos en hiperextensión, hidrops fetal y polihidramnios. Parto eutócico a las 32 SDG, Peso: 1,500gr (P10), Talla: 42cm (P10), Apgar 3/-, se iniciaron maniobras de reanimación por depresión respiratoria sin resultado positivo, a la exploración física se encuentra recién nacido finado, con edema periauricular, PC: 27cm (P10), braquicefalia, fontanelas amplias, normotensas, fisuras palpebrales cortas y descendentes, puente nasal

deprimido con edema prenasal, nariz corta, inclinada convexa, con narinas antevertidas, micrognatia, boca en carpa con vermillion eritematoso, cuello corto, tórax prominente, edema de cordón umbilical, miembros torácicos flexionados, miembros pélvicos en hiperextensión con ambos pies varos, dorso sin alteraciones, piel con esclerosis y endurecimiento de manera generalizada, con red venosa notoria, en cuello zona anterior presenta una úlcera profunda de 5x2.5cm aproximadamente con bordes regulares bien delimitados, ligeramente sobre elevados, esquinas de la lesión con datos de desgarramiento. Se encuentra pendiente resultado de secuenciación génica de los genes *ZMPSTEN24* y *LMNA* en ambos padres.

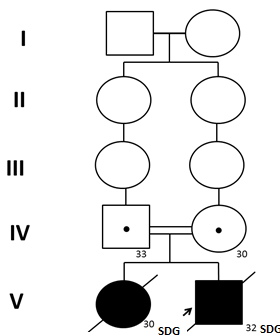


Fig. 1 Árbol genealógico.

**Conclusiones:** La dermatopatía restrictiva es un padecimiento raro, englobado dentro del diagnóstico de hipocinesia fetal, existe heterogeneidad genética por lo que es importante la caracterización molecular, además el asesoramiento genético y los potenciales pronósticos reproductivos pueden variar en base a estos resultados.

**Bibliografía:** (1) Morais P, Magina S, Céu Ribeiro M, Rodrigues M, Lopes J, Thi H, Wehnert M, Guimaraes H. 2009. *Eur J Pediatr* 168:1007-1012. (2) Ravenscroft G, Sollis E, Charles AK, North KN, Baynam G, Laing NG. 2011. *J Med Genet* 48:793-801. (3) Ahmad Z, Phadke SR, Arch E, Glass J, Agarwal AK, Garg A. 2012. *Clin Genet* 81:158-164. (4) Matuleviciene A, Meskiene R, Morkuniene A, Abrozaityte L, Meskauskas R, Garunkstiene R, Drazdiene N, Utkus A, Kucinskis V. 2016. *Clin Dysmorphol* 25:7-11.

**FRECUENCIA DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ASOCIADAS A  
ABORTO TEMPRANO EN CULTIVOS PROCESADOS POR DIGESTIÓN  
ENZIMÁTICA EN PACIENTES DEL HOSPITAL MATERNO PERINATAL  
MÓNICA PRETELINI SÁENZ DE JULIO 2015 A JULIO 2016**

Conrado E. Uría Gómez<sup>1,2</sup>, Leobardo Manuel Gómez Oliván<sup>1</sup>, Enrique Morales Ávila<sup>1</sup>, Ma. Esther Blanco Aguirre<sup>3</sup> 1) Facultad de Química UAEMex, 2) Laboratorio de Genética Humana Facultad de Medicina UAEMex, 3) Servicio de Genética Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz” ISEM, Toluca México.

[cuggao@yahoo.com](mailto:cuggao@yahoo.com) [meblancoaguirre@yahoo.com.mx](mailto:meblancoaguirre@yahoo.com.mx)

*Palabras clave: Aborto espontáneo, aborto temprano, alteraciones cromosómicas.*

**Introducción.** El aborto espontáneo del primer trimestre (AEPT) representa un problema importante en la reproducción humana. Entre un 15 y 20 % de los embarazos reconocidos clínicamente, terminarán en AEPT (1). El aborto espontáneo se define como la pérdida involuntaria del embarazo antes de que el feto sea viable, o sea, a las 20-22 semanas de gestación y/o cuando el feto pesa menos de 500 gramos. Se denomina aborto temprano o precoz a aquel que ocurre antes de las 11 semanas de gestación, correspondiendo al 80% de los abortos espontáneos. El resto ocurre después de las 12 semanas sobre todo entre la 13 y 14, y se denominan como abortos tardíos. Esta clasificación tiene cierta utilidad clínica ya que la mayoría de los abortos precoces corresponden a huevos aberrantes o anembrionicos, mientras que los abortos con feto son generalmente tardíos (2). De acuerdo con reportes internacionales, la frecuencia de alteraciones cromosómicas (AC) asociada con AEPT oscila entre un 50 y 60% (3), siendo más frecuentes las trisomías (4). El objetivo del trabajo es presentar los hallazgos citogenéticos en el Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini Sáenz ISEM de Toluca.

**Material.** En este preliminar se hizo el corte en la muestra número 50. Edad gestacional < 12 semanas, edad materna con intervalo de edad de 15-42, ( $\bar{X}$ =24.8 años), con/sin recurrencia de la pérdida gestacional.

**Métodos.** Se llevó a cabo cultivo *in situ* por la técnica de digestión enzimática empleando tripsina y colagenasa. Se analizaron 20 metafases con bandas GTG (resolución de 400) de al menos tres cultivos primarios en cada una de las muestras.

**Resultados.** De las 50 muestras recabadas, 2 de ellas fueron excluidas y 3 fueron eliminadas. De las 45 muestras analizadas, 37 casos fueron normales: 34 presentaron

complemento sexo-cromosómico XX y las 3 restantes XY. En 8 casos se determinó un cariotipo anormal, del tipo aneuploidía (Tabla 1).

*Tabla 1. Características fenotípicas del propósito*

CASO	CARIOTIPO	PGR
1	45,X	(-)
2	mos 45,X[9]/46,XX[11]	(+)
3	mos 47,XX,+2[2]/46,XX[18]	(-)
4	47,XX,+8	(+)
5	mos 47,XX,+13[5]/46,XX[15]	(-)
6	mos 47,XX,+16[3]/46,XX[17]	(-)
7	mos 47,XX,+18[7]/46,XX[13]	(-)
8	47,XX,9qh+,+22	(-)

PGR: Pérdida gestacional recurrente

**Conclusiones.** El porcentaje de anomalías cromosómicas hasta ahora es del 17.7 %. El 100 % de las AC son aneuploidías, con edad gestacional de intervalo 5.6 a 11.0 semanas y edad materna promedio de 27.5 años (20-42). La tasa de éxito en el crecimiento celular es del 95.7 %. Las AC en casos de pérdida gestacional recurrente es del 22.2%.

**Bibliografía.**

- 1.- Hernández-Gómez, M. et-al. (2013) Ginecol Obstet Mex 81:733-737.
- 2.- Menéndez Hernández F. (2003). Gac Méd Méx; 139:47-53.
- 3.- Sugiura-Ogasawara M. et-al (2012) Hum Reprod 27:2297-303.
- 4.- Hardy, K., Hardy PJ, Jacobs PA, Lewallen K, Hassold TJ. (2016). Am J Med Genet A. 10;1-10.



# GENÉTICA Y CÁNCER

Viernes 11 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. Nelly Margarita Macías Gómez Dra. Patricia Pérez Vera	GC-11, GC-12, GC-13, GC-14, GC-15, GC-16

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
GC-11	114-Vier	<b>Ortiz Galvez Victor Manuel</b> , Ramírez Martínez Elizabeth Candy, Jarquín Ramírez Berenice, Rivera Sánchez Netzi, Ramos Solís Victor, Garay Sánchez Sergio, Cubria Juárez Maria del Pilar, Aguilar Escobar Dinora, Escamilla Asiain Gabriela, Vega-Vega Lourdes, Vázquez Mena Oscar.	DIAGNÓSTICO DE CERTEZA DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL INFANTIL TELETÓN DE ONCOLOGÍA
GC-12	116-Vier	<b>Gutiérrez Zepeda Bricia Melissa</b> , Martínez Camberos Alejandra Paola, Romero Quintana José Geovanni, Arámbula Meraz Eliakym, Picos Cárdenas Verónica Judith, Romo Martínez Enrique Jhonatan, García Magallanes Noemi.	ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS Arg72Pro DEL GEN <i>P53</i> y -309T>G EN EL GEN <i>MDM2</i> EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA
GC-13	118-Vier	<b>Arellano Gutierrez Claudia Vanessa</b> , Rodríguez Ballesteros Diana Casandra, Navarrete Ramírez Rosa María, Galván Reyes Samantha Dayane, Fragoso Sandoval Fabiola, Jiménez Villanueva Xicoténcatl, Ugarte Briones Carlos, Bravata Alcántara Juan Carlos, Figueroa González Gabriela, Muñoz Sánchez José Luis, Chávez Ocaña	PAPEL DE AhR y RBX1 EN EL SISTEMA DE UBIQUITINA-PROTEASOMA PARA LA DEGRADACIÓN DEL ER $\alpha$ EN EL PROCESO DE CÁNCER DE MAMA HORMONODEPENDIENTE.

		Sonia, Sierra Martínez Mónica, Reyes Hernández Octavio Daniel	
GC-14	120-Vier	<b>Aguilar y Méndez Dione,</b> Villarreal Garza Cynthia	IDENTIFICACIÓN DE PORTADORAS DE MUTACIONES ASOCIADAS CON CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO MEDIANTE EL USO DE PANELES GENÉTICOS: EXPERIENCIA DE 2 AÑOS DEL CENTRO DE CÁNCER DE MAMA DEL HOSPITAL ZAMBRANO HELLION
GC-15	122-Vier	<b>Irigoyen Arredondo Martin de Jesus,</b> Morales Hernández Karla, Galarza Robles L, Romo Martínez JE, Bojórquez Sánchez C, Romero Quintana JG, Benítez García I, García Magallanes N	FRECUENCIA DEL POLIMORFISMO rs2372536 DEL GEN <i>ATIC</i> EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN SINALOA
GC-16	124-Vier	<b>Lugo Trampe Angel,</b> Trujillo Murillo Karina del Carmen, Chang Rueda Consuelo, Corzo Mancilla Jordan, López García Maximiliano Arahon, Espinoza Ruiz Marisol	DETECCION DE VIRUS EN CANCER DE MAMA POR PCR CUANTITATIVA EN ARREGLO



## DIAGNÓSTICO DE CERTEZA DE PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA EN EL HOSPITAL INFANTIL TELETON DE ONCOLOGÍA

Víctor Manuel Ortiz Gálvez, Elizabeth Candy Ramírez Martínez, Berenice Jarquín Ramírez, Netzi Rivera Sánchez, Víctor Ramos Solís, Sergio Garay Sánchez, María del Pilar Cubria Juárez, Dinora Aguilar Escobar, Gabriela Escamilla Asiain, Lourdes Vega Vega, Oscar Vázquez Mena.

vazquez@hospitalteleton.org.mx

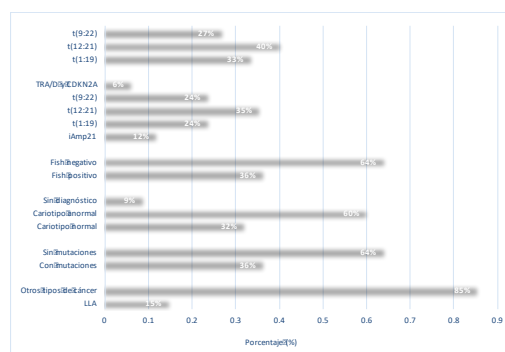
*Palabras clave: LLA, leucemia pediátrica, epidemiología*

**Introducción.** La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es una enfermedad neoplásica de células progenitoras hematopoyéticas inmaduras (linfoblastos) comprometidas hacia un linaje T o B producidas en la medula ósea (1). La primera evaluación en el diagnóstico de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) se basa en la morfología e inmunofenotipo (1,2). Los marcadores moleculares y citogenéticos ofrecen información benéfica para entender la biología y la patogénesis de LLA. En este punto se establece la estratificación del riesgo y selección del protocolo de quimioterapia específico (3). El objetivo del presente trabajo fue identificar mediante inmunofenotipo, cariotipo, FISH, y RT-PCR, las alteraciones moleculares que ayuden a dar certeza diagnóstica a pacientes pediátricos sin tratamiento con diagnóstico de LLA en el HITO.

**Material.** Para citometría de flujo se utilizó el equipo Gallios Beckman-Coulter con 8 canales de fluorescencia. Se utilizaron primers marcados prediseñados para la PCR utilizando la enzima FastStar mix de Roche. Para FISH se utilizaron sondas comerciales marca Vysis de Abbott Molecular mientras que para el cariotipo se utilizó el medio de cultivo Marrow Max de Invitrogen.

**Métodos.** Este es un estudio de tipo descriptivo, observacional y transversal. De diciembre de 2013-Agosto 2016 se han recibido un total de 322 pacientes en el HITO en Queretaro, Qro, de los cuales 47 fueron diagnosticados con LLA (15%), éstos pacientes fueron evaluados y diagnosticados por diferentes técnicas de laboratorio: morfología, inmunofenotipo (citometría de flujo), citogenética (técnica de bandedo GTG y FISH) y biología molecular (RT-PCR en tiempo real).

**Resultados.** A los 47 pacientes con diagnóstico de LLA por inmunofenotipo se realizaron pruebas citogenéticas (FISH y cariotipo) y moleculares (RT-PCR) encontrándose que el 60% tiene un cariotipo anormal y las mutaciones encontradas por FISH están en el 36% de las muestras analizadas. Las alteraciones principales encontradas por RT-PCR en tiempo real son la t(12:21) en el 40% y la t(1:19) en el 33% y la t(9:22) en el 27%; mientras que para FISH se pudieron detectar pacientes con iAmp21 y TRA/D y CDKN2A.



*Fig. 1. LLA en pacientes pediátricos en el HITO. Porcentaje de resultados obtenidos por pruebas citogenéticas y moleculares en 47 pacientes con LLA.*

**Conclusiones.** La LLA corresponde al 25-35% de todos los casos de cáncer pediátrico (4), en el HITO el 15% pertenece a este tipo de cáncer identificado por inmunofenotipo. Se ha reportado que pacientes con LLA presentan alteraciones cromosomales detectables por cariotipo, FISH o técnicas moleculares en un 75%(4), nosotros detectamos que el 60% tiene un cariotipo anormal y en el 36% de los casos se encontraron mutaciones por FISH y/o PCR. Diferentes estudios sugieren que las principales translocaciones que se encuentran en pacientes pediátricos con LLA son la t(12:21) y las translocaciones t(9:22), t(1:19) y a t(4:11) menor al 9% (4); en los pacientes del HITO las principales translocaciones son la t(12:21), t(1:19) y t(9:22). Un análisis más detallado para BCR-ABL evidenció que el 50% de los pacientes con esta translocación presentó la variante menos común: p210; es posible que para la población mexicana estas translocaciones sean más frecuentes que en poblaciones ya reportadas. El diagnóstico integral por citometría de flujo y las técnicas de cariotipo, FISH y RT-PCR favorecen la eficacia del diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes en el HITO.

### Bibliografía.

- Vyas, Paresh et al. 2015 Biol Blood Marrow Transplant 21:S3-S10
- Chiaretti, S. et al 2014. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2014; 6:73-82.
- Brisson et al. 2015 Ecancermedicallscience 9: 539-545.
- Costa et al. 2014 Clin Proteomics 11:31-40.

## ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS Arg72Pro DEL GEN *P53* y -309T>G EN EL GEN *MDM2* EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

BM Gutiérrez-Zepeda<sup>1</sup>, AP Martínez-Camberos<sup>1</sup>, JG Romero-Quintana<sup>1</sup>, E Arámbula-Meraz<sup>1</sup>, VJ Picos-Cárdenas<sup>2</sup>, EJ Romo-Martínez<sup>3</sup>, N García-Magallanes<sup>3</sup>.

1. Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa.

2. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa.

3. Ingeniería en Biotecnología. Universidad Politécnica de Sinaloa, Mazatlán, Sinaloa.

[bricia\\_melissa@hotmail.com](mailto:bricia_melissa@hotmail.com) [ngarcia@upsin.edu.mx](mailto:ngarcia@upsin.edu.mx)

*Palabras clave: Polimorfismos, P53, MDM2, Cáncer de mama*

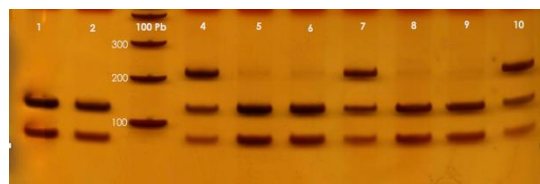
**Introducción.** El cáncer de mama (CM) se origina cuando las células en el seno comienzan a crecer en forma descontrolada, lo cual se puede deber a la pérdida de la función de genes supresores de tumores (GST) y/o la activación de oncogenes (1). *P53* es un GST con función reguladora de la proliferación celular, frenando las células en G1 hasta que el daño en el ADN sea reparado o induciéndolas a apoptosis (2). Por otra parte, el gen *MDM2* expresa una proteína encargada de regular la expresión del gen *P53* manteniendo su baja expresión en condiciones normales, anulando las propiedades anti proliferativas y apoptóticas de *P53* (3). El objetivo del presente trabajo fue analizar los polimorfismos Arg72Pro del gen *P53* y -309T>G en el gen *MDM2* y su asociación en pacientes con CM.

**Material.** Se analizaron un total de 40 muestras de ADN de pacientes femeninas (20 con CM y 20 sin CM).

**Métodos.** La detección de los polimorfismos se realizó por PCR-RFLPs utilizando enzimas de restricción específicas para cada mutación (BstUI y MspAII para los genes *P53* y *MDM2* respectivamente), los productos de las digestiones se visualizaron en geles de poliacrilamida. Se realizó la prueba de equilibrio de Hardy-Weinberg y distribución de Ji-cuadrada.

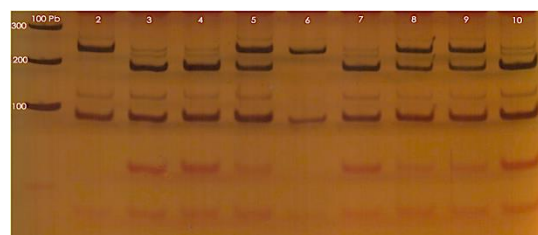
**RESULTADOS.** Para *P53* se obtuvieron los siguientes genotipos: individuos normales A/A (CM=1, SCM=1), individuos heterocigotos A/G (CM=9, SCM=6) e individuos mutados G/G (CM=10, SCM=13); y para *MDM2*: individuos normales T/T (CM=2, SCM=5), individuos heterocigotos T/G (CM=11, SCM=11) e individuos mutados G/G (CM=7, SCM=4).

*Figura 1. En el carril 1 y 2 se pueden apreciar los genotipos*



*mutados G/G para P53 en muestras con CM,*

*mientras que en los carriles 4-10 comprenden muestras sin CM para P53, siendo así 4, 7 y 10 heterocigotos A/G, mientras que el resto mutadas.*



*Figura 2. Los carriles 2-5 comprenden muestras con CM para el gen MDM2, siendo los carriles 2 normal T/T, 3 y 4 mutados G/G y 5 heterocigoto T/G. Mientras los carriles 6-10 corresponden a muestras sin CM para el gen MDM2 mostrando los siguientes genotipos: 6 normal T/T, 7 y 10 mutado G/G, 8 y 9 heterocigotos T/G.*

**Conclusión.** En nuestro estudio se pudieron analizar los polimorfismos Arg72Pro del gen *P53* y -309T>G en el gen *MDM2*, obteniendo resultados estadísticamente significativos, pudiendo observar la prevalencia genotípica en muestras con CM una mayor cantidad de genotipos mutados con respecto a *P53*, mientras para *MDM2* prevalecen más los genotipos heterocigotos.

**Agradecimientos.** Este proyecto fue financiado con recursos internos de la Universidad Politécnica de Sinaloa.

### Bibliografía.

- Flores P Carlos, Sobrevia L Luis. Tumorigénesis y proteína mdm2. Rev. méd. Chile. 2000 Mayo; 128( 5 ): 539-546.
- Haupt, Y, Maya, R., Kazaz, A., & Oren, M. (1997). Mdm2 promotes therapid degradation of p53. Nature, 387(6630), 296-299.
- JONES, Stephen N., et al. Rescue of embryonic lethality in Mdm2-deficient mice by absence of p53. Nature, 1995, vol. 378, no 6553, p. 206-208.

## PAPEL DE AhR y RBX1 EN EL SISTEMA DE UBIQUITINA-PROTEASOMA PARA LA DEGRADACIÓN DEL ER $\alpha$ EN EL PROCESO DE CÁNCER DE MAMA HORMONODEPENDIENTE.

Claudia Vanessa Arellano Gutiérrez<sup>1\*</sup>, Diana Casandra Rodríguez Ballesteros, Rosa María Navarrete Ramírez, Samantha Dayane Galván Reyes, Fabiola Fragos Sandoval, Xicoténcatl Jiménez Villanueva, Carlos Ugarte Briones, Juan Carlos Bravata Alcántara<sup>1</sup>, Gabriela Figueroa González<sup>3</sup>, José Luis Muñoz Sánchez<sup>4†</sup>, Sonia Chávez Ocaña<sup>1</sup>, Mónica Sierra Martínez<sup>1</sup>, Octavio Daniel Reyes Hernández<sup>1,2\*</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Investigación, Hospital Juárez de México, Av. IPN 5160, C.P. 07760, Ciudad de México, México.

<sup>2</sup> Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, Batalla del 5 de Mayo Esq. Fuerte de Loreto S/N, 09320, Ciudad de México, México

<sup>3</sup> CONACyT – Instituto Nacional de Cancerología – San Fernando No. 22, Tlalpan, C.P. 14080, Ciudad de México, México.

<sup>4</sup> Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Prolongación de Carpio y Plan de Ayala s/n, Col. Santo Tomás, 11340, Delegación Miguel Hidalgo.

\*[c\\_varella@ymail.com](mailto:c_varella@ymail.com) \*[maiden\\_sp@yahoo.com.mx](mailto:maiden_sp@yahoo.com.mx); 5747 7560 Ext. 7330

*Ubiquitinación, Cáncer de mama, Receptor para estrógenos alfa*

**Introducción.** El proceso de degradación de las proteínas en eucariontes es impulsado a través del sistema ubiquitina proteasoma (SUP) (1). En los seres humanos, las alteraciones en el SUP se asocian con el cáncer de mama hormonodependiente (CMH), el principal tratamiento es el Tamoxifeno, un inhibidor del Receptor de estrógenos alfa (ER $\alpha$ ) (2); por otra parte, no todas las pacientes CMH responden al tratamiento, sin embargo una alternativa independiente para prevenir la unión de estrógenos con el ER $\alpha$  es la degradación de dicho receptor (3). Este proceso de degradación es llevado a cabo por el SUP, a través de las enzimas ubiquitinadoras (UBE) AhR y RBX1, que reconocen a este receptor (4).

Determinar la expresión de AhR, ER $\alpha$  y RBX1, en pacientes con cáncer de mama del Hospital Juárez de México.

**Material:** Biopsias de pacientes que ingresan al área de oncología. Nitrógeno líquido, TRIzol, Sondas TaqMan, Termociclador en tiempo real *applied biosystem*®.

**Métodos.** Las muestras se agruparon en: pacientes que no expresan ER $\alpha$  (ER-); mujeres con ER $\alpha$ <50%; y las mujeres con ER $\alpha$ >50%. Se realizó la extracción de RNA con la técnica de TRIzol. La participación de AhR y RBX1, se analizó mediante RT-qPCR y para el ER se utilizó la técnica de inmunohistoquímica.

**Resultados.** En el grupo ER-, RBX1 mostro un incremento en su expresión en comparación con los grupos ER $\alpha$ <50% y ER $\alpha$ >50% (Fig 1c): A mayor nivel de RBX1, menor son los niveles de ER, debido a una mayor ubiquitinación seguida por degradación de ER $\alpha$  (Fig 1a). En el grupo

ER $\alpha$ <50%, AhR participa como un factor transcripcional en lugar de como UBE.

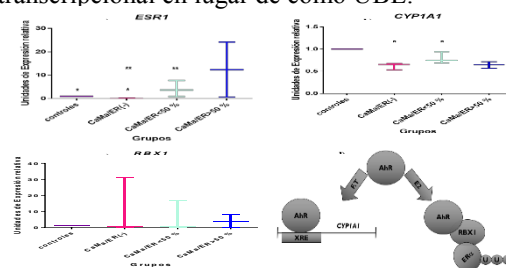


Figura 1. Cuantificación de la expresión de a) *ESRI*, b) *CYP1A1*, c) *RBX1* y d) Esquema representativo de la vía de degradación de ER por el SUP.

Los altos niveles de expresión de RBX1 no son suficientes para regular la ubiquitinación y degradación de ER $\alpha$ ; se trata de un requisito el tener la participación de ambas enzimas AhR y RBX1. La alta expresión de RBX1 y la actividad enzimática potencial de AhR (Fig 1b) como UBE, son complemento de la otra para explicar los niveles más bajos de ER en el grupo respecto ER- al grupo ER $\alpha$ <50% (Fig 1d).

**Conclusiones.** Nuestros hallazgos sugieren que los cambios en los niveles de ER son dependientes del SUP a través de la participación conjunta de la UBE AhR y RBX.

**Agradecimientos.** Al Hospital Juárez de México por las facilidades otorgadas en la realización de este proyecto. Mi admiración y reconocimiento al Dr. José Luis Muñoz Sánchez, Q.E.P.D.

### Bibliografía.

1. Ciechanover A, *et al.* 2003 *Biochem. Soc.* 31(2): 474–81.
2. Albertson D, *et al.* 2008. *Nat* 40(7): 821–22.
3. Hall J, *et al.* 2010. *J. Mol. Endocrinol* 24(2): 359–69.
4. Androutsopoulos V, *et al.* 2013. *PLoS ONE* 8(12): e82487

## IDENTIFICACIÓN DE PORTADORAS DE MUTACIONES ASOCIADAS CON CÁNCER DE MAMA HEREDITARIO MEDIANTE EL USO DE PANELES GENÉTICOS: EXPERIENCIA DE 2 AÑOS DEL CENTRO DE CÁNCER DE MAMA DEL HOSPITAL ZAMBRANO HELLION

Dione Aguilar y Méndez<sup>1</sup>, Cynthia Villarreal Garza<sup>2</sup>. 1 Genetista del Centro de Cáncer de Mama del Hospital Zambrano Hellion, 2 Directora de Oncología Clínica del Centro de Cáncer de Mama del Hospital Zambrano Hellion e Investigadora del Instituto Nacional de Cancerología (INCAN).

[dra.dioneaguilar@tecsalud.mx](mailto:dra.dioneaguilar@tecsalud.mx)

*Palabras clave: cáncer de mama, NGS, VSI*

**Introducción:** El cáncer de mama es el diagnóstico oncológico más frecuente en mujeres de todo el mundo. Las mutaciones genéticas germinales explican el 10% de los casos de cáncer de mama; *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *CDH1*, *PTEN* y *STK11* son genes de alta penetrancia con riesgo aumentado >5 de cáncer de mama. Existen genes con penetrancia moderada con riesgo de >2 a 5 veces de cáncer de mama.<sup>1,2</sup> Actualmente la tecnología de Secuenciación de Siguiete Generación (*NGS*, por sus siglas en inglés) permite estudiar simultáneamente varios genes e identificar mayor número de portadoras de mutaciones.<sup>2</sup> El objetivo es describir la experiencia del Programa de Cáncer Hereditario del Centro de Cáncer de Mama del Hospital Zambrano Hellion.

**Material y Métodos:** Se incluyeron 33 mujeres con cáncer de mama con criterios de NCCN para uno o más síndromes de predisposición hereditaria a cáncer de mama. Las pacientes fueron evaluadas por médicos con entrenamiento en Asesoramiento Genético de Cáncer Hereditario (Oncólogo y/o Genetista) del Centro de Cáncer de Mama del Hospital Zambrano Hellion en el periodo comprendido de enero del 2014 a junio del 2016.

**Resultados:** Se identificaron 5 portadoras de mutaciones germinales: 2 *BRCA1*, 1 *TP53*, 1 *CHEK2* y 1 portadora de mutaciones en *ATM* y *CHEK2*; 7 portadoras de variantes de significado incierto (11 VSI: *APC* (2); *ATM*; *CHEK2*; *PMS2*; *APC*; *BRIP1*, *CDH1*, *RET*; *SMAD4*, *CDH1*); 6 pacientes negativas y están pendientes 15 resultados (n=10 con una probabilidad >10% de ser portadora para *BRCA1* o *BRCA2* de acuerdo al modelo matemático Tyrer-Cuzick.

**Conclusiones:** El uso de paneles genéticos permitió identificar mayor número de portadoras de mutaciones germinales de las que se hubieran identificado mediante la estrategia secuencial de un solo gen (15.8% Vs. 5.0%).

Dos de los genes mutados son de alta penetrancia y dos son de penetrancia moderada. En la literatura médica existen 17 individuos con cáncer de mama con dos mutaciones en genes de penetrancia moderada, sin que esto influya en la edad de presentación del cáncer. Se implementaron medidas de seguimiento y reducción de riesgo adecuadas para cada caso y sus familiares portadores. El seguimiento de las pacientes con VSI se ha basado en los antecedentes familiares oncológicos, actualizando periódicamente la historia clínica familiar sin haberse re-catalogado ninguna VSI hasta la fecha. En una colaboración previa con el INCAN, en una n=133 se demostró que el modelo Tyrer-Cuzick tiene una AUC=0.6 para *BRCA1* y *BRCA2* por lo que probablemente se identifiquen 10 portadoras de mutaciones en alguno de estos genes.

**Agradecimientos:** Agradezco la participación del equipo multidisciplinario del Centro de Cáncer de Mama para el tratamiento y seguimiento de las pacientes portadoras y de las pacientes en alto riesgo de cáncer hereditario.

### **Bibliografía:**

- 1.- Young, E. L., et al. "Multigene testing of moderate-risk genes: be mindful of the missense." *Journal of medical genetics* 53.6 (2016): 366-376.
- 2.- Tung, Nadine, et al. "Frequency of mutations in individuals with breast cancer referred for BRCA1 and BRCA2 testing using next-generation sequencing with a 25-gene panel." *Cancer* 121.1 (2015): 25-33.
- 3.- Weitzel, Jeffrey N., et al. "Assessment of the clinical presentation of patients with at least two deleterious mutations on multi-gene panel testing." *ASCO Annual Meeting Proceedings*. Vol. 33. No. 15\_suppl. 2015.



## FRECUENCIA DEL POLIMORFISMO rs2372536 DEL GEN ATIC EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE EN SINALOA

Irigoyen-Arredondo M.J<sup>1</sup>, Morales- Hernández K<sup>2</sup>, L. Galarza-Robles<sup>3</sup> J.E. Romo Martínez<sup>1, 4</sup>, C. Bojórquez Sánchez<sup>1, 4</sup>, J. G. Romero Quintana<sup>2</sup> I. Benítez García<sup>3</sup>, N. García-Magallanes<sup>3\*</sup>.

1 Maestría en Ciencias Aplicadas, Universidad Politécnica de Sinaloa. 2 Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa. 3 IMSS Hospital General de Zona 3. 4 Ingeniería en Biotecnología, Universidad Politécnica de Sinaloa.

\*ngarcia@upsin.edu.mx

*Palabras claves:* rs2372536, Sinaloa, Artritis reumatoide, ATIC.

**Introducción.** La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune mediada por células T, se caracteriza por una inflamación crónica de las articulaciones (1). La AR afecta aproximadamente al 1% de la población a nivel mundial. En la actualidad no existe cura para la AR, pero el fármaco más utilizado es el Metotrexato, no obstante el 40% de los pacientes no responde a este tratamiento, es por ello que estudios se han enfocado a establecer la susceptibilidad a esta resistencia. El gen *ATIC* está asociado a esta susceptibilidad porque forma parte de la ruta biosíntesis de Novo de purinas y está involucrado en la liberación extracelular de la adenosina (2). Por estos motivos el objetivo del presente trabajo es estudiar la frecuencia del polimorfismo rs2372536 del gen *ATIC* en pacientes con AR de Sinaloa.

**Materiales.** Se utilizaron muestras de pacientes con AR, diagnosticados de acuerdo con los criterios del ACR de 1987 a 2010 que completaron el cuestionario que permitió conocer su esquema de tratamiento, captados en el periodo de marzo de 2015 a junio de 2016.

**Métodos.** La extracción de ADN se realizó por el método de método de gustincich. Los SNP fueron genotipificados utilizando el sistema de sondas Taqman® de Applied Biosystem. Se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg.

**Resultados.** Se recolectaron un total de 79 muestras de las cuales 74 muestras corresponden a pacientes femeninas con AR y 5 muestras a pacientes masculinos; se obtuvieron los siguientes genotipos: 38 para homocigoto normal (C/C), 31 para heterocigoto (G/C) y 10 para homocigoto mutado (G/G).

El resultado de las frecuencias genotípicas y alélicas se presenta a continuación en la gráfica 1 y 2. El equilibrio de Hardy-Weinberg demuestra que la población está en equilibrio ( $p=0.37$ ).

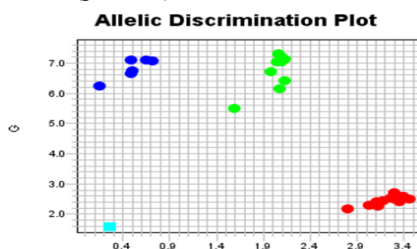
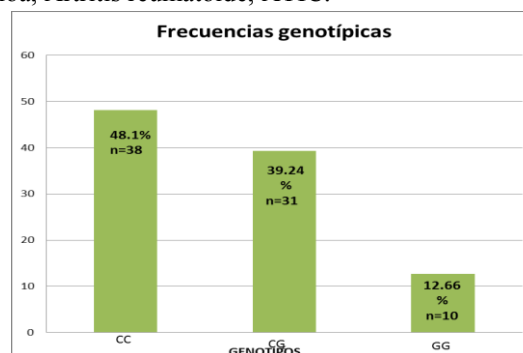
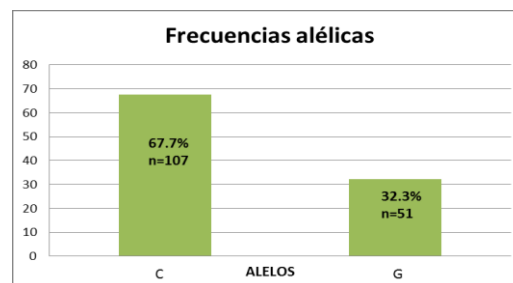


Figura 1. Genotipos pacientes con AR. Azul homocigoto G/G. Verde heterocigoto C/G. Rojo homocigoto C/C.



Gráfica 1. Frecuencias genotípicas observadas en pacientes con AR.



Gráfica 2. Frecuencias alélicas observadas en pacientes con AR.

**Conclusión.** Se demostró que los genotipos estuvieron presentes en la población de estudio. Los resultados de las frecuencias alélicas al compararlos los resultados de nuestras frecuencias con otras poblaciones resultaron ser similares con poblaciones europeas (G 0.32, C 0.68) y con estudios reportados de América. A pesar de que nuestra población tiene un componente africano no se encontraron similitudes en las frecuencias (G 0.06, C 0.94).

### Agradecimientos.

Este proyecto fue financiado por la Secretaria de Educación Pública, México DF, México a través de apoyos al Fomento para la Generación y Aplicación Innovadora del Conocimiento (PRODEP/SES-SEP). Y con apoyo de recursos internos de la Universidad Politécnica de Sinaloa.

### Bibliografía.

- Barbera, A. y M. C. Domínguez. 2004. 21: 189-201.
- Vinaccia, S., S. Tobon, E. Moreno- San Pedro, J. Cadena y J. M. Anaya (2005). International Journal of Psychology and Psycholical Therapy; 5: 47-61.

## DETECCION DE VIRUS EN CANCER DE MAMA POR PCR CUANTITATIVA EN ARREGLO

Ángel Lugo Trampe <sup>1,4</sup>, Karina del Carmen Trujillo Murillo <sup>1,2,4</sup>, Consuelo Chang Rueda <sup>3</sup>, Jordan Corzo Mancilla <sup>1</sup>, Maximiliano Arahon López García <sup>1</sup>, Marisol Espinoza Ruiz <sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Escuela de Medicina Humana, Campus IV, UNACH. <sup>2</sup> Hospital Regional de Alta Especialidad “Ciudad Salud”. Tapachula, Chiapas. <sup>3</sup> Facultad de Ciencias Químicas, UNACH. <sup>4</sup> Genodiagnóstica SA de CV. Correo Electrónico: [lugoweb\\_2@hotmail.com](mailto:lugoweb_2@hotmail.com)

Palabras clave: Cáncer, mama, virus

**Introducción.** El cáncer de mama (CaMa) es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo (1). En México desde el año 2006 el CaMa es causante de un mayor número de defunciones con respecto al cáncer cervicouterino (CaCu) (2). Chiapas se ubica a nivel nacional entre los cinco estados con mayor incidencia en CaMa y CaCu (3). Se estima que un 15% de todos los cánceres humanos tienen un origen viral. Con base en lo anterior, se realizó la búsqueda intencionada de virus en cáncer de mama a través de la innovación con el desarrollo, validación y aplicación de un ensayo de PCR cuantitativa en arreglo, y la posterior confirmación y caracterización de las secuencias virales identificadas.

**Material.** Se diseñaron oligonucleótidos y sondas Taqman® para identificar virus asociados a cáncer en humano: virus del papiloma humano (HPV), virus de tumor mamario murino (MMTV), virus xenotrópico relacionado con el virus de la leucemia murina (XMRV), virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), virus herpes simple tipo 1 (HSV-1) y 2 (HSV-2), virus herpes humano tipo 8 (HHV-8), virus de la leucosis bovina (BLV), y virus linfotrópico de las células T tipo 1 (HTLV-1); para un Ensayo de PCR Cuantitativa en formato Arreglo (qPCR Array) Multiplex capaz de detectar 21 agentes virales, incluyendo un control de DNA y un control interno de reacción. Se contó con secuencias blanco plasmídicas como controles.

**Métodos.** Todas las reacciones de amplificación se realizaron en un Termociclador 7500 Fast Real Time PCR System de Applied Biosystems. Se evaluó la sensibilidad, especificidad y reproducibilidad del ensayo, tanto en format individual como multiplex. Se analizaron 172 muestras de pacientes con CaMa y 10 tejidos mamaros no neoplásicos (fibroadenomas y muestras de tejido de mama normal procedentes de mamoplastias reductoras). Las muestras fueron colectadas de pacientes atendidas en el

Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud (HRAECS), Tapachula, Chiapas. Se extrajo DNA partir de biopsias embebidas en parafina con el estuche comercial NucleoSpin® DNA FFPE (Macherey-Nagel). Para las reacciones de amplificación se utilizó el estuche Universal MasterMix (Life Technologies).

**Resultados.** La edad promedio de las 172 pacientes incluidas fue  $50 \pm 11$  años. La mayoría de las pacientes fueron diagnosticadas con CaMa invasor. Únicamente, se logró detectar a los virus HPV, MMTV y EBV en las muestras de CaMa analizadas. La frecuencia de HPV fue del 30% (51/172); valor alto comparado con lo reportado previamente en población mexicana: 4.4% [3/67] y 0% [0/118] (2; 4). La mayoría de los HPV fueron genotipos 16 y 18, además de 58. De las 172 biopsias 24% (41/172) fueron positivas para MMTV; siendo mayor que lo reportado en población mexicana: 4.2% [5/119] (5). Solo se detectó una muestra positiva para EBV (0.6%). No se identificaron virus en los tejidos mamaros no cancerosos. La secuenciación de DNA confirmó la identidad del 100% de los virus identificados.

**Conclusiones.** Se logró desarrollar un ensayo qPCR Array Multiplex para la detección de 21 secuencias virales.

**Agradecimientos.** Al fondo FOSISS Proyecto: SALUD-2012-01-180845 por el financiamiento otorgado para la realización del trabajo.

### Bibliografía.

1. Formenti SC, et al. Int J Breast Cancer. 2012;249501.
2. Herrera-Romano L, et al. Med Oncol. 29(3):1515-17.
3. Knaul FM, et al. Salud Publica Mex. 51 Suppl 2:s335-344.
4. Mendizabal-Ruiz, et al. Breast Cancer Res Treat. 114(1):189-94.
5. Zapata-Benavides P, et al. Intervirology. 50(6):402-7.

# CITOGENÉTICA

Viernes 11 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. Renata Rivera Juárez Dra. Julieta Castillo Cadena	CG-7, CG-8, CG-9, CG-10, CG-11
M. en C. Alicia Cervantes Peredo Dra. Hortencia Morales Ochoa	CG-12, CG-13, CG-14, CG-15, CG-16, CG-17

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
CG-7	126-Vier	<b>Sánchez Lavariega Beatriz Erendira</b> , Pérez Mejía Leonardo, Cordero Padilla Nancy, Cruz Alcívar Roberto	CARACTERIZACIÓN CITOGENÉTICA DE PACIENTE CON TRISOMÍA PARCIAL 9p
CG-8	128-Vier	<b>Paz Martínez Antonio de Jesus</b> , Meléndez Hernández Ricardo, Garduño Zarazúa Luz M., Ramírez Arroyo Eva, Sosa Sánchez David A., Garza Morales Saúl, Mayén Molina Dora Gilda	SEÑALES ADICIONALES DE D15Z1 DETECTADAS POR HIBRIDACIÓN IN SITU CON FLOURESCENCIA (FISH) EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE ANGELMAN
CG-9	130-Vier	<b>Mejía Barrera Marco Antonio</b> , Torres Maldonado Leda Carolina, Rodríguez Gómez Alfredo De Jesús, Frías Vázquez Sara	EFECTO DE LA INHIBICIÓN DE LAS VÍAS DE REPARACIÓN Hra Y NHEJa EN CÉLULAS DEFICIENTES EN LA VÍA FA/BRCA.
CG-10	132-Vier	<b>Alvarez Quiroz Paulina Vianey</b> , Lieberman Hernández Esther, Ulloa Avilés Verónica, Cruz Alcívar Roberto, del Castillo Ruiz Victoria, Yokoyama Rebollar Emiy	MONOSOMÍA PARCIAL DEL CROMOSOMA 12 Y TRISOMÍA PARCIAL DEL CROMOSOMA 11: REPORTE DE CASO.
CG-11	134-Vier	<b>Pérez Mejía Leonardo</b> , Ulloa Avilés Verónica, Aparicio Onofre Ana Yolotl, Cordero Padilla Nancy Elizabeth, Cruz Alcivar Roberto	MARCADOR SUPERNUMERARIO Y PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE. PRESENTACIÓN DE UN CASO.



CG-12	136-Vier	<b>Hernández Ramón Marian José,</b> Guevara Yáñez Roberto, Arteaga Ontiveros Ma. Guadalupe, Uría Gómez Conrado E	UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE CITOGENÉTICA CLÁSICA COMO UN COMPLEMENTO EN EL DIAGNÓSTICO DE PADECIMIENTOS: HALLAZGOS INESPERADOS EN PACIENTES CON PROBABLE DELECIÓN 22q11.2
CG-13	138-Vier	<b>Cruz Alcívar Roberto,</b> Cordero Padilla N, Garduño Zarazua LM, Abreu González M, Mar Aldana R, Baez Zamudio NS, Ruíz Ochoa D, Salgado Sangri S, De La Torre García O	DESORDEN DE DIFERENCIACIÓN SEXUAL EN FEMENINO CON MOSAICISMO 45,X/46X,tas(Y;20)
CG-14	140-Vier	<b>López García Laura Aline,</b> Gallardo Trillanes María Emma, Sánchez Sandoval Silvia, Molina Álvarez Bertha, Frías Vázquez Sara, Roldán Reyes Elia."	CALIDAD SEMINAL Y ABERRACIONES CROMOSÓMICAS ESPERMATICAS EN PACIENTES TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA ABVD
CG-15	142-Vier	<b>Romero Gutiérrez Liliana Nayeli,</b> Ibarra Ramírez Marisol, Moreno Vega Isabel, Gómez Puente Viviana, García Castañeda Gloria, Martínez Garza Laura	MOSAICO CON DELECIÓN TERMINAL 7q36: REPORTE DE UN CASO
CG-16	144-Vier	<b>Caracheo Uría Lorena,</b> Uría Gómez Conrado Emilio; Blanco Aguirre Ma. Esther	DUPLICACIÓN 3q DE NOVO EN UN CASO CON HERNIA DE CORDÓN UMBILICAL
CG-17	146-Vier	<b>Zepeda Inclán Luis Manuel</b>	SÍNDROME DE DOWN POR TRANSLOCACIÓN: REPORTE DE UN CASO
CG-18	161-Vier	<b>Chiñas López Elvira Silvet,</b> Cruz Méndez Vicente, Fenton Navarro Esther Patricia, Herrera Hurtado Mónica, Toledo López Edith	TRISOMÍA 12p, SECUNDARIA A UNA TRANSLOCACIÓN RECÍPROCA BALANCEADA MATERNA

## CARACTERIZACIÓN CITOGÉNÉTICA DE PACIENTE CON TRISOMÍA PARCIAL 9p

Beatriz Sánchez L., Leonardo Pérez- Mejía, Nancy Cordero P, Roberto Cruz Alcívar.

Genos Médica Centro Especializado en Genética

erendiraslanlav@hotmail.com

*Palabras clave: dup 9p, translocación, técnicas citogenéticas*

**Introducción.** Existen distintos tipos de alteraciones cromosómicas compatibles con la vida, entre ellas están las trisomias, las más frecuentes en recién nacidos son las de 21, 18 y 13, además de la trisomía 9p debido a la poca cantidad de genes en esta región(1). Entre las características fenotípicas reportadas en pacientes con trisomía 9p se encuentran: talla baja, fisuras palpebrales hacia abajo, ojos hundidos, hipertelorismo, nariz prominente, implantación baja de pabellones auriculares, retraso en el desarrollo y discapacidad intelectual (2). La mayoría de los casos de trisomía parcial 9p son derivadas de translocaciones balanceadas del cromosoma 9 (3)(4).

Las técnicas de citogenética convencional y citogenética molecular han sido necesarias para la caracterización de anomalías cromosómicas como primer paso para diagnóstico de enfermedades genéticas.

**Caso clínico.** En el centro se recibió a una paciente femenina de 1 mes de vida con antecedentes de hermano mayor de 16 años afectado con discapacidad intelectual moderada, retraso del lenguaje, dismorfias faciales, cariotipo 46,XY,der(15)t(9;15)(p12;p13). Madre y padre no consanguíneos, aparentemente sanos, con tío de segundo grado de rama paterna de 22 años con discapacidad intelectual y motriz.

A la exploración física, la paciente presenta tono muscular normal, fontanela anterior blanda depresible, normotensa, hemangioma en nuca, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, puente nasal elevado, pabellones auriculares de implantación limitrofe, paladar ojival íntegro, cardiopulmonar sin compromiso aparente, protusión umbilical, región lumbar con presencia de foseta sacra, pie en varo aducto derecho. Se refiere al laboratorio de Citogenética para realización de cariotipo.

### Material y métodos.

Se llevó a cabo análisis citogenética por medio de bandas GTG en linfocitos de sangre periférica. Así mismo se realizaron técnicas de bandas especiales, tal es el caso de bandas NOR.

**Resultados.** Se analizaron 30 metafases por bandas GTG, encontrando un complemento cromosómico: 46,XX,der(15)t(9;15)(p12;p13). En cuanto a las bandas especiales, se logró observar en el cromosoma derivativo una señal positiva para satélites, indicando que éste conserva las regiones NOR del cromosoma 15.

**Conclusiones.** El fenotipo de nuestra paciente está acorde a con lo reportado en la literatura de casos con trisomía parcial 9p. Con el análisis citogenético se logró demostrar y caracterizar la duplicación parcial de 9p, dada por una translocación desbalanceada entre el cromosoma 9 y 15., en donde el cromosoma 15 aún conserva sus regiones NOR.

### Bibliografía.

1. Guilherme Santos R., et-al, **Duplication 9p and their implication to phenotype**, BMC Medical Genetics (2014) 15:142.
2. San Roman Muñoz M., J.L Hernandez Fernandez, A. Tejerina Puente, R. Arteaga Manjon Cabeza, F Lopez Grondona, **Trisomia 9p**, An Pediatr (Barc). 2004 Oct;61(4):336-339.
3. De Pater JM, Ippel PF, van Dam WN, Loneus WH, Engelen JJ, **Characterization of partial trisomy 9p due to insertional translocation by chromosomal (micro)FISH**, Clin Genet 2002, 62(6) 482-487.
4. Wilson GN, Raj A, Baker D: **The Phenotypic and cytogenetic spectrum of partial trisomy 9**, Am J Med Genet 1985, 20(2, 277-282.)

## SEÑALES ADICIONALES DE D15Z1 DETECTADAS POR HIBRIDACIÓN IN SITU CON FLOURESCENCIA (FISH) EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE ANGELMAN

Antonio Paz Martínez<sup>1</sup>, Ricardo Meléndez Hernández<sup>1</sup>, Luz M. Garduño Zarazúa<sup>1</sup>, Eva Ramírez Arroyo<sup>1</sup>, David A. Sosa Sánchez<sup>1</sup>, Saúl Garza Morales<sup>2</sup>, Dora Gilda Mayén Molina<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas, <sup>2</sup>Neurología, Hospital Ángeles Lomas

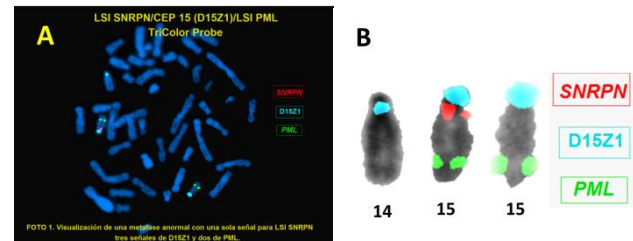
[antonio\\_paz@ciencias.unam.mx](mailto:antonio_paz@ciencias.unam.mx)

Palabras clave: Polimorfismo, D15Z1, FISH

**Introducción.** El cromosoma 15 es altamente polimórfico, con tinción diferencial y variaciones en estructura propias de los cromosomas acrocéntricos como los centrómeros, brazos cortos y satélites (1). Contiene regiones improntadas cuya expresión puede verse afectada en caso de delección o disomía uniparental, resultando en Síndrome de Prader-Willi por ausencia del alelo paterno o Síndrome de Angelman por ausencia del alelo materno (2). Por otra parte el 44% de los cromosomas pequeños supernumerarios son derivados del cromosoma 15 (3). Entre el 12 y el 18% de la población muestra señales adicionales por FISH de la región D15Z1, (15p11) en otros cromosomas acrocéntricos, lo cual es considerado un polimorfismo a nivel de secuencia; no se relaciona con ningún tipo de anomalía en los individuos que lo poseen y se segrega de manera aleatoria (4,5). Se presenta el caso de un paciente con delección de la región Prader-Willi/Angelman (PW-A), donde se observa una triple señal de la región D15Z1, una de ellas en un cromosoma del par 14 que fue heredado junto con el cromosoma 15 de origen materno.

**Descripción del caso.** Masculino de 4 años, producto de Gesta III, Para I, Aborto I, de padre de 36 años y madre de 24 al momento del nacimiento. Un hermano sano de 10 años de edad, un tío segundo por rama materna con hidrocefalia y un tío segundo por rama paterna con alteraciones neurológicas y oculares. Durante la etapa prenatal se detectó probable macrocráneo a través de ultrasonido estructural del segundo trimestre. Al nacimiento presentó talla 49 cm, peso 2,960 g, Apgar 9-10, presentó cianosis que requirió oxígeno e incubadora. A los 8 meses la resonancia magnética (IRM) mostró dilatación ventricular y atrofia cerebral. A los dos años, inició con crisis convulsivas, las cuales se encuentran actualmente bajo control farmacológico. A la exploración física presenta occipucio plano, fisuras retroauriculares, estrabismo, paladar alto, clinodactilia bilateral del quinto dedo, genitales masculinos pequeños e hipopigmentados.

**Material y método.** Se tomó muestra de sangre periférica al probando en EDTA y con heparina de sodio para cariotipo con bandas GTG. Se realizó FISH con la sonda LSI *SNRPN*/CEP 15/LSI *PML* (*Vysis*) para evaluar si había delección en la región crítica PW-A.



**Figura 1. A. FISH en metafase del probando. B. Se observa el cromosoma 14 a la izquierda con la señal positiva para D15Z1, en el centro el cromosoma 15 normal y en la derecha el cromosoma 15 con la delección de *SNRPN*.**

A los padres se les hizo FISH con la sonda CEP 15/LSI D15S10/LSI *PML* (*Vysis*). Se analizaron 150 núcleos en el probando y 30 metafases tanto en el probando como en los padres. Con la muestra en EDTA del probando se realizó estudio de metilación con bisulfito para la región PW-A (EZ DNA Methylation kit).

**Resultados.** El análisis de 25 metafases con una resolución de 600 bandas mostró un cariotipo 46,XY sin alteraciones numéricas ni estructurales. El FISH mostró la delección de la región PW-A, además de mostrar una triple señal para la región D15Z1, dos en el cromosoma 15 y una de ellas en un cromosoma 14 (Figura 1). En el padre el patrón de FISH encontrado fue normal mientras que la madre mostró una triple señal para la región D15Z1, igual al probando. El estudio molecular mostró una metilación anormal del gen *SNRPN* por ausencia del alelo materno, confirmando síndrome de Angelman.

**Conclusión.** El hallazgo es concordante con la literatura y parece indicar que la co-heredabilidad del polimorfismo de D15Z1 y la delección de la región PW-A es fortuita.

### Bibliografía.

1. - Wyandt, HE y Tonk VS. 2011. *Springer*. 123-127.
2. - Grati, FR. 2014. *J Clin Med*. (3):809-837.
- 3.-Malvestiti, F; et al. 2014. *Pren Diag*. 34:460-468.
- 4.- Coockwell, AE; Jacobs, PA y Crolla JA. 2007. *Eur J Hum Gen*. 15: 441-445.
- 5.- Shim SH, Pan A, Huang XL et al. 2003. *J Assoc Genet Technol* 2003; 29: 146-151.

## EFFECTO DE LA INHIBICIÓN DE LAS VÍAS DE REPARACIÓN HRa Y NHEJ<sub>a</sub> EN CÉLULAS DEFICIENTES EN LA VÍA FA/BRCA.

Marco Antonio Mejía Barrera<sup>1</sup>, Leda Carolina Torres Maldonado<sup>1</sup>, Alfredo De Jesús Rodríguez Gómez<sup>1</sup>, Sara Frías Vázquez<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría. <sup>2</sup> Unidad Genética de la Nutrición. IIBM, UNAM. [ledactorres@gmail.com](mailto:ledactorres@gmail.com)

*Palabras clave: Anemia de Fanconi, RAD51, PARP1*

**Antecedentes:** La vía FA/BRCA repara los enlaces covalentes cruzados (ICL) en el DNA. Los defectos en esta vía generan anemia de Fanconi (AF), una enfermedad con herencia recesiva que presenta falla medular, malformaciones congénitas y predisposición a cáncer (1). Para reparar los ICL la vía FA/BRwCA genera como intermediarios de reparación un aducto y una ruptura de doble hebra (DSB). El aducto se repara por la vía de NER y el DSB por la recombinación homóloga clásica (HRc) (2). Las células AF, sin embargo, no reparan apropiadamente las DSB y pueden dejarlas sin reparar o recurrir a vías alterna, como la unión de extremos no homólogos clásica (NHEJc). Se ha reportado en células AF que cuando se inhibe a la NHEJc se recupera la capacidad reparadora de ICL, lo cual sugiere la existencia de vías crípticas de reparación, como las vías alternas de recombinación homóloga (HRa) y NHEJa (3), que estarían mediadas por RAD51 y PARP1, respectivamente.

**Objetivo:** Describir mecanismos alternos de reparación de daño al DNA en células deficientes en la vía FA/BRCA.

**Material:** Líneas celulares linfoblastoides normal (NL53) y AF (VU817). Medio de cultivo RPMI 1640 suplementado, Mitomicina C [10ng/ml], 4AN (inhibidor de PARP1) en concentraciones 0.1, 0.3, 0.5, 0.8, 1, 5 Y 10 µM, B02 (inhibidor de RAD51) en concentraciones de 5, 12.5, 25. 50 y 100 µM.

**Métodos:** Las líneas celulares fueron expuestas a MMC y a los inhibidores de RAD51 y de PARP1 Se evaluaron la sobrevivencia de las células y el patrón de aberraciones cromosómicas (AC).

**Resultados:** En la línea NL53 se observó mayor sensibilidad al inhibidor de RAD51, lo cual se manifestó con una disminución en la viabilidad celular, AC elevadas y mayor número de células multiaberrantes mientras que el tratamiento con el inhibidor de PARP1 no mostró algún cambio. La línea celular VU817 presentó un incremento en el número de AC reunidas cuando fue tratada con el inhibidor de PARP1, y el tratamiento con el inhibidor de RAD51 incrementó las AC no reunidas y redujo la frecuencia de AC reunidas.

Tabla1. *Cambios en la frecuencia de aberraciones cromosómicas, la tabla muestra de arriba a abajo en las abreviaturas aberraciones totales, aberraciones reunidas, no reunidas por célula, así como porcentaje de células con rupturas reunidas, multiaberrantes y aberrantes. El color rojo indica un aumento y el azul una disminución respecto a los controles (Sin TX y MMC).*

	Inhibidor de PARP 1 4AN				Inhibidor de RAD51 B02			
	NL53		VU817		NL53		VU817	
	Sin TX	MMC	Sin TX	MMC	Sin TX	MMC	Sin TX	MMC
AB/CEL	0.25	1.00	0.38	2.51	1.16	6.89	1.70	10.62
ABR/CEL	0.05	0.00	0.00	0.20	0.03	0.15	0.04	0.08
ABNR/CEL	0.21	1.00	0.38	2.31	1.14	6.73	1.66	10.54
% RUP REUN	1%	0%	0%	18%	3%	15%	4%	8%
% CEL MULTIABR	0%	31%	8%	52%	30%	81%	50%	100%
% CEL AB	25%	49%	30%	77%	53%	89%	77%	100%

**Conclusiones:** Los resultados sugieren que RAD51 tiene un papel relevante en la reparación del DNA dañado cuando la vía FA/BRCA no es funcional, RAD51 podría mediar la formación de AC reunidas en las células AF que fueron expuestas a agentes inductores de ICL.

**Agradecimientos:** SEP-CONACYT 243102, Recursos Fiscales del INP 040/2014.

### Bibliografía:

1. D'Andrea A.D. Susceptibility pathways in Fanconi's anemia and breast cancer. *N Engl J Med.* 2010; 362: 1909–19.
2. San Filippo J., Sung P., Klein H. Mechanism of Eukaryotic Homologous Recombination. *Annu. Rev. Biochem.* 2008; 77: 229-257.
3. Bennardo N., Cheng A., Huang N., Stark JM. Alternative-NHEJ Is a Mechanistically Distinct Pathway of Mammalian Chromosome Break Repair. *PLoS Genet.* 2008; 4(6).

## MONOSOMÍA PARCIAL DEL CROMOSOMA 12 Y TRISOMÍA PARCIAL DEL CROMOSOMA 11: REPORTE DE CASO.

Paulina Vianey Alvarez Quiroz (1), Esther Lieberman Hernández (1), Verónica Ulloa Avilés (2), Roberto Cruz Alcívar (2), Victoria del Castillo Ruiz (1) Emiy Yokoyama Rebollar (1).

1. Departamento de Investigación en Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.
2. Laboratorio de Genética y Cáncer, Departamento de Investigación en Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.

correo electrónico: paulina.alvarezqui@gmail.com, eyr75@hotmail.com

*Palabras clave:* partial trisomy 11q, partial monosomy 12q, chromosomopathy

**Introducción.** La trisomía parcial de 11q es un desorden cromosómico muy raro, se reporta que afecta mas a mujeres que hombres. Aproximadamente 45 casos se han reportado en la literatura médica. Típicamente resulta de una translocación que involucra el cromosoma 11q y otro cromosoma, usualmente el cromosoma 22q. Dichas translocaciones en su mayoría son transmitidas por un padre quien es portador de una translocación balanceada. En éste caso se reporta un paciente con trisomía parcial 11q y monosomía parcial 12q, debido a una translocación balanceada de origen materno. No hay casos reportados en la literatura que compartan este rearrreglo cromosómico, por lo que se considera que es el primer reporte de la combinación de una trisomía parcial 11q y monosomía parcial 12q. El objetivo del trabajo es describir las manifestaciones clínicas de dicha entidad.

**Reporte del caso.** Paciente femenino de 2 años de edad, producto de gesta 1, de padres jóvenes al momento del nacimiento. Madre hipotiroidea con control médico durante embarazo y preeclampsia en tercer trimestre sin manejo farmacológico, por lo que se obtiene producto vía abdominal a las 40sdg, con APGAR 8/9, peso 2, 020gr (<5), talla 45 cm (<3), perímetro cefálico 30 cm (<3). Al nacer se detecta estridor inspiratorio, CIA, dismorfias faciales con plagiocefalia, fisuras palpebrales desviadas hacia arriba, pabellones auriculares de implantación limitrofe, con rotación posterior, hélix plegado, antihélix prominente, puente nasal ancho, con raíz alta y base ancha, filtrum marcado, comisuras labiales hacia abajo, retrognatia; cuello ancho y corto, extremidades con equivalente transverso derecho, pies con clinodactilia de 5to y 4to orjejo bilateral. falla de ganancia ponderal, crisis convulsivas y retraso en el neurodesarrollo moderado. EEG que reporta lentificación generalizada con aislada actividad epileptiforme en región centro parietal izquierda; RM cerebral con atrofia cerebral corticosubcortical; PEATC con hipoacusia severa bilateral y PEV con afección de la vía visual bilateral de predominio derecho. El

estudio citogenético reportó un cromosoma derivativo 12, por lo que se indica realizar estudio a ambos padres.

**Métodos.** Se realizó cariotipo con bandeado GTG en linfocitos de sangre periférica en la paciente y en ambos padres. Se analizaron 15 metafases en cada caso.

**Resultados.** Se encontró un cariotipo 46,XX, add (12)(q24.3) en la paciente, por lo que se solicitó cariotipo de ambos padres para conocer el origen del material adicional. Se reveló que la alteración es de origen materno, ya que se encontró que la madre es portadora de una translocación t(11;12)(q23.3;q24.33). El cariotipo paterno fue normal.

**Discusión.** No hay reportes con cromosomopatía con trisomía parcial 11q y monosomía parcial 12 q. Sin embargo hay reportes de casos independientes con duplicación parcial 11q distal, y delección parcial 12q. Solo hay 9 casos reportados de duplicación 11q aislada (2) que se caracteriza principalmente por retraso en crecimiento prenatal y postnatal, retraso en el desarrollo, microcefalia, implantación baja de pabellones auriculares, retrognatia, puente nasal ancho, anomalías cerebrales, convulsiones, hipotonía muscular, anomalías manos y pies, cardiopatía congénita (1,2,3), las cuales están presentes en nuestra paciente. En cuanto a las características que se han reportado en monosomía parcial 12q son discapacidad intelectual, estereotipias, convulsiones y dismorfismos faciales (4), así como hipoacusia, característica clínica que también presenta la paciente (5).

**Agradecimientos.** A los participantes en éste caso clínico.

### **Bibliografía.**

1. Burnside et al, 2009; Am J Med Genet Part A 149:1516-1522
2. Hagen et al, 2011; Am J Med Genet Part A 155:3075-3081
3. Choi J et al, 2015; Am J Med Genet Part A 167A:1859-64.
4. Palumbo et al, 2014; Am J Med Genet Part A 167A: 438-444
5. Petek et al, 2003; Am J Med Genet Part A 117: 122-126

## MARCADOR SUPERNUMERARIO Y PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE. PRESENTACIÓN DE UN CASO.

Pérez-Mejía Leonardo, Ulloa-Avilés Verónica, Aparicio-Onofre Ana Yolotl, Cordero-Padilla Nancy Elizabeth, Cruz-Alcivar Roberto. GENOS MÉDICA. Centro Especializado en Genética.  
leoperezmejia@genosmedica.com

*Palabras clave: cromosoma marcador supernumerario, aborto, infertilidad.*

**Introducción.** Un cromosoma marcador supernumerario (CMS) se conforma de uno (simple) o más cromosomas (complejo), y es encontrado en adición a los 46 cromosomas normales y cuyo origen se desconoce. Su tamaño puede ser igual o menor que el de un cromosoma 20. Debido a que los CMS's son tan pequeños que su origen no puede ser determinado por técnicas de citogenética convencional, nuevas técnicas de citogenética molecular son necesarias para su identificación. <sup>(1)</sup>

Los CMS's son encontrados en 0.4-1.5/1,000 de los diagnósticos prenatales y de 0.66/1,000 en recién nacidos. Aunque los CMS's están asociados a heterogeneidad fenotípica como anomalías congénitas, desarrollo sexual anormal, y discapacidad intelectual, también se han encontrado en individuos con fenotipo normal e infertilidad y abortos recurrentes hasta con una frecuencia de 0.125% <sup>(2)</sup>. La variabilidad clínica depende del cromosoma involucrado, del tamaño, del patrón eucromático, de mosaicismo y de disomía uniparental. Por lo que la caracterización de su estructura es necesaria para predecir las características clínicas y el pronóstico. <sup>(1)</sup>

Hasta un 72% de los CMS's se originan de los cromosomas acrocéntricos y hasta el 53% de los casos son originarios del cromosoma 14 o 15<sup>(2)</sup>.

**Presentación Del Caso.** Pareja no consanguínea, originarios de la Ciudad de México, con antecedentes de pérdidas gestacionales recurrentes, por demás clínicamente sanos. Se realiza estudio citogenético a ambos miembros de la pareja.

**Métodos.** Se realizaron diferentes técnicas de citogenética clásica y molecular para la caracterización del cromosoma marcador supernumerario, entre ellas bandas GTG, bandas NOR y FISH.

**Resultados.** Cariotipo bandas GTG en sangre periférica revela un complemento cromosómico 46,XY en el paciente masculino y 47,XX+mar en el paciente femenino. Las bandas NOR evidencian un marcador bisatelitado. Se realiza FISH con sonda centromérica de los cromosomas 14/22 (D14Z1/D22Z1, Kreatech) y se descarta a ambos cromosomas para el origen del cromosoma marcador.

**Conclusiones.** Los cromosomas marcadores supernumerarios pueden ser causa de pérdida gestacional recurrente por la producción de gametos nulisómicos o disómicos debido a la segregación alterada que pueden dar origen a productos aneuploides no viables. La caracterización de cromosomas marcadores supernumerarios no es fácil y requiere de diversas metodologías para lograrlo. El poder conocer su estructura le brinda un adecuado asesoramiento genético al paciente.

### Agradecimientos.

Agradecemos a los pacientes por su consentimiento y a todo el equipo del Laboratorio de Citogenética de GENOS MÉDICA. Centro Especializado en Genética.

### Bibliografía.

1. Vahidi M, Dehghan M, Nori-Shadkam M, Kalantar S, Dehghani M. (2016). Newborn with Supernumerary Marker Chromosome Derived from Chromosomes 11 and 22 – A Case Report. Iran J Public Health, 45(3):376-380.
2. Armanet N, Tosca L, Brisset S, Liehr T, Tachdjian G. (2015). Small Supernumerary Marker Chromosome in Human Infertility. Cytogenet Genome Res, 146:100-108.

## UTILIDAD DE LAS TÉCNICAS DE CITOGENÉTICA CLÁSICA COMO UN COMPLEMENTO EN EL DIAGNÓSTICO DE PADECIMIENTOS: HALLAZGOS INESPERADOS EN PACIENTES CON PROBABLE DELECIÓN 22q11.2

Marian José Hernández Ramón<sup>1</sup>, Roberto Guevara Yáñez<sup>2</sup>, Ma. Guadalupe Arteaga Ontiveros<sup>3</sup>, Conrado E. Uría Gómez<sup>1,3</sup>. 1) Facultad de Química UAEMex, 2) Laboratorio BIOGEN Ciudad de México, 3) Laboratorio de Citogenética Clínica y Perinatal, Toluca Méx, e-mail: [nairam\\_grafco@hotmail.com](mailto:nairam_grafco@hotmail.com) [cuggao@yahoo.com](mailto:cuggao@yahoo.com)

*Palabras Clave: citogenética clásica, hallazgos inesperados*

**Introducción.** Los análisis citogenéticos constituyen una parte medular en la investigación, hallazgo, seguimiento y posible tratamiento de algún padecimiento que presente anomalías cromosómicas. Actualmente, las técnicas moleculares de frontera postulan que deben realizarse inicialmente dejando a un lado las técnicas citogenéticas tradicionales. Es cierto que con las técnicas moleculares como microarreglos, o MLPA es común encontrar alteraciones adicionales en cariotipos normales realizados con bandas GTG (1, 2). Pero también puede ocurrir lo contrario. Por ejemplo, en pacientes que son referidos para excluir delección 22q11.2, comúnmente suele emplearse FISH con sonda locus específico, aproximadamente un 10% de estos casos son positivos dependiendo de los criterios de selección (3). Sin embargo los pacientes negativos con FISH, pueden tener alteraciones totalmente diferentes que son identificadas incluso por la citogenética clásica (3, 4). El objetivo de este estudio es mostrar la utilidad del cariotipo en la identificación de alteraciones inesperadas en dos pacientes con diagnóstico inicial de probable delección 22q11.2.

**Caso clínico.** Se presentan 2 casos de recién nacidos con sospecha de delección 22q11.2. Ambos presentaban cardiopatía. Se solicita prueba de FISH.

**Métodos.** Se llevó a cabo cultivo de linfocitos de sangre periférica y se realizó técnica de FISH con sonda locus-específico para 22q11.2. Posteriormente se hizo cariotipo tradicional.

**Resultados.** En ambos casos la prueba de FISH dio negativo para la delección 22q11.2. Al hacer el análisis de metafases bajo fluorescencia se observaron 47 cromosomas, uno de los casos con la presencia aparente de dos cromosomas "Y" Se procedió a realizar el análisis con bandas GTG encontrándose los siguientes cariotipos: 47,XY,+13 y 47,XXX respectivamente.

**Conclusiones.** El elegir la técnica adecuada para proporcionar un diagnóstico certero dependerá de muchos

factores algunos de ellos serían la agudeza del médico clínico, las condiciones del laboratorio donde se refiere el estudio y la comunicación con los integrantes del mismo para tener un panorama antes de iniciar el estudio correspondiente. Una técnica no sustituye a otra sino que son complementarias, y resulta fundamental que un paciente pueda tener acceso a un abordaje integral que ayude y contribuya a llegar a un diagnóstico correcto.

### **Bibliografía.**

- 1.- Yokoyama, E. et al. (2015) Molecular Cytogenetics 8:27 DOI 10.1186/s13039-015-0127-6
- 2.- Bornstein E., et-al. (2016) Am J Perinatol. Aug 17
- 3.- Fernández L., et-al. (2008) Am J Med Genet A. May 1;146A(9):1134-41
- 4.- Smith A, St Heaps L, Robson L. (2002) Am J Med Genet. Dec 15;113(4):346-50



## DESORDEN DE DIFERENCIACIÓN SEXUAL EN FEMENINO CON MOSAICISMO 45,X/46X,tas(Y;20)

Cruz-Alcívar R<sup>1</sup>, Cordero Padilla N<sup>1</sup>, Garduño Zarazúa L.M.<sup>1</sup>, Abreu González M<sup>2</sup>, Mar Aldana R<sup>4</sup>, Baez Zamudio N.S.<sup>5</sup>, Ruíz Ochoa D.<sup>6</sup>, Salgado Sangri S<sup>7</sup>, De La Torre García O<sup>8</sup>. Laboratorio de Citogenética<sup>1</sup>, Laboratorio de Biología Molecular<sup>2</sup> Genos Médica. Hematología<sup>4</sup>, Cardiología<sup>5</sup>, Endocrinología<sup>6</sup>, Cirugía Urológica<sup>7</sup>, Genética y Genómica<sup>8</sup>, Servicio de Pediatría Médica del Hospital General Naval de Alta Especialidad Secretaría de Marina Armada de México.

[robalcivar@gmail.com](mailto:robalcivar@gmail.com)

*Palabras clave: Mosaicismo, asociación telomérica, trastorno de diferenciación sexual.*

**Introducción.** El mosaicismo cromosómico es la presencia, en un mismo individuo, de dos o más líneas celulares citogenéticamente distintas que proceden del mismo cigoto. Esta alteración puede asociarse clínicamente con un desorden de diferenciación sexual (DDS) que son enfermedades donde el desarrollo cromosómico, como gonadal o anatómico sexual es atípico. El mosaicismo 45,X/46,XY se clasifica dentro de la categoría de DDS cromosómico, cuyo espectro clínico en estos pacientes es muy amplio, y va desde fenotipo femenino, con o sin estigmas de síndrome de Turner, hasta varones aparentemente normales (1). Por otro lado, la presencia de un cromosoma con dos centrómeros (dicéntrico) puede ser el resultado de la fusión de dos telómeros sin pérdida de material cromosómico. La asociación de telómeros es un alteración poco frecuente y su mecanismo de formación aún no es bien conocido, se piensa que podría darse por eventos de recombinación en las secuencias repetidas de regiones teloméricas (1). En este trabajo se presenta a una paciente con una asociación telomérica (Y;20) en mosaico con una monosomía X.

**Caso clínico.** Femenino de 17 años, enviada a valoración por genética con diagnóstico de talla baja patológica y amenorrea primaria. E.F. peso 58.5 kg, talla 144.5 cm (-2.8DE), IMC 28kg/m<sup>2</sup> (p.95%). Braquicefalia, línea capilar posterior discretamente baja, fisuras palpebrales hacia arriba, enoftalmos, paladar alto arqueado íntegro, cuello ancho con acantosis nigricans, tórax en escudo, tanner mamario I, soplo sistólico II/IV, aorta bivalva, abdomen globoso a expensas de pániculo adiposo, genitales femeninos con hipoplasia de clítoris y agenesia de labios menores, tanner púbico I. Extremidades superiores con cubitus valgo, acortamiento de 4to y 5to metacarpiano. Múltiples nevos. Con estos datos clínicos se sospecha síndrome de Turner, por lo que se solicita estudio citogenético y PCR múltiple para secuencias del cromosoma Y

**Material y métodos.** Se realizó análisis citogenético con bandas GTG en 31 metafases de linfocitos de sangre

periférica; análisis de FISH con sondas subteloméricas para los cromosomas Y y 20 (ToTelVysion DNA Probe mixture 2 y 15, Vysis) y para el gen *SHOX* (*SHOX* probe, Cytocell). Se hizo amplificación mediante PCR múltiple de las regiones *SRY*, *KDM5D*, *PRKY*, *CDYZ*, *DAZ*, *DDX3Y*, *TSPY1* y *ZFY* del cromosoma Y. Posterior a esto se aplicó la técnica de Amplificación de Sondas Dependiente de Ligandos Múltiples (Salsa kit P036-E2) para valoración de la dosis (duplicación/delección) de las regiones subteloméricas en el ADN de la paciente.

**Resultados.** El análisis de cariotipo reportó un mosaicismo con una línea celular con asociación telomérica entre los brazos largos de un cromosoma Y y un 20, y la otra con monosomía del cromosoma X: 46,X,tas(Y;20)(q12;q13.3)[23]/45,X[8]. Con el análisis de FISH se confirmó la asociación telomérica (Y;20)(q12;q13.3). Todas las secuencias del cromosoma Y analizadas fueron positivas. El MLPA para las regiones subteloméricas no evidenció deleciones de los cromosomas involucrados.

**Conclusiones.** El fenotipo de la paciente está dado por la coexistencia de monosomía del cromosoma X y la presencia de otra línea celular que incluye al cromosoma Y en asociación telomérica con el cromosoma 20. Estos hallazgos están acordes a la clínica de la paciente, ya que no se observan datos adicionales al fenotipo de síndrome de Turner. Podemos pensar con respecto al origen del mosaicismo, el cromosoma dicéntrico derivado de la asociación telomérica (Y;20) se vuelve un cromosoma muy inestable durante la división mitótica, lo que genera problemas en la segregación: un cromosoma migrará a un polo y el otro al polo opuesto rompiendo así la asociación de los telómeros, y el cromosoma Y queda liberado y se pierde en un rezago anafásico originando así la línea monosómica, 45,X.

**Bibliografía.** 1. Zhang L, Cooley LD, Chandratre SD, Ahmed A, Jacobson JD. (2013). Case Rep Endocrinol. 2013;1-6.

## CALIDAD SEMINAL Y ABERRACIONES CROMOSÓMICAS ESPERMÁTICAS EN PACIENTES TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA ABVD

Laura Aline López García (1), María Emma Gallardo Trillanes (2), Silvia Sánchez Sandoval (3), Bertha Molina Álvarez (3), Sara Frías Vázquez (3), Elia Roldán Reyes (1).

1. Laboratorio de Citogenética y Mutagénesis, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM; 2. Hospital General de México, S.S.; 3. Laboratorio de Citogenética, Departamento de Investigación en Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, SS.

[eliar@unam.mx](mailto:eliar@unam.mx)

*Palabras clave:* Antineoplásicos, Espermatobioscopía, FISH-M, Linfoma de Hodgkin.

**INTRODUCCIÓN.** El linfoma de Hodgkin (LH) es la tercer neoplasia maligna en México, frecuentemente diagnosticada en pacientes en edad reproductiva, y también la tercer entidad neoplásica pediátrica a nivel mundial (1). La poliquimioterapia ABVD (adriamicina (doxorubicina), bleomicina, vinblastina y dacarbazina) es el tratamiento estándar, que resulta en una tasa de 10 años de supervivencia para 80% de los pacientes tratados. Sin embargo, los regímenes anticáncer inducen efectos secundarios adversos, incluyendo citotoxicidad en la línea celular germinal. Los efectos adversos pueden manifestarse como azoospermia persistente o transitoria, u oligospermia a nivel del epitelio germinal (2). A nivel molecular la afectación se da por la inhibición de síntesis del material genético, mala segregación cromosómica e incluso por fragmentación o rompimientos en la cadena de ADN, y que aumenta el riesgo de resultados reproductivos anormales para estos pacientes (3).

El objetivo del presente trabajo es determinar el tipo y frecuencia de aberraciones cromosómicas espermáticas e identificar la posible relación de acuerdo a la calidad seminal (normal / no normal) de individuos tratados con quimioterapéuticos.

**MÉTODOS.** Se colectaron muestras seminales de dos pacientes tratados con ABVD y un individuo sano. Se analizaron de acuerdo al Manual de Laboratorio de la OMS para el examen de semen humano 4ª Ed. 1999. Se clasificaron como normal (NL) cuando mostraron valores mayores o iguales a la referencia, y no normal (NN) con valores menores a los de referencia, específicamente densidad espermática y morfología. Se evaluó el daño cromosómico mediante el ensayo FISH-Multicolor AM8, que consta de cuatro etapas principales: descompactación del núcleo espermático, desnaturalización del ADN espermático y sondas (1p36 verde, SureFish; centromérica del cromosoma 1 en rojo y centromérica del cromosoma 8 en amarillo, Vysis, Abbott Molecular), hibridación y

lavados post hibridación. Se calificaron 5000 espermatozoides por muestra, y se cuantificaron aberraciones de tipo numérico (aneuploidía, disomía y nulisomía) y estructural (deleción y duplicación).

**RESULTADOS Y DISCUSIÓN.** De acuerdo a la clasificación de calidad seminal, los pacientes tratados fueron NL 190 (normal) y NN 177 (no normal); el individuo sano NL 111 (normal). El promedio de aberraciones cromosómicas para individuos tratados fue de  $1.78 \pm 0.15$  contra  $0.78 \pm 0.08$  en el individuo control, esta diferencia fue estadísticamente significativa entre el grupo tratado y control,  $p < 0.025$ ; sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los grupos de acuerdo a la calidad seminal, debido a que el paciente con calidad seminal normal presentó una frecuencia de aberraciones cromosómicas más elevada que el individuo tratado de calidad seminal no normal. Esto puede atribuirse a que espermatozoides (células meióticas), espermátidas y espermatozoides (células post-meióticas) tienen una capacidad reducida para reparar el ADN en comparación a las células basales o pre-meióticas y la recuperación de la cuenta espermática no asegura la integridad del material genético. Se debe ampliar la muestra para comprobar esta condición.

**CONCLUSIONES.** La calidad seminal no está directamente relacionada a la integridad de la cadena de ADN en pacientes tratados con quimioterapéuticos.

**AGRADECIMIENTOS.** Al apoyo financiero otorgado por el proyecto PAPIIT-213013.

### BIBLIOGRAFÍA.

1. Rivera Luna R. 2006. Conceptos epidemiológicos del cáncer infantil en México. In: Rivera Luna R, editors. Hemato-Oncología Pediátrica. México: Editores de textos Mexicanos. pp5-18.
2. Meistrich ML. 1993. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis. Eur Urol 23:136-142.
3. Van Hummelen P, et al. 1996. Human Genetic 98:608-615.

## MOSAICO CON DELECCIÓN TERMINAL 7q36: REPORTE DE UN CASO.

Liliana Nayeli Romero Gutiérrez, Marisol Ibarra Ramírez, Isabel Moreno Vega, Viviana Maricela Gómez Puente, Gloria Beatriz García Castañeda, Laura Martínez de Villarreal

Departamento de Genética, Hospital Universitario, UANL. [nayeli.romero20@gmail.com](mailto:nayeli.romero20@gmail.com)

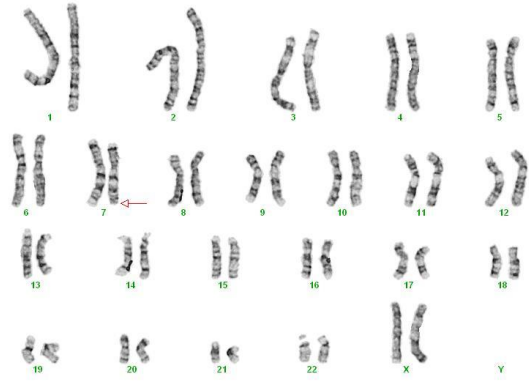
*Palabras clave: mosaico, alteraciones estructurales, delección,*

**Introducción.** La delección terminal del brazo largo del cromosoma 7 es una alteración cromosómica rara, el primer caso fue descrito por De Grouchy et al. En 1968, esta asociada con un amplio espectro de alteraciones como: Retraso de crecimiento y psicomotor, discapacidad, intelectual, hipotelorismo, hipotonía, microcefalia, aperturas palpebrales oblicuas hacia arriba, frente prominente, epicanto, labio hendido, puente nasal plano y ancho, punta de la nariz bulbosa, micrognatia y pabellones auriculares de baja implantación, agenesia sacra y holoprosencefalia<sup>1</sup>. La relación genotipo-fenotipo aun no esta clara, son pocos los casos reportados con este tipo de delección que no se ha establecido una incidencia.

**Objetivo.** Se presenta el caso de una paciente femenina con un mosaico de una delección terminal 7q36 en el 10% de las metafases analizadas.

**Reporte de Caso.** Femenino de 2 años de edad referido a la consulta de genética por presentar síndrome dismórfico y retraso global del desarrollo. Es la primera gesta de padres no consanguíneos, sin antecedentes patológicos de importancia. Como antecedentes prenatales, a los 22 semanas de gestación la madre cursó con preeclampsia leve sin requerir manejo farmacológico. Nace a las 41 SDG vía cesárea, con un peso 3880 gr. (>P97), talla 55 cm (>P97). Al año de edad inicia su estudio por presentar retraso psicomotor y crisis convulsivas, es valorado por la consulta de genética a los 2 años de edad. A la exploración física presenta un peso, talla y perímetro cefálico dentro de percentilas, Normocéfalo con estrechez bitemporal, frente prominente, cejas arqueadas, ojos almendrados y profundos, puente nasal recta con las anchas, pabellones auriculares displásicos de implantación baja, hemangioma en brazo derecho de 7 cm. hipotonía central y retraso de lenguaje. Electroencefalograma reporta activada paroxística anormal, RMN de cerebro reportada normal. Valoración cardiologica detecta una PCA, la cual es corregida quirúrgicamente. Se solicita cariotipo GTG en sangre periférica.

**Resultados.** Cariotipo GTG reportó una línea celular anormal con alteración cromosómica y una línea diploide normal el análisis de un total de 60 células: mos 46,XX,del(7)(q36q36)[6]/46,XX[54].



**Fig.1: Cariograma, 46,XX,del(7)(q36q36)**

**Conclusiones.** Se reporta un caso de mosaico de alteración estructural que es poco frecuente. La delección terminal de 7q36, tiene múltiples alteraciones reportadas, en muchos de los casos no se encuentra un fenotipo característico y aun no se puede establecer una clara relación entre los genes deletados y las alteraciones presente, ha excepción de la holoprosencefalia que se relaciona a la pérdida del gen *HPE*, sin embargo esta malformación solo se reporta en un 7% de los casos reportados<sup>1</sup>. Consideramos que el fenotipo de la paciente puede ser menos severo a lo reportado, por tratarse de un mosaico, la mayoría de los casos reportados a la fecha son de novo y los casos derivados de una translocación suelen presentar un fenotipo mas grave.

### Bibliografía.

1. Ayub S, Gadji M, Krabchi K, et al. Three New Cases of Terminal Deletion of the Long Arm of Chromosome 7 and Literature Review to Correlate Genotype and Phenotype Manifestations. *Am J Med Genet Part A* 2016;161A:589-593
2. Schinzel A. *Catalogue of Unbalanced Chromosome Aberrations in Man*. 2a edición, Walter de Gruyter, 2001
3. McGowan-Jordan J, Simons A, Schmid M. 2016. *ISCN: an international system for human cytogenetic nomenclature* (2016)

## DUPLICACIÓN 3q *DE NOVO* EN UN CASO CON HERNIA DE CORDÓN UMBILICAL

Lorena Caracheo Uría<sup>1</sup>, Conrado E. Uría Gómez<sup>1,2</sup>, Ma. Esther Blanco Aguirre<sup>3</sup> 1) Facultad de Química UAEMex, 2) Laboratorio de Genética Humana Facultad de Medicina UAEMex, 3) Servicio de Genética Hospital Materno Perinatal “Mónica Pretelini Sáenz”, I.S.E.M. Toluca Méx. e-mail: [lorena.caracheo.u@gmail.com](mailto:lorena.caracheo.u@gmail.com) [meblancoaguirre@yahoo.com.mx](mailto:meblancoaguirre@yahoo.com.mx)

*Palabras clave: Duplicación 3q. Hernia de cordón umbilical. Onfalocele*

**Introducción:** La duplicación del segmento (q21-qter) del cromosoma 3, es una alteración cromosómica poco común, su origen normalmente es atribuido a segregaciones desequilibradas, translocaciones balanceadas de los padres que comprenden otros cromosomas y que generan este tipo de aberraciones (60-75%) y en menor proporción pueden ser *de novo* (1).

El fenotipo que generan las duplicaciones del brazo largo del cromosoma 3, incluye retraso mental, dismorfias faciales y anomalías múltiples (2). Se ha reportado onfalocele en el 23% de los casos (3); la región crítica para el mismo se ha propuesto entre BAC171N2 y 3qter (4). El objetivo del estudio es reportar un caso clínico de síndrome de duplicación 3q, con confirmación citogenética.

### Métodos:

**Caso clínico:** Producto de la gesta I entre padres jóvenes no consanguíneos con antecedente de oligohidramnios, diagnóstico fetal de onfalocele pequeño y restricción en crecimiento intrauterino. Al nacer, presentó dificultad respiratoria, talla baja a expensas de extremidades, dismorfias faciales, de sistema nervioso central, esqueléticas y de órganos internos (Tabla 1). Se descartaron anomalías oculares, cardíacas y renales.

**Estudio citogenético:** Se realizó cariotipo en linfocitos de sangre periférica al propósito y a los padres.

**Resultados.** El estudio fenotípico reportó características sugestivas del síndrome por duplicación 3q (Tabla 1).

Estudio citogenético: En el propósito se analizaron 20 metafases de 2 cultivos con bandas GTG observándose en todas la presencia de una duplicación en el brazo largo de uno de los cromosomas del par 3 (figura 1) con un cariotipo

46,XX,dup(3)(q24q29),21pstk+. El cariotipo de ambos padres es normal.

*Fig. 1.- Duplicación en el brazo largo del cromosoma 3*

*Tabla 1. Características fenotípicas del propósito*

Retraso en desarrollo Retraso mental	Retraso en desarrollo Retraso psicomotor (4/12)
Características cráneo-faciales y cervicales	Microcefalia Hirsutismo Fisuras palpebrales hacia arriba Pestañas largas Puente nasal amplio Narinas antevertidas Comisuras bucales hacia abajo Labio hendido bilateral abortivo Displasia auricular Cuello corto
Sistema nervioso central	Hipoplasia de cuerpo calloso
Anomalías esqueléticas	Hipoplasia torácica Pelvis hipoplásica Extremidades acortadas Braquidactilia Clinodactilia Talón prominente
Órganos internos	Hernia de cordón umbilical (Variante de onfalocele)

**Conclusiones.** Las características fenotípicas y citogenéticas corresponden a un síndrome por duplicación 3q *de novo*.

**Agradecimientos.** Al laboratorio Olab.

### Referencias

- 1) Abreu-González M, et al. Case Reports in Genetics. 2013;2013:1-8.
- 2) Arıkan D, Coşkun A, Arıkan I, Kiran G, Ceylaner G. J Turkish-German Gynecol Assoc. 2010;11: 228-32
- 3) Wilson G, Dasouki M, Barr M, Opitz J, Reynolds J. Am. J. of Med Genet. 1985;22(1):117-123.
- 4) Yatsenko S, Mendoza-Londono R, Belmont J, Shaffer L. Clin Genet. 2003;64(5):404-413.



## Síndrome de Down por translocación: REPORTE DE UN CASO

Luis Manuel Zepeda Inclán (1)

(1) Especialista en Genética Médica y profesor de cátedra en el Departamento de Ciencias Básicas,  
Escuela de Medicina ITESM; (1)

lzepeda@itesm.mx

*Palabras clave: Trisomía, Down, Translocación*

**Introducción:** El Síndrome de Down ocurre por una copia extra de la región crítica del Síndrome de Down localizada en 21q22. La mayoría de los casos se origina por trisomía libre, pero las aberraciones cromosómicas estructurales también pueden ser la causa. Alrededor de 3% de los casos ocurren por una translocación Robertsoniana, que generalmente involucra al cromosoma 14, sin embargo, otras translocaciones menos frecuentes pueden causar el síndrome.

**Caso:** El paciente masculino fue el tercer hijo de una pareja sana, no consanguínea con dos hijos previos sanos. Fue referido por malformaciones craneofaciales características, hernia umbilical, además de datos consistentes en extremidades como separación bilateral entre los ortijos y pliegue palmar único unilateral. No presento cardiopatía y los valores de TSH en su tamizaje neonatal se encontraban dentro de valores normales. Las alteraciones no fueron detectadas por ultrasonido. Durante el periodo neonatal se confirmó una translocación (21;21).

**Materiales y Métodos:** Se tomó una muestra de sangre periférica para análisis citogenético.

**Resultados:** La muestra inicial reveló un complemento cromosómico 46,XY, +21,rob(21;21)(q10;q10).

**Discusión:** Cerca de 3.7% de los casos de Síndrome de Down ocurren por translocación Robertsoniana, siendo la t(14;21) la más común, aunque también suelen encontrarse involucrados los cromosomas 13, 15, 21 y 22. Los casos de trisomía 21 por translocación pueden ser heredadas de un portador balanceado o *de novo*. Los padres portadores balanceados siempre tendrán hijos afectados por Síndrome de Down, y generalmente los portadores son fenotípicamente normales. Aproximadamente 50% de las translocaciones Robertsonianas, los rearreglos ocurren *de novo* y más de 90% de estos se originan en meiosis materna. Se han reportado casos de mujeres fenotípicamente normales con más de un hijo afectado por Síndrome de Down. En el análisis citogenético han mostrado cariotipo normal en sangre periférica, pero

mosaicismo ovárico. También se observó que la mayoría de estas mujeres podrían ser mosaicos y que esto puede predisponer a la recurrencia. En el presente caso, ambos padres fueron analizados en sangre periférica con resultados de cariotipo normal. El caso debe haber sido *de novo* u ocasionado por mosaicismo. Ya que los otros dos hijos previos fueron sanos se considera más probable el origen *de novo*. Dada la infrecuencia de casos así, debemos pensar detenidamente si realmente son *de novo* o bien por mosaicismo al evaluar riesgo de recurrencia y a la hora de brindar asesoramiento genético.

**Agradecimientos:** Se agradece a la familia.

### Bibliografía

1. Bérénice Hervé, Thibaud Quibel, Stéphane Taieb, Mireille Ruiz, Denise Molina-Gomes, François Vialard. Are *de novo* reactivated (21;21) chromosomes really *de novo*? 2015. Clin Case Rep. Oct; 3(10): 786–789
2. Giriraj Kusre, Mukul Sarma, Tulika Nirmolia, Priyanka Shankarishan. Robertsonian Translocation t(21; 21) in a Female Born to Normal Parents: A Case Report. 2015. J Clin Diagn Res. Jan; 9(1)

## TRISOMÍA 12p, SECUNDARIA A UNA TRANSLOCACIÓN RECÍPROCA BALANCEADA MATERNA

Elvira Silvet Chiñas López, Vicente Cruz Méndez, Esther Patricia Fenton Navarro, Mónica Herrera Hurtado, Edith Toledo López. Hospital General “Dr. Aurelio Valdivieso” Servicios de Salud de Oaxaca. [s\\_chinas@hotmail.com](mailto:s_chinas@hotmail.com).

*Palabras Clave: Trisomía 12p, Pallister-Killian, tetrasomía 12p*

**Introducción:** La trisomía del brazo corto del cromosoma 12 (12p) es una aberración cromosómica rara, la mayoría de los casos reportados son causados por una malsegregación cromosómica de una translocación cromosómica parental. Las manifestaciones clínicas están relacionadas no solo con la trisomía 12p, sino también con la monosomía parcial de una variedad de cromosomas a los cuales se les ha translocado el segmento 12p.

Se presenta el caso de una paciente con trisomía 12p producto de la segregación adyacente 1 de la madre portadora de una translocación recíproca balanceada 12;13 (p10;p10).

**Material y Métodos:** Paciente femenina de 4 meses de edad, referida por el servicio de pediatría a la consulta externa de genética por presentar dismorfias craneofaciales, edema, soplo cardiaco con sospecha de síndrome de Turner. Es producto de la gesta 2, antecedente de gesta 1 aborto espontáneo de primer trimestre. La madre niega complicaciones durante el embarazo, lleva control prenatal adecuado, nace vía cesárea por presentación pélvica de 39SDG peso: 3815g, talla: 51cm, APGAR:8/9. A la EF actual talla:56cm, Peso: 5kg, PC: 38cm. Se observa lactante con adecuada coloración, hipotónica, fontanela anterior amplia, facies con fisuras parpebrales cortas y oblicuas hacia arriba, hipertelorismo ocular, raíz nasal plana y ancha, nariz pequeña con narinas antevertidas, mejillas prominentes, filtrum largo con labio superior delgado y con forma de arco de Cupido, pabellones auriculares en límite de implantación, cuello corto con piel redundante, soplo sistólico, abdomen con diastasis de rectos, extremidades muestran manos empuñadas con dedos cortos.

**Resultados:** Se realiza cariotipo a la paciente encontrándose un complemento cromosómico 46,XX,add(13p) en las 50 metafases analizadas, se decide realizar cariotipo a los padres encontrándose el padre con un complemento 46,XY masculino normal y la madre con un complemento 46,XX,t(12;13)(p10;p10) femenino con translocación recíproca balanceada.

**Conclusiones:** La paciente es producto de la segregación adyacente 1 de la madre, presenta una ganancia de material genético del brazo corto del cromosoma 12 (trisomía 12p), dicha alteración ha sido descrita como un síndrome con una incidencia aproximada de 1 en 50,000 nacimientos y presenta características que se sobrelapan con el síndrome Pallister-Killian (tetrasomía 12p).

### **Bibliografía:**

1. Moreno G, Sánchez J, Barreiro M. Un caso de duplicación parcial invertida en tándem 12p. 1999. *An Esp Pediatr.* 50: 181-184.
2. Sampaio L, Zandona A, Montenegro N, Días A, Honjo N, Bertola D, et al. Cytogenomic delineation and clinical follow-up of 10 Brazilian patients with Pallister-Killian syndrome. 2015. *Mol Cytogenet.* 8:43.
3. Jones K, Jones M, Del Campo M. *Smith's. Recognizable Patterns of Human Malformation.* 2013. 282-283. Edit. Elsevier.
4. Segel R, Peter I, Demmer L, Cowan J, Hoffman J, Bianchi D. The natural history of trisomy 12p. 2006. *Am J Med Genet A.* Apr 1: 140(7): 695-703.



# ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES, SOCIALES Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

Viernes 11 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. María de Lourdes González del Rincón Dra. María Antonieta Araujo Solís	ELSA-1, ELSA-2, ELSA-3, ELSA-4

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
ELSA-1	148-Vier	<b>Solís Hernández Elizabeth</b> , Aguirre Salas Liuba, Solís Ledezma Susana, Bobadilla Morales Lucina, Acosta Fernández Elizabeth, Sandoval Talamantes Ana Karen, Corona Rivera Alfredo, Corona Rivera Jorge Román	CONOCIMIENTO SOBRE EL SÍNDROME TURNER EN PACIENTES QUE ACUDIERON A UN CURO-TALLER EN EL HOSPITAL CIVIL DE GUADALAJARA “DR. JUAN I. MENCHACA”
ELSA-2	150-Vier	<b>Dávila Ortiz de Montellano David José</b> , Ochoa Morales Adriana, Fernández Pellón Valdés Paloma, Guitian González Marisol, Robles García Rebeca, Fresan Orellana Ana	CALIDAD DE VIDA Y ESTIGMA INTERNALIZADO DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON EN PACIENTES Y FAMILIARES MEXICANOS: RESULTADOS EN UN GRUPO PILOTO.
ELSA-3	152-Vier	<b>Esparza García Eduardo</b> , Cárdenas Conejo Alan, Huicochea Montiel Juan Carlos, Paredez Rivera Guadalupe Eugenia, Araujo Solís María Antonieta	FRECUENCIA Y TIPO DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN PACIENTES ATENDIDOS DURANTE 29 AÑOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CMN SIGLO XXI IMSS
ELSA-4	154-Vier	<b>Garza Rodríguez María de Lourdes</b> , Monsivais Ovalle Daniela, Barajas Olmos Víctor, Pérez Maya Antonio Alí, Sánchez Domínguez Celia Nohemí, Barrera Saldaña Hugo A	MIGRACIÓN DE UN BIOREPOSITORIO INSTITUCIONAL A UN LABORATORIO NACIONAL (BIOBANCO)



## CONOCIMIENTO SOBRE EL SÍNDROME TURNER EN PACIENTES QUE ACUDIERON A UN CURSO-TALLER EN EL HOSPITAL CIVIL DE GUADALAJARA “DR. JUAN I. MENCHACA”

Solís-Hernández Elizabeth<sup>1</sup>, Aguirre-Salas Liuba<sup>2</sup>, Solís-Ledezma Susana<sup>1</sup>, Bobadilla-Morales Lucina<sup>1,3,4</sup>, Acosta-Fernández Elizabeth<sup>1</sup>, Sandoval-Talamantes Ana Karen<sup>1</sup>, Corona-Rivera Alfredo<sup>3,4</sup>, Corona-Rivera Jorge Román<sup>1,3,4</sup>. Servicios de <sup>1</sup>Genética, <sup>2</sup>Endocrinología y <sup>3</sup>Unidad de Citogenética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca (HCG JIM); <sup>4</sup>Instituto de Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara, México  
rocoronar@gmail.com

*Palabras clave: Síndrome Turner, calidad de atención, valoración antropométrica*

**Introducción.** El conocimiento que sobre síndrome Turner (ST) tienen las pacientes y sus familias puede coadyubar a mejorar la atención de sus complicaciones. En el presente trabajo realizamos una encuesta a pacientes con ST y sus familias que acudieron a un Curso-Taller sobre ST (CTST), referente al conocimiento sobre el ST.

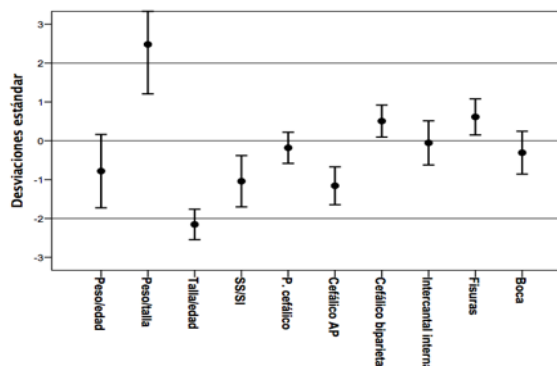
**Material y métodos.** Muestra censal. Previo consentimiento informado, encuestamos sobre los conocimientos del ST entre las asistentes al CTST realizado en el HCG JIM los días 20-22 de Julio de 2016. La encuesta abarcó sus antecedentes y aspectos de su diagnóstico, complicaciones y manejo. Además, realizamos una evaluación antropométrica.

**Resultados.** De las 30 pacientes del CTST, 28 aceptaron participar. El resultado del cariotipo en 26 fue: 17: 45,X; 4: 45,X/46,XX; 3: 45,X/46,XX+mar; y una 45,X/46,X,i(Xq). En la Tabla 1 se presentan los promedios de las características encuestadas. Los padres notaron linfedema en 10 y piel redundante nuca en 5. El diagnóstico fue realizado en 4 por Medicina General, 8 por Pediatría, 9 por Genética, 4 por Endocrinología y en 3 otras. Consultaron por talla baja: 13, anomalías físicas: 11, amenorrea: 5, u otra en 5.

**Tabla 1.** Datos anamnésicos en pacientes con ST.

Características	n	Media ±DE	Rango
Edad (años)	28	17.4 ±9.1	(1.4-42.5)
Edad materna <sup>†</sup> (años)	28	26.1 ±5.5	(16-39)
Orden de gestación	28	2.0 ±1.1	(1-5)
Peso al nacimiento (kg)	24	2.7 ±0.6	(0.9-3.9)
Talla al nacimiento (cm)	20	46.4 ±6.4	(33-56)
Diagnóstico (años)	28	7.3 ±6.8	(0-18.0)
Médicos consultados	28	2.3 ±3.0	(0-12)
Deambulación (meses)	25	14.52 ±2.7	(11-21)
Control esfínteres (años)	24	3.2 ±1.4	(1-7)
Lenguaje fluido (meses)	24	24.9 ±8.9	(12-48)
Menarca (años) <sup>§</sup>	16	11.4 ±7.2	(0-21)
Escolaridad (años)	28	8.7 ±5.3	(0-18)
Inicio tratamiento rhGH	18	9.3 ±5.4	(3-17)
Años tratamiento rhGH	17	3.4 ±3.0	(1-10)
Inicio de estrógenos	14	15.0 ±2.6	(10-19)

<sup>†</sup>Al nacimiento de las propositi. <sup>§</sup>20 postpúberes.



**Fig. 1.** Perfil antropométrico en pacientes con ST. Las barras de error representan el EEM.

Complicaciones: 12 otitis, 11 dolor de rodillas, 10 hipotiroidismo y cardiopatía congénita, 9 hipoacusia y amigdalitis, 9 infección urinaria y caída de cabello y malformación renal en 6. A 7 le realizaron alguna cirugía: 4 amígdalas y oído y a 7 cardíaca. 17 han tenido alguna hospitalización. Evaluaciones: 25 corazón, 22 renal, 19 tiroides, 14 perfil ovárico, 20 síndrome metabólico, 15 audiológica, 5 densitometría, 11 radiografías simples, 23 medición de la presión arterial y 14 USG pélvico. Cinco acudieron a terapia del lenguaje y 3 a Rehabilitación. Desempeño escolar sobresaliente en 5 y deficiente en 2, dificultades para matemáticas. Del perfil antropométrico sobresale peso/talla de 125.6% (Fig. 1). El costo del tratamiento rhGH fue pagado por los padres en 5 pacientes, IMSS en 3, e ISSSTE en 8.

**Conclusiones.** Consideramos que la muestra encuestada tiene un conocimiento aceptable sobre su enfermedad y los cuidados médicos que requieren. El peso/talla incrementado indica la necesidad de prevenir el riesgo de las complicaciones del sobrepeso.

**Agradecimientos.** Al apoyo del Programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara.

### Bibliografía

1. Corona-Rivera JR, et al. Arch en Ped 2007; 6-9.
2. Domínguez-Hernández C, et al. Bol Med Hosp Infant Mex 2013; 467-476.

## Calidad de vida y estigma internalizado de la enfermedad de Huntington en pacientes y familiares mexicanos: Resultados en un grupo piloto.

David José Dávila Ortiz de Montellano<sup>1</sup>, Adriana Ochoa Morales<sup>1</sup>, Paloma Fernández Pellón Valdés<sup>2</sup>, Marisol Guitian González<sup>2</sup>, Rebeca Robles García<sup>3</sup>, Ana Fresan Orellana<sup>3</sup>.

1. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”, 2. Facultad de Ciencias de la Salud Universidad Panamericana, 3. Instituto Nacional de Psiquiatría “Ramón de la Fuente Muñiz”[djdodem@gmail.com](mailto:djdodem@gmail.com)

*Palabras clave: Calidad de vida, Estigma Internalizado, Enfermedad de Huntington*

**Introducción:** La práctica médica, desde el nicho de la genética y la genómica, ofrece información invaluable para el diagnóstico, tratamiento y toma de decisiones de los pacientes y el personal de salud en diversas patologías. El mal uso de esta información puede ocasionar discriminación hacia los pacientes y sujetos en riesgo, conllevando a la estigmatización del padecimiento. El estigma internalizado (EI), entendido como la auto desacreditación de los individuos por el estereotipo social que representa su condición, tiene consecuencias que afectan tanto su calidad de vida (CV) como la atención médica del paciente que lo padece. En padecimientos crónicos como la enfermedad de Huntington (EH), la CV y el EI han sido poco abordados como objetos de investigación, a pesar del impacto de este padecimiento tanto en quien lo padece como en sus familiares, independientemente del deterioro físico y cognitivo causado por la enfermedad. El objetivo del presente estudio fue comparar la CV y el EI en los pacientes con diagnóstico de EH y sus familiares encargados de su cuidado.

**Material:** Se emplearon las escalas UHDRS (Unified Huntington’s disease rating scale), el Test Cognitivo de Montreal (MoCa), versión en español, el Test de Calidad de Vida (GENCAT) y Escala de Estigma Internalizado de King.

**Métodos:** Se incluyeron 51 sujetos (20 pacientes y 31 familiares) mayores de edad, que acudieron a la consulta de Genética del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía para atención relacionada a la Enfermedad de Huntington, previa firma de consentimiento informado, se recabaron las variables de interés mediante los instrumentos previamente referidos. Los datos fueron analizados mediante paquete estadístico SPSS versión 22.

**Resultados:** El 64% (n=12) de los familiares participantes así como el 60% (n=20) de los pacientes eran mujeres. La edad media de los familiares fue de 41.5 años (D.E.= 14.6) y de los pacientes de 48.9 años (D.E.=8.8). En el grupo de familiares 61% (n=19) desarrollaban actividades del hogar y 32% actividades remuneradas (n=10), mientras que el 60% de los pacientes (n=12) se encontraban desempleados y solo el 10% (n=2) mantenían actividades económicamente remuneradas. La escolaridad en ambos grupos

fue similar, con un promedio de 12.1 años de estudio para los familiares (D.E.=4.3) y de 11.3 años de estudio en los pacientes (D.E.=3.7). La edad promedio de diagnóstico en los pacientes se reportó a los 49.25 años (D.E.=10) con una evolución media de 7 años al momento del presente estudio (D.E.=4.3). Al evaluar el estado físico (UHDRS), los familiares no presentaban sintomatología sugestiva de EH. Se observó que los pacientes presentaban mayor deterioro cognitivo que sus familiares ( $p<0.001$ ) y mayor nivel de dependencia ( $p<0.001$ ). Por su parte, los familiares reportaron mayor nivel de estigma internalizado, en particular en las dimensiones de discriminación ( $p=0.002$ ) y divulgación ( $p=0.002$ ). En general se observó una baja calidad de vida, (percepción de 37-64%) siendo menor en los pacientes ( $p=0.007$ ).

**Conclusiones:** Los familiares se sienten más estigmatizados que los pacientes (demostrando la presencia del estigma por asociación) a pesar de que los pacientes se encuentran en peor condición física, ambos grupos tienen baja percepción de su calidad de vida. Estas observaciones justifican el implementar políticas y estrategias para aumentar la difusión y concientización sobre la EH entre el personal médico, paramédico y la población general.

**Agradecimientos:** Se reconoce a la *Asociación Mexicana de la Enfermedad de Huntington* por las facilidades prestadas para la realización del presente estudio.

**Bibliografía:** Verdugo, M. A., Schalock, R. L., Gomez, L. E. y Arias, B. (2007). Construcción de escalas de calidad de vida multidimensionales centradas en el contexto: la Escala GENCAT. *Siglo Cero*, 38(4), 57-72. Flores-Reynoso S, Medina-Dávalos R, Robles-García. 2011. R. Estudio de traducción al español y evaluación psicométrica de una escala para medir el estigma internalizado en pacientes con trastornos mentales graves. *Salud Mental* 34, 333-339.

Dorsey, E.R. et al. 2013. Knowledge of the Genetic Information Nondiscrimination act among individuals affected by Huntington disease. *Clin Genet* 84, 251-7.

Fresan, A., Robles-García, R., Lopez-Avila, A. & Cloninger, C.R. 2011. Personality differences according to age and sex in a Mexican sample using the Temperament and Character Inventory- Revised. *Compr Psychiatry* 52, 774-9.

## FRECUENCIA Y TIPO DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN PACIENTES ATENDIDOS DURANTE 29 AÑOS EN EL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CMN SIGLO XXI IMSS

Esparza-García Eduardo, Cárdenas-Conejo A, Huicochea-Montiel JC, Paredez-Rivera GE, Araujo-Solís MA, Hospital de Pediatría "Silvestre Frenk Freund" CMN Siglo XXI IMSS.

[eduardoesparzagenetica@gmail.com](mailto:eduardoesparzagenetica@gmail.com)

*Palabras clave: Cromosomopatías, frecuencia, cariotipo.*

**Introducción.** La cromosomopatías son un grupo específico de enfermedades genéticas. [1] Existen variaciones en los reportes de anomalías cromosómicas alrededor del mundo, con prevalencias que van de 1.6 a 8.45 por 1,000 recién nacidos vivos [2,3] y frecuencias de 15.78-37.6% [4,5] dependiendo del método de selección de la muestra.

**Objetivo:** presentar la frecuencia y tipo de alteraciones cromosómicas en individuos referidos a valoración del departamento de Genética Médica en un periodo de 29 años.

**Métodos.** De las bases de datos físicas y electrónicas del departamento Genética del Hospital de Pediatría del CMN siglo XXI de 1986-2015, se seleccionaron pacientes con cariotipo concluyente. Fueron eliminados los resultados repetidos. En pacientes con registros múltiples se tomó en cuenta el descrito con mayor número de metafases analizadas.

**Resultados.** En 9969 pacientes con resultado de cariotipo se encontró una frecuencia de 30.26% de alteraciones cromosómicas. Del total de alteraciones 2,361 (78.26%) casos, la alteración se produjo en autosomas y 656(21.74%) casos involucraron cromosomas sexuales. Se resumen los resultados generales en las siguientes tablas.

**Tabla 1. Tipo y porcentaje del total de alteraciones cromosómicas en autosomas**

Tipo de alteración	n	Porcentaje
Trisomía 21:	1775	58.83%
Trisomía 18:	81	2.68%
Trisomía 13	30	0.99%
Cromosomas marcadores extra	52	1.72%
Otras numéricas	66	2.18
<b>Total numéricas</b>	<b>2004</b>	<b>66.42%</b>
Translocaciones	138	4.57%
Deleciones/Duplicaciones	103	3.41%
Otras estructurales	116	3.84%
<b>Total estructurales</b>	<b>357</b>	<b>11.83%</b>
<b>Total autosomas</b>	<b>2361</b>	<b>78.26%</b>

Tipo de alteración	n	Porcentaje
Síndrome de Turner:	319	10.57%
Polisomías del X en masculinos	85	2.82%
TDS 46,XY	110	3.65%
TDS 46,XX	97	3.22%
Polisomías del X en femeninos	13	0.43%
mos 45,X/46,XY no Turner	13	0.43%
Quimeras mos 46,XX/46,XY	3	0.09%
<b>Total numéricas</b>	<b>640</b>	<b>21.21%</b>
Estructurales	16	0.53%
<b>Total numéricas</b>	<b>656</b>	<b>21.74%</b>

**Tabla 2. Tipo y total de alteraciones cromosómicas en cromosomas sexuales**

**Conclusiones:** La frecuencia encontrada se ubica de los rangos reportados en la literatura nacional e internacional. Las diferencias observadas en los estudios pueden estar relacionada a las variaciones en método de selección de los casos, técnicas utilizadas, número de metafases analizadas y la experiencia de los citogenetistas participantes [6]. La población atendida en el Hospital presenta alguna patología meritoria de atención en una unidad de tercer nivel, estudio muestra sesgo ya que pero sí representa un panorama general del tipo de cromosomopatías presentes en la consulta en nuestro hospital. Este estudio es el más grande reportado en nuestro país.

**Agradecimientos.** A los y las citogenetistas del Laboratorio de Investigación en Genética Humana del Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI.

### Bibliografía.

- 1.- Bickmore WA. eLS. 2001. DOI: 10.1038/npg.els.0001153
- 2.- Higurashi M, Iijima S, Takeshita T, Oda M, Takadaya K, Watanabe N. J Hum Genet. 1985; 30 (1): 1-8.
- 3.- Nielsen J, Wohlert M. Hum Genet. 1991; 87 (1): 81-83.
- 4.- Araque D, Cammarata-Scalisi F, Lacruz-Rangel MA, López F. Avances en Biomedicina. 2013; 2 (3): 121-126.
- 5.- Yashwanth R. Int J Hum Genet. 2010; 10 (1): 57-63.
- 6.- Mohammed YA, Shawky RM, Soliman AAS, Ahmed MM. The Egyptian Journal of Medical Genetics. 2011; 12(1): 79-90.

## MIGRACIÓN DE UN BIOREPOSITORIO INSTITUCIONAL A UN LABORATORIO NACIONAL (BIOBANCO)

Garza-Rodríguez María de Lourdes<sup>1</sup>, Monsivais-Ovalle Daniela<sup>1</sup>, Barajas-Olmos Víctor<sup>1</sup>, Pérez-Maya Antonio Alí<sup>1</sup>, Sánchez-Domínguez Celia Nohemí<sup>1</sup>, Barrera-Saldaña Hugo A<sup>1</sup>  
Laboratorio Nacional “Servicio de Biobanco” y Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular de la Facultad de Medicina de la UANL. Monterrey, N. L. México. Correo electrónico: [habarrera@gmail.com](mailto:habarrera@gmail.com)

**Palabras clave:** *Biobanco, biomoléculas, investigación básica-clínica.*

**Introducción:** Un Biobanco es una colección organizada de materiales biológicos y de su información asociada, almacenados para uno o más fines de investigación (1, 2). La rápida expansión de la investigación clínica con fines de validación y desarrollo de nuevos tratamientos y métodos diagnósticos, ha estimulado la proliferación y profesionalización de los biobancos, los cuales se dividen principalmente en dos tipos: poblacionales y de enfermedades (3).

**Material:** La fase piloto institucional del biobanco inició hace poco más de seis años. Hasta ahora, éste ha apoyado a más de una docena de protocolos de investigación de la Universidad Autónoma de Nuevo León. En el 2015 se aprobó este proyecto institucional como un Laboratorio Nacional del CONACYT.

**Métodos:** Se implementó infraestructura para preservación y trazabilidad de las muestras, la cual incluye un programa LIMS, el registro de muestras con código de barras, sistemas de monitoreo para los equipos de refrigeración, además de la automatización de las técnicas de extracción de ADN y ARN. Se impartieron cursos de la norma ISO9001:2015, gestión de riesgos y de protección de datos personales en materia de salud.

**Resultados.** Actualmente se resguardan muestras de más de 3.000 participantes, incluidos en 16 proyectos de investigación, con un total de casi 6.000 bioespecímenes almacenados. Se ha extraído y almacenado con éxito ADN y/o ARN de sangre, saliva y tejidos embebidos en parafina. En la convocatoria 2015 de Laboratorios Nacionales del CONACYT nuestro principal colaborador fue el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Subirán y actualmente se agregaron a la red del Biobanco el INMEGEN, la UAG y la UASLP.

**Conclusiones.** La implementación del biobanco es uno de los más valiosos apoyos que las instituciones pueden ofrecer a sus investigadores y

tesistas, para mejorar la competitividad de sus investigaciones biomédicas y clínicas. Convencidos de los grandes beneficios de contar con un Biobanco en nuestra institución, apostamos por la implementación de un Laboratorio Nacional que sirva de modelo para la creación de una red de biobancos en nuestro país (4).

**Agradecimientos:** Al CONACYT por el apoyo brindado a través de los proyectos 2529684, 263943, 271386. A la Red Valenciana por las asesorías con respecto al tema de Biobancos, la Fundación Anthony Nolan (Londres), el Programa de Ciencias y Bioespecímenes del Hospital General de Toronto y el Biorepositorio del Brigham and Women’s Hospital de la Universidad de Harvard.

**Bibliografía:** 1. FISABIO. Red Valenciana de Biobancos 2014 [Available from: <http://grupos.fisabio.san.gva.es/web/rvb>].  
2. Zisis K, Piper M, Henderson MK. Biopreservation and biobanking. 2015;13(1):67-8.  
3. van Ommen GJ, Tornwall O, Brechot C, Dagher G, Galli J, Hveem K, et al. Eur J Hum Genet. 2015;23(7):893-900.  
4. Garza-Rodríguez ML, Ascacio-Martínez AA, Pérez-Maya AA, Pérez-Ibave DC, Monsivais-Ovalle DE, Barrera-Saldaña HB. Medicina Universitaria. 2014;63(16):99-101.

# TOXICOLOGÍA GENÉTICA

Viernes 11 de noviembre de 2016, 15:15 – 17:15 h

COMENTARISTA	CLAVE DEL CARTEL
Dra. Doris Pinto Escalante Dra. Silvia Sánchez Sandoval	TG-1, TG-2, TG-3

Clave	Mampara	Autores	Ponencia
TG-1	156-Vier	<b>Castillo Cadena Julieta</b> , Ortiz de Zarate Gabriela, Mejía Sánchez Fernando, López Arriaga J Amado	FRECUENCIA SEGÚN ETIOLOGÍA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN RECIÉN NACIDOS EN LA ZONA FLORÍCOLA, ESTADO DE MÉXICO.
TG-2	158-Vier	<b>Bustamante Gómez José Benjamín</b> , López Velázquez Gabriel, Soto Reyes Ernesto, Molina Álvarez Bertha, Frías Vázquez Sara	LOCALIZACIÓN DE LA RIBONUCLEOTIDO REDUCTASA EN CÉLULAS DE ANEMIA DE FANCONI TRAS INDUCCIÓN DE DAÑO AL DNA CON HU Y MMC
TG-3	160-Vier	<b>Reyes Lopez Ruth</b> , Perez Luque Elva Leticia, Malacara Hernandez Juan Manuel	FACTORES METABÓLICOS Y VARIANTES DEL GEN <i>TCF7L2</i> ASOCIADAS CON EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN MUJERES CON PREVIA DMG

## FRECUENCIA SEGÚN ETIOLOGÍA DE MALFORMACIONES CONGÉNITAS EN RECIÉN NACIDOS EN LA ZONA FLORÍCOLA, ESTADO DE MÉXICO.

Julietta Castillo Cadena<sup>1</sup>, Gabriela Ortiz de Zarate<sup>2</sup>, Fernando Mejía Sánchez<sup>1</sup>, Amado J López-Arriaga<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Centro de Investigación en Ciencias Médicas, Universidad Autónoma del Estado de México, Toluca, Estado de México, México.<sup>2</sup>Hospital General, Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, México.

[jcastilloc@uaemex.mx](mailto:jcastilloc@uaemex.mx)

*Palabras clave: plaguicidas, malformaciones congénitas, etiología*

**Introducción.** Las malformaciones congénitas son causa importante de mortalidad infantil, enfermedad crónica y discapacidad. En el corredor hortiflorícola en el Estado de México, la floricultura es la principal actividad económica, tiene el mayor número de invernaderos en el estado y contribuye con el 80% de las flores de exportación. Los agroquímicos son utilizados en forma continua, en mezclas y durante todo el año, algunos de los cuales alteran el sistema reproductor masculino y femenino, causando malformaciones congénitas<sup>1, 2</sup>.

**Objetivo.** Determinar la frecuencia y etiología de malformaciones congénitas en recién nacidos de una comunidad florícola y compararla con la de una comunidad urbana

### Material

Se hizo el cariotipo con BG para identificar malformaciones de etiología cromosómica. Se elaboró el árbol genealógico y se documentaron hábitos, ocupación y exposición a factores ambientales entre otros, para la etiología monogénica y multifactorial.

**Métodos.** Durante 18 meses se revisaron a los recién nacidos del Hospital General Tenancingo, Estado de México y del Hospital de Ginecología y Obstetricia del IMIEM en Toluca, Estado de México. La identificación de las malformaciones se hizo de acuerdo a los criterios de la OMS<sup>3</sup>. Se determinó la etiología de las malformaciones y se compararon por frecuencia y por etiología en ambas instituciones.

**Resultados.** Se revisaron 1,149 recién nacidos en Tenancingo, de los cuales el 20% presentaron alguna malformación congénita. Mientras que en el IMIEM, se revisaron 5,069, el 6% de ellos tuvo alguna malformación. De acuerdo a la etiología de las malformaciones, en Tenancingo la más frecuente fue la multifactorial en el 69%, seguida de la monogénica 28%, y por último con 2% la cromosómica. En el IMIEM, la multifactorial se presentó en el 47%, después la monogénica con 18.3% y la cromosómica con 2.8%. Hubo diferencia significativa entre la frecuencia y la etiología multifactorial de ambas instituciones.

Tabla 1. *Comparación por etiología de las malformaciones congénitas entre ambas instituciones.*

Etiología	Tenancingo (%)	IMIEM (%)
Multifactorial	*157 (69)	*134 (47)
Monogénica	*65 (28)	*52 (18.3)
Cromosómica	4 (2)	8 (2.8)
Otros	*2 (1)	*91 (31.9)
Total	228 (100)	285 (100)

\*X<sup>2</sup>, diferencia entre multifactorial, monogénica y Otros, p ≤ 0.001

**Conclusiones:** Nuestros resultados muestran que la mayor frecuencia de malformaciones congénitas se presentó en los recién nacidos de la zona florícola, y al ser en alto porcentaje de etiología multifactorial probablemente se asocia al uso de plaguicidas

**Agradecimientos.** A todos los padres de los recién nacidos malformados por su participación. Al Dr. Eduardo Ramírez San Juan por la asesoría en el análisis estadístico. Proyecto registrado en la UAEM con clave 4112/2016SF.

### Bibliografía.

1. Caviares MF. Rev Méd Chile 2004; 132: 873-79.
2. Benítez et al. 2009. Arch Pediatr Urug; 80(3): 237-247.
3. World Health Organization. Congenital anomalies. Fact sheet N°370. Mayo 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/index.html>



## LOCALIZACIÓN DE LA RIBONUCLEOTIDO REDUCTASA EN CÉLULAS DE ANEMIA DE FANCONI TRAS INDUCCIÓN DE DAÑO AL DNA CON HU Y MMC

J. Benjamín Bustamante Gómez <sup>(1,2)</sup>, Gabriel López-Velázquez <sup>(3)</sup>, Ernesto Soto-Reyes <sup>(4)</sup>, Bertha Molina Álvarez <sup>(1)</sup>, Sara Frías <sup>(1,5)</sup>

<sup>(1)</sup> Laboratorio de Citogenética, INP. <sup>(2)</sup> Doctorado en Ciencias Biomédicas, UNAM. <sup>(3)</sup> Laboratorio de Bioquímica Genética INP. <sup>(4)</sup> Instituto Nacional de Cancerología <sup>(5)</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

benjaminbte@gmail.com, sarafrias@biomedicas.unam.mx

**Palabras clave:** Hidroxiurea, Ribonucleótido reductasa (RNR), Daño al DNA, Anemia de Fanconi.

**Introducción:** La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad por mutación en alguno de los 21 genes de la vía FA/BRCA,<sup>1</sup> generando falla en la reparación del DNA y alta sensibilidad a agentes alquilantes como la Mitomicina C (MMC)<sup>2</sup>. En estudios previos encontramos que las células AF presentan gran daño cromosómico ante el tratamiento con mitomicina C (MMC) seguido por hidroxiurea (HU) aplicada en G2; la HU es un agente que inhibe a la ribonucleótido reductasa (RNR), un tetrámero de RRM1 (s.u. mayor) y RR2/p53R2 (s.u. menor), interfiere con la replicación y activa la vía FA/BRCA.<sup>3</sup> Se sabe que la RNR transloca al núcleo tras situaciones de daño al DNA y se posiciona en los sitios del DNA con daño como prerrequisito para la reparación efectiva de rupturas de doble hebra (DSBs).<sup>4</sup>

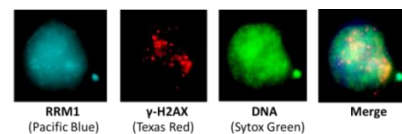
**Objetivo:** Determinar si las células AF presentan translocación activa de la RNR al núcleo como respuesta al daño al DNA con HU, MMC o secuencial con ambos agentes.

**Material:** Células normales y AF cultivadas en RPMI 1640+Sero Fetal Bovino en presencia o ausencia de HU y MMC. Anticuerpos anti- $\gamma$ -H2AX (GTX628789) y para las subunidades de la RNR, Anti-RRM1(GTX100798) y anti-p53R2 (ab159144).

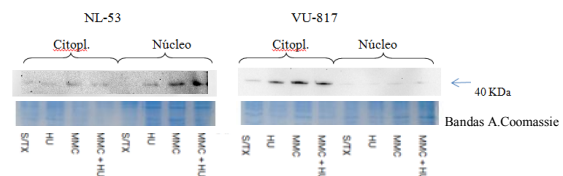
**Métodos:** Se cultivaron células normales y AF 72 hrs, con: 1) Sin tratamiento, 2) Tratamiento con 2mM HU por 3 h, 3) Con 10ng/mL MMC por 24 h y 4) Tratamiento secuencial con MMC por 24 h/HU 3 h. Se analizó localización subcelular de las subunidades RRM1 y p53R2 de la RNR por inmunolocalización y Westernblot.

**Resultados:** Respecto a la inmunolocalización de la RNR, la presencia de *foci* nucleares tanto de RRM1 como p53R2 en células AF y normales fue escasa, situación similar tanto para las tratadas con HU, MMC y ambos, además, estos escasos *foci* no colocalizaban con la variante de histona  $\gamma$ -H2AX, empleada como marcador de los sitios de daño en el DNA. En los análisis por Western Blot se observó en las células AF una marcada acumulación de la subunidad menor p53R2 en el citoplasma como respuesta al daño al DNA, sin embargo no se evidenció translocación o acumulación de esta subunidad en núcleo, efecto que en cambio sí se observó en las células normales, donde la mayor acumulación de p53R2 se encontró en las células tratadas de manera secuencial con MMC e HU.

**Fig. 1 Inmunolocalización de RRM1 en células AF tratadas con MMC.** Formación de *foci* de  $\gamma$ -H2AX (rojo) y escasos *foci* de RRM1 (azul) en núcleo no colocalizan en los sitios de daño al DNA.



**Fig. 2 Western blot para subunidad p53R2 en extractos de citoplasma y núcleo de células normales y Fanconi.** Incremento de p53R2 en citoplasma de células AF donde se indujo daño al DNA, escasa presencia en núcleo.



**Conclusiones:** La escasa localización de RRM1 en núcleo de las células normales S/TX y AF podría relacionarse con la inactivación de la subunidad menor de la RNR, sin embargo en presencia de daño al DNA, las células normales reclutan p53R2, mientras que las AF no. La acumulación de p53R2 en citoplasma y no en núcleo de las células AF con daño al DNA, pone en evidencia que se está induciendo su expresión y que p53R2 no está traslocando al núcleo como respuesta al daño, o bien, que trasloque y vuelva a salir de manera muy rápida al núcleo debido a la falta de elementos de anclaje como el complejo de Tip60-RNR, el cual recientemente se ha demostrado que no está presente en células AF y que ancla a la RNR a la cromatina<sup>4</sup>.

### Bibliografía:

1. Tomasz, Maria (1995). "Mitomycin C: small, fast and deadly (but very selective)". *Chemistry and Biology* 2 (9): 575–579.
2. Petermann E, et al. Hydroxyurea-stalled replication forks become progressively inactivated and require two different RAD51-Mediated Pathways for Restart and Repair *Mol Cell*. 2010 Feb 26;37(4):492-502
3. Niida, H. et al. Essential role of Tip60-dependent recruitment of ribonucleotide reductase at DNA damage sites in DNA repair during G1 phase. *Genes Dev*. 2010 Feb 15;24(4):333-8.
4. Renaud, E.; Barascu, A.; Rosselli, F. Impaired TIP60-mediated H4K16 acetylation accounts for the aberrant chromatin accumulation of 53BP1 and RAP80 in Fanconi anemia pathway-deficient cells. *Nucleic Acids Research*, 2016, Vol. 44, No. 2 Pag. 648-656.



## FACTORES METABÓLICOS Y VARIANTES DEL GEN *TCF7L2* ASOCIADAS CON EL DESARROLLO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN MUJERES CON PREVIA DMG

Ruth Reyes López, Elva L. Pérez Luque, Juan M. Malacara Hernández. Departamento de Ciencias Médicas, División de Ciencias de la Salud, Universidad de Gto. 20 de Enero 929 Col. Obregón. León, Gto. México. Tel (477) 716-83 54, (477)714-38-12.  
e-mail: ruthreyes\_13@yahoo.com.mx, [elvaleticia@yaho.com](mailto:elvaleticia@yaho.com)

Palabras clave: *DMT2, pDMG, TCF7L2 GLP1*

**Introducción.** Entre el 5 al 15 % de las mujeres con previa Diabetes Mellitus gestacional (pDMG) desarrollan Diabetes Mellitus tipo 2 (DMT2) en el posparto temprano, y entre el 20 al 60% lo harán dentro de los siguientes 5 a 10 años. De acuerdo a nuestro previo reporte la variante de riesgo rs12255372 del gen *TCF7L2* es un factor de riesgo para el desarrollo de DMG, el cual es potenciado por la presencia de obesidad. Este polimorfismo genético consiste en el cambio de C por T. Otro polimorfismo asociado con la DMT2 es rs7903146*TCF7L2* que consiste en el cambio de G por T. La síntesis del Péptido similar a glucagón 1 (GLP-1) estimula la síntesis de insulina y es regulado por el factor de transcripción *TCF7L2*. Dado que las mujeres con pDMG están en riesgo elevado de desarrollar DMT2 durante su vida, es posible que participen los mismos factores de riesgo y susceptibilidad genética tanto para la DMG como la DMT2. El objetivo fue determinar la frecuencia de DMT2 y los factores de metabólico y de riesgo genético y en el post parto tardío en las mujeres con previa DMG.

**Material.** Para la extracción del ADN se usó el buffer de lisis TSNT (2 % Triton 100X, 1 % SDS, 100 mM NaCl, 10 mM Tris-HCL pH 8.0, 1 mM EDTA disódico). Para la PCR se usaron oligonucleótidos (*Integrated DNA Technologies*) a una concentración de 10 pM/ $\mu$ l, Enzimas de restricción RsaI (Promega) y FokI (New England *Bio Labs*). Total GLP1 e insulina ELISA (ALPCO).

**Métodos.** Se seleccionaron 153 mujeres embarazadas con pDMG. Se realizó la Curva de Tolerancia a la Glucosa con carga de glucosa de 75g para evaluar el estado actual y categorizar en 3 grupos: tolerancia normal a la glucosa (TNG), intolerancia a la glucosa (IG) y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) de acuerdo a los criterios de la American Diabetes Association. Se recolectó edad, datos antropométricos, gineco-obstétricos, y se midieron los niveles de glucosa, perfil de lípidos, HbA1c, insulina y GLP-1. La resistencia a la insulina y la función  $\beta$  fueron calculadas con el modelo HOMA. La genotipificación se realizó por PCR-RFLP. Los datos se presentan como  $\mu \pm$  DE o mediana [cuartila 25 -75]. Se usó ANOVA o

Kruskal-Wallis.  $X^2$  para comparar las frecuencias entre grupos. (STATISTICA versión 7)

**Resultados.** Después de un tiempo promedio post parto de  $35 \pm 17$  meses, el 54.3% de las mujeres tuvieron tolerancia normal a la glucosa, el 30.7% presentó intolerancia a la glucosa y el 15% de las mujeres se convirtieron a DMT2. En las mujeres con DMT2, la edad, peso, IMC, glucosa de ayuno y HbA1c, triglicéridos colesterol total, RI-HOMA y GLP-1 fueron mayores ( $p < 0.05$ ), y menores cifras de función  $\beta$ -HOMA en comparación con las mujeres con TNG. La frecuencia de la variante de riesgo del rs12255372 en las mujeres con DMT2 y con IG fue mayor que en las mujeres con TNG ( $X^2=22.84$ ,  $p < 0.0000$ ;  $X^2=3.78$ ,  $p < 0.05$  respectivamente). Se observó una asociación marginal del alelo de riesgo rs7903146 con la DMT2 ( $X^2=3.78$ ,  $p < 0.05$ ). Además las portadoras del genotipo de riesgo rs12255372 mostraron mayor peso, índice de masa corporal, colesterol total y GLP-1 séricos, pero menor función  $\beta$ .

**Conclusiones.** En nuestra cohorte de mujeres con pDMG el desarrollo de DMT2 se asocia con el polimorfismo rs12255372 del gen *TCF7L2*, con la presencia de obesidad, colesterol total y menor función  $\beta$  HOMA.

**Agradecimientos.** Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología CONACYT.

### Bibliografía.

- Bellamy L, et al. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2009;373: 1773-1779
- Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002; 25: 1862-1868.
- Kosinski M, et al. Postpartum reversibility of impaired incretin effect in gestational diabetes mellitus. *Regul Pept.* 2013 Sep 10;186:104-7.
- Ekelund M, et al. Genetic prediction of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;97:394-

## Lista de autores

Acosta Acero Marcy Viviana  
Acosta Fernández Elizabeth  
Aguayo Gómez Adolfo  
Aguilar Carlos A  
Aguilar Escobar Dinora  
Aguilar Fuentes Javier  
Aguilar Salinas Carlos A  
Aguilar y Méndez Dione  
Aguilera Cartas María Concepción  
Aguinaga Rios Mónica  
Aguirre Salas Liuba  
Ahumada Pérez Juan Francisco  
Aláez C  
Alaez Carmen  
Alaez Verson Carmen  
Alcántara Ortigoza Miguel Angel  
Alcaraz Reza Celeste Alejandrina  
Alemán Ávila Isidro  
Alfaro Ruíz Luis Alberto  
Alfonso López Cristy  
Almanza Reyes Horacio  
Alonso Muñoz Carlos  
Altamirano Bustamante Nelly  
Altamirano Nelly  
Alvarado Araiza Christian D  
Álvarez Chávez Alan M  
Álvarez García Clarissa  
Alvarez Quiroz Paulina Vianey  
Alvizo Rodríguez Carlos  
Alvizo Rodríguez Carlos Rogelio  
Amador Sánchez Raquel  
Amaro Fuentes Francisco J  
Amaro Lara Melanie  
Ancer Arellano Claudia I  
Ancer Rodríguez Jesús  
Anguiano Alvarez Víctor Manuel  
Apam Garduño David Alfonso  
Aparicio Onofre Ana Yolotl  
Arámbula Meraz Eliakym  
Araujo Espino Diana Isela  
Aráujo Solís Ma. Antonieta  
Araujo Solís María Antonieta  
Arciniega Garcia Karl Geovani  
Arellano Gutiérrez Claudia Vanessa  
Arellano Pérez Vertti Rubén Daniel  
Arenas Cruz Federico  
Arenas Sordo Maria de la Luz  
Arévalo Fragoso Viridiana  
Argüello Astorga Jesús Rafael  
Arguinzoniz Valenzuela Lizette  
Armijos Torres Jessica Cristina  
Arnaud López Lisette  
Arrevillaga Rivera Carlos Alfredo  
Arteaga Ontiveros Ma. Guadalupe  
Astiazarán Osornio Mirena  
Astiazaran Osornio Mirena Cristina  
Astorga Carballo Aline  
Avila Flores Silvia Margarita  
Ayala Madrigal María de la Luz  
Baez Zamudio NS  
Balasubramanian Meena  
Balderrabano Saucedo Norma A  
Baltazar Rodríguez Luz Margarita  
Barajas Olmos Víctor  
Barbosa Cobos Elda  
Barbosa Cobos Rosa Elda  
Barboza Cerda María del Carmen  
Barboza Quintana Oralia  
Bárcenas Figueroa Víctor Daniel  
Bárcenas López Diego  
Bárcenas López Diego A  
Barragán Arévalo Tania  
Barredo Prieto Balnca Alicia  
Barrera Saldaña Hugo A  
Barrera Saldaña Hugo Alberto  
Barrientos Ríos Rehotbevely  
Barrón Balderas Alejandro  
Barros Núñez Patricio  
Bautista Piña Verónica  
Becerra Loaiza Denisse Stephania  
Becerril Mendoza Lizbeth Teresa  
Becerril Villanueva L.E  
Bekker Mendez Carolina  
Beltrán Ramírez Olga  
Benitez Alonso Edmar Obed  
Benítez García I  
Bergez Hernández Fernando Antonio  
Bermúdez López Cesárea  
Betanzos Alemán Liliana  
Blanco Aguirre Ma. Esther  
Bobadilla Morales Lucina  
Bojórquez Sánchez C  
Bojorquez Sanchez Carolina  
Bolea Murga Victoria

Borbolla Ana María  
Borgonio Cuadra Verónica Marusa  
Botero Tobon Libia Maria  
Bravata Alcántara Juan Carlos  
Brito Perea Mirna Del Carmen  
Brukman Jiménez Sinhue Alejandro  
Buendía Hernández Alfonso  
Buentello Volante Beatriz  
Bustamante Gómez José Benjamín  
Cadena Sandoval Daniel  
Calderillo Ruiz German  
Calvo Anguiano Geovana  
Camacho Molina A  
Camacho Morales Alberto  
Camacho Ruiz Elsy del Carmen  
Cámara Polanco María Virginia  
Camarillo Cárdenas Karen Paola  
Campos Acevedo Luis Daniel  
Campos García Félix Julián  
Campos Góngora Eduardo  
Canché Pech José Reyes  
Cancino-Villareal Patricia  
Canizales Quinteros Samuel  
Cano ME  
Canseco Ávila Luis Miguel  
Cantú Consuelo  
Caracheo Uría Lorena  
Carbajal Uribe David Alejandro  
Cardenas Bedoya Jhonathan  
Cárdenas Cardos Rocío  
Cárdenas Conejo Alan  
Cárdenas Lamas L Javier  
Cárdenas Matracusa Laura  
Carrillo Sánchez Karol  
Carnevale Alessandra  
Caro Contreras Alan  
Carrillo Sanchez Karol  
Carrillo-S K  
Carrillo-Sánchez K  
Casas Avila Leonora  
Casillas Muñoz Fidel Antonio  
Castañeda Cisneros Gema  
Castellanos Morfín Celsa L  
Castillejos López Manuel de Jesús  
Castillo Cadena Julieta  
Castrillo Diez José Luis  
Castro Ayala Oscar Ramón  
Castro Carranza Gabriel  
Castro Coyotl Dulce María

Castro Macías Jaime Iván  
Castro Oscar  
Castro Rodriguez Azalea  
Catón Romero Juan Carlos  
Cázarez Salazar Silvestre Guadalupe  
Cazarín Barrientos Jorge Rafael  
Ceballos López Adrián Alejandro  
Centeno Flores Manuel  
Cerón Tadeo  
Cerrillo Hinojosa Mabel  
Cervantes Aragón Iván  
Cervantes Barragán David Eduardo  
Cervantes D D  
Cervantes Díaz D  
Cervantes Díaz María Teresa de Jesús  
Cervantes Medina Adriana del Pilar  
Cervantes Peredo Alicia  
Cervantes Sodi María  
Chacon Camacho Oscar  
Chacón Camacho Óscar Francisco  
Chacón Oscar  
Chang Rueda Consuelo  
Chavarri Blas Juan Carlos  
Chávez Eduardo  
Chávez López Shadai  
Chávez Méndez José Román  
Chávez Ocaña Sonia  
Chávez Pacheco Juan Luis  
Chima Galán María del Carmen  
Christian Peña Padilla  
Coello Ramírez Pedro  
Colima Fausto Ana Gabriela  
Colín Castro Claudia  
Colín Martínez Oscar  
Contreras López Sergio  
Contreras Ramos Alejandra  
Cordero Olmos Gabriela  
Cordero Padilla N  
Cordero Padilla Nancy  
Cordero Padilla Nancy Elizabeth  
Córdova Fletes Carlos  
Corona Rivera Alfredo  
Corona Rivera J Román  
Corona Rivera Jorge Román  
Correa Rotter Ricardo  
Cortés Penagos Carlos  
Cortés Trujillo Irán  
Cortés-González Vianney  
Corzo Mancilla Jordan

Coutiño Escobar Verónica  
Covarrubias de la Mora Miguel F  
Covarrubias Ramírez Karen  
Crookes Laura  
Cruz Aguilar Marisa  
Cruz Alcalá Leonardo E  
Cruz Alcivar Roberto  
Cruz Cigudosa Juan  
Cruz Héctor  
Cruz Martín del Campo Edgar E  
Cruz Miranda Gabriela Marisol  
Cruz Osorio Rosa M  
Cruz Realme Evelyn  
Cruz Revilla Rubén  
Cubria Juárez Maria del Pilar  
Cuero Quezada Idalid  
Cuervo Moreno Eunice  
Cuevas Covarrubias Sergio A  
Cuevas Covarrubias Sergio Alberto  
Cuevas Sergio  
Damián García Evelyn  
Dauber Andrew  
Dávila Ortiz de Montellano David José  
De la Fuente Cortez Beatriz Elizabeth  
De la O Cavazos Manuel Enrique  
de la Rosa Marbán Edgar Rogelio  
De La Torre García O  
De León Jorge Luis  
de Uña Flores Armando  
Déctor Carrillo Miguel Ángel  
Del Castillo Ruíz Victoria  
Del Real Guerrero Jesús  
Díaz Camacho Sylvia Páz  
Díaz Cuéllar Sinhué  
Díaz de León Ivonne Hurtado  
Díaz Salazar Rosa María  
Díaz Vargas Guillermo  
Díaz Navarro Xochitl Xitlali  
Diestel Bautista Tania Leticia  
Diez García María del Pilar  
Domínguez Arrevillaga Sergio  
Dorado Hernández Pedro  
Durán González Jorge  
Durán McKinster Carola  
Durán Pérez Edgar Gerardo  
Erdmenger Orellana Julio  
Escamilla Asiain Gabriela  
Escamilla García Jorge Luis  
Escamilla Méndez Angélica

Escobar Cedillo Rosa Elena  
Escoto Delgadillo Martha  
Esmer María del Carmen  
Esparza García E  
Esparza García Eduardo  
Esparza Sotelo Abigahil  
Espinoza Elizondo Rosa M  
Espinoza Ruiz Marisol  
Estandía Ortega Bernardette  
Fajardo Gutiérrez Arturo  
Falcón Ramírez Edith  
Favela-Mendoza AF  
Félix Espinoza Rafael  
Fernández C  
Fernández Gancedo Andrés Oscar  
Fernández Hernández Liliana  
Fernández Lainez Cynthia  
Fernández Pellón Valdés Paloma  
Fernández Toral Joaquín  
Fernández Valverde F  
Fernandez Kerber Jorge Alberto  
Fiesco Roa Moisés Óscar  
Figuera Villanueva Luis Eduardo  
Figueroa González Gabriela  
Flores Estrada Ivonne Natalia  
Flores L L  
Flores Lagunes Leonardo  
Flores Lagunes Luis Leonardo  
Flores Lujano Janet  
Flores Mendez Lizeth Carolina  
Flores Merino Miriam Verónica  
Flores Nava Gerardo  
Flores Ramírez Francisco Javier  
Flores Villegas Luz V  
Flores Villegas Luz Victoria  
Fragoso Lona José Manuel  
Fragoso Sandoval Fabiola  
Franco Cendejas Rafael  
Fresan Orellana Ana  
Frias Sara  
Frias Vázquez Sara  
Fricke Galindo Ingrid  
Fuentes Arrieta Isidro  
Fuentes Mera Lizeth  
Fuerte Flores Bertha Irene  
Galarza Robles L  
Galarza Robles Lucila  
Galaz Montoya Carolina Isabel  
Gallardo Blanco Hugo Leonid

Gallardo Trillanes María Emma  
Gallegos Arreola Martha P  
Gallegos Mayra Celina  
Galván Becerril José Roberto  
Galván Reyes Samantha Dayane  
Gamboa Ávila Ricardo  
Garay Mendoza Domingo  
Garay Sánchez Sergio  
García Aceves M  
García Aceves Mayra Elizabeth  
García Armando  
García Castañeda Gloria  
García Castañeda Gloria Beatriz  
García Cobián Teresa Arcelia  
García Cruz Diana  
García de Teresa Benilde  
García Delgado Constanza  
García Escalante María Guadalupe  
García Esquivel Lidia  
García González Igrid  
García Guerra Mariana Piedad  
García Gutiérrez Gustavo  
García Herrera Rodrigo  
García Magallanes N  
García Magallanes Noemi  
García Morales Leticia  
García Ortiz José Elías  
García Ortiz Liliana  
García Padilla Cristina  
García Pérez Armando  
García Quintana Mónica  
García Rodríguez Elizabeth  
García Solís Manuel de Jesús  
Garduño Zarazua LM  
Garduño Zarazúa Luz M  
Garduño Zarazúa Luz María  
Garrido Sánchez Magda  
Garza Guajardo Raquel  
Garza Mayén Gilda Sofía  
Gilda Mayén Dora  
Garza Morales Saúl  
Garza Rodríguez María de Lourdes  
Gayosso Gómez Luis Vicente  
Gaytán García María de Jesús  
Gaytán Nares Karla Nathalie  
Goar Wesley  
Gómez Cruz Omar  
Gómez Cruz Ricardo Arturo  
Gómez Meda Belinda Claudia

Gómez Mireles Carlos  
Gómez Moreno Paulina Graciela  
Gómez Oliván Leobardo Manuel  
Gómez Puente Viviana  
Gómez Puente Viviana M  
González Castro Thelma Beatriz  
González Chávez Claudia R  
González Corona Sofía Alicia  
González del Angel Ariadna  
González del Ángel Ariadna Estela  
González Galarza Faviel Francisco  
González García Juan Ramón  
González Guerrero Juan Francisco  
González Herrera Lizbeth  
González Huerta Luz M  
Gonzalez Huerta Luz Maria  
González Luz Ma  
González Huerta Norma Celia  
González López Laura  
González Mercado Anahí  
González Mercado M Gisel  
González Ortega Claudia  
González Rosales Jocelyn Analy  
González Villaseñor Christian O  
González Villaseñor Christian Octavio  
Granados Riverón Javier T  
Grether González Patricia  
Guenther Manzano  
Guerrero Becerril Jesús  
Guerrero Ramírez Miguel Ángel  
Guerrero Velázquez Celia  
Guevara Yáñez Roberto  
Guillén López Sara  
Guitian González Marisol  
Gutiérrez Álvarez Ortencia  
Gutierrez Angulo Melva  
Gutiérrez González Jorge Alberto  
Gutiérrez Gutiérrez Antonio M  
Gutiérrez Hernández Rosalinda  
Gutiérrez Mugica Heraclio  
Gutiérrez Orozco Gabriela  
Gutiérrez Osorio Verónica  
Gutiérrez Rubio Susan  
Gutiérrez Rubio Susan Andrea  
Gutierrez Uribe Janet  
Gutiérrez Zepeda Bricia Melissa  
Hazan Lasri Erick  
Hernández Díaz Yazmín  
Hernández Flores Teresita de Jesús

Hernández Jiménez Ángel Fabián  
Hernandez M  
Hernández Orozco Angélica Alejandra  
Hernández Ramón Marian José  
Hernández Sandoval Jesús Arturo  
Hernández-Ferreira E  
Herrera Maya Gabriel  
Herrera Pérez Luz Del Alba  
Herrera Sánchez Luis Fernando  
Hidalgo Bravo Alberto  
Hidalgo Miranda Alfredo  
Hidalgo Ostoa Miriam  
Hinojosa Amaya Ana Beatriz  
Hübner Christian  
Huertas Vázquez Adriana  
Huesca Gómez Claudia  
Huicochea Montiel Juan Carlos  
Ibarra Castrejón Belem Arely  
Ibarra Cortés Bertha  
Ibarra Bertha  
Ibarra González Isabel  
Ibarra Mendoza Beatriz  
Ibarra Ramirez Marisol  
Irigoyen Arredondo Martin de Jesus  
Isordia Segovia Javier  
Jarquín Ramírez Berenice  
Jiménez Hernández Elva  
Jiménez Morales Mayra  
Jiménez Morales Silvia  
Jiménez Salas Zacarias  
Jiménez-Salas Zacarias  
Jiménez Villanueva Xicoténcatl  
Jiménez-Ortega Frank R  
Jiménez Ortega Frank R  
Juan Vallejo Gabriela  
Juárez Buenrostro Damián Alejandro  
Juárez Figueroa Ulises Ehatl  
Juárez Martínez Israel  
Juárez Osuna Jesús Alejandro  
Juárez Rojop Isela Esther  
Juaristi Manrique Carlos Manuel  
Jung Cook Helgi  
Kazakova Ekaterina  
Kleinert Altamirano Anke Paula Ingrid  
Kramis Hollands Mirelle  
Lanuza López Cristina  
Lara Enríquez Rosa Martha  
Laredo Mendiola Lisbet  
Lazalde Ramos Blanca Patricia

Leal García Isamar E  
Leal Ugarte Evelia  
Lechuga Becerra Lorena  
Ledesma Gil Gerardo  
León Carlos Nayla Yazmín  
León Mimila Paola  
León Mimila Paola Viridiana  
León Paola  
Lerma Sevilla Judith  
Leyva Hernandez Coral  
Lieberman Esther  
Lieberman Hernández Esther  
Linares Chávez Etzalli Pamela  
Linares Mendoza Eny Paola  
LLerena Adrián  
López Arriaga J Amado  
López Basave Horacio N  
López Blanca E  
Lopez Cano Daniela Josabeth  
López Cardona María Guadalupe  
López Contreras Blanca  
López Contreras Blanca E  
López Cristy Alfonso  
López Díaz Roger Iván  
López García Laura Aline  
López García Maximiliano Arahon  
López Hernández Gerardo  
López Hernández LB  
López López Marisol  
López Marure Eloy N  
López Muñoz Eunice  
López Novelo María E  
Lopez Ramirez Samantha  
López Roblero Alexander  
López Valdez Jaime Asael  
López Velázquez Gabriel  
Loría Fernández Javier  
Lugo Trampe Angel  
Lugo Trampe José  
Lugo Trampe José de Jesús  
Luna Muñoz Leonora  
Luque Ortega Fred  
Macías Gómez Nelly  
Macías Gomez Nelly M  
Macías Gómez Nelly Margarita  
Macías Kauffer Luis R  
Macias Kauffer Luis Rodrigo  
Macías Luis  
Maciel Gutiérrez Víctor

Maffuz Azziz Antonio  
Magaña Pinto Gisel Aracely  
Magaña Torres María Teresa  
Magaña Torres Teresa  
Malacara Hernandez Juan Manuel  
Mar Aldana R  
Marín Medina Alejandro  
Mariscal Mendizábal Luisa Fernanda  
Márquez Mora Aurea  
Marshall C  
Marshall Charlotte  
Martín Trejo Jorge A  
Martínez Aldape Gerardo  
Martínez Camberos Alejandra Paola  
Martínez Cortés Gabriela  
Martínez Cruz Patricia  
Martínez Cuevas Frida  
Martínez de Villareal Laura Elia  
Martínez de Villarreal Laura E  
Martínez Garza Laura  
Martínez Garza Sandra G  
Martínez Garza Sandra Guadalupe  
Martínez Gutiérrez Selena  
Martínez Jacobo Lizeth  
Martínez Juárez  
Martínez Juárez Alejandro  
Martínez Juárez Iris E  
Martínez Macías Francisco Javier  
Martinez Martínez Miguel Angel  
Martínez Montoya Valentina  
Martínez Morales Gabriela B  
Martinez Renteria Dalia Araceli  
Martínez Rodríguez Vianeth  
Martínez Valenzuela María del Carmen  
Martínez Zermeño Ana Lucia  
Mata M  
Flores Lagunes L  
Mata Rocha Minerva  
Matsui Serrano Rodrigo  
Mayén Molina Dora G  
Mayén Molina Dora Gilda  
Medellín Garibay Susanna Edith  
Medina Aguilar Mercedes Beatriz  
Medina Sansón Aurora  
Mejía Aranguré Juan Manuel  
Mejía Barrera Marco Antonio  
Mejía Enríquez Natalia  
Mejía Sánchez Fernando  
Meléndez Hernández Ricardo

Mena García Yanerit  
Méendez González Antonio  
Mendieta Alcántara Gustavo Gabriel  
Mendieta Cabrera D  
Mendoza Ibañez Oscar Isaac  
Mendoza Londono Roberto  
Mendoza Lopez Ana Laura  
Mendoza Luis  
Mendoza Pérez Paúl  
Mendoza Ruvalcaba Sandra del Carmen  
Mendoza Ruvalcaba Sandra del Carmen  
Meza Espinoza Juan P  
Meza González Nayelli  
Milán Segovia Rosa del Carmen  
Miranda Duarte Antonio  
Molina Alvarez Bertha  
Molina Bertha  
Molina Garay C  
Molina-Garay C  
MolinaGC  
Molina Torres Jorge  
Monroy Jaramillo Nancy  
Monroy Muñoz Irma Eloisa  
Monsivais Angélica  
Monsiváis Orozco Angélica  
Monsivais Ovalle Daniela  
Monsivais Ovalle Daniela Estefanía  
Monterde Cruz Lucero  
Montoya Fuentes Héctor  
Morales Ávila Enrique  
Morales Hernández Eugenio  
Morales Hernández Karla  
Morales Hernandez Karla Lizbeth  
Morales Jiménez Ariadna Berenice  
Morales Jiménez Berenice  
Morales Sánchez Martha  
Morales Suárez Juan José  
Morales Velázquez Gabriela  
Morán Barroso Veronica Fabiola  
Moran Ramos Sofia  
Morán Sofía  
Moreno Graciano Claudia Margarita  
Moreno Ortiz José Miguel  
Moreno Vega Isabel  
Morones Lucia Lilia  
Muñoz Granados Agni Jaim  
Muñoz Martínez Linda  
Muñoz Palomeque Alejandrina  
Muñoz Sánchez José Luis



Muñoz Téllez Luis  
Muñoz Valle José Francisco  
Murillo Vilches Mauricio René  
Mutchinick B Osvaldo  
Mutchinick Baringoltz Osvaldo  
Mutchinick Osvaldo M  
Nakashima Paniagua Yuriko  
Navarrete M JI  
Navarrete Martínez J I  
Navarrete Martínez Juana Inés  
Navarrete-Martínez J I  
Navarrete Ramírez Rosa María  
Navarro Cobos María José  
Naveja Jesús  
Neri Sánchez Marisol  
Nieto García Rafael  
Niño Moreno Perla del Carmen  
Norberto Rodríguez Adolfo  
Norméndez Martínez Mónica Irad  
Núñez Enríquez Juan Carlos  
Núñez Villegas Nancy  
Núñez Villegas Nora N  
Ocampo Candiani Jorge  
Ocampo Elvira  
Ochoa Morales Adriana  
Ochoa Ramírez Luis Antonio  
Ochoa Ramirez Pedro Gilberto  
Ojeda Salazar Saulo Ramón  
Olguín Cruces Víctor  
Olivera Bernal Grecia Cecilia  
Olvera Alvarez Maria Irma  
Olvera Molina Sandra  
Olivera Molina Sandra  
Olvera-Molina Sandra  
Ontiveros González José Ángel  
Ordaz Robles Thania  
Orozco Vela Mireya  
Ortega Ambrocio Janet  
Ortega De La Torre Citlalli  
Ortega Meléndez Alejandra  
Ortega Vázquez Alberto  
Ortiz Cruz Gabriela  
Ortíz de Zárate Alarcón Gabriela  
Ortiz de Zarate Gabriela  
Ortiz Galvez Victor Manuel  
Ortiz García Yveth Marlene  
Ortiz López Rocío  
Ortiz-Ramírez Grecia Yael  
Osuna Juárez Jesús Alejandro

Osuna Ramos Juan Fidel  
Ovando Seymour Pablo  
Pacheco Otalora Luis  
Padilla Gutiérrez Jorge  
Padilla Macías Patricia L  
Palacios Guerrero Claudia Guadalupe  
Paredes Aguilera Rogelio  
Paredes Rivera Guadalupe Eugenia  
Patiño Félix Xochitl  
Patricia Grether González  
Patron Romero Leslie  
Pavón Romero L  
Paz Martínez Antonio  
Paz Martínez Antonio de J  
Paz Martínez Antonio de Jesus  
Pechir Martínez Adriana  
Pedraza Leyva Fernando Javier  
Peña Padilla Christian  
Peñaloza González José Gabriel  
Peñaloza-González José G  
Peñas Lledó Eva  
Peralta Leal Valeria  
Perea Cabrera Maryangel  
Perea Díaz Francisco Javier  
Perea-Díaz Javier  
Peregrina Jorge  
Peregrina Sandoval Jorge  
Pereyra Arzate Rodrigo  
Pérez Amado Carlos Jhovani  
Pérez Contreras Víctor Alfredo  
Pérez García Martín  
Pérez Gordillo Fernando  
Perez Luque Elva Leticia  
Pérez Maya Antonio Alí  
Pérez Mejía Leonardo  
Pérez Méndez Ayari  
Pérez Saldivar María L  
Pérez Sánchez G  
Pérez Solórzano Sofía  
Picos Cárdenas Verónica Judith  
Pimentel Gutiérrez Helia Judith  
Pineda Gómez Ernesto  
Pinto Escalante Doris  
Piña Sánchez Patricia  
Pollitt Rebecca C  
Pool García Sherezada  
Queipo García Gloria Eugenia  
Quezada Cruz Iliana C  
Quintana Palma Mónica

Quintanilla Betsabet  
Quintero Aguilar Guadalupe  
Ramírez Arroyo Eva  
Ramírez Bello Julián  
Ramírez Eva  
Ramírez Florencio Mireya  
Ramírez Guerrero Angélica  
Ramírez Hernández María Angélica  
Ramírez López Erik  
Ramírez-López Erik  
Ramírez Mario  
Ramírez Martínez Elizabeth Candy  
Ramírez Plascencia Helen Haydee  
Fernanda  
Ramírez Plascencia Helen HF  
Ramírez Rosete Judit Angélica  
Ramírez Torres Nicolás  
Ramírez Vazquez Guadalupe  
Ramírez Villarreal Esther Eloísa  
Ramos Ángeles Sandra E  
Ramos Sandra  
Ramos Solís Victor  
Rangel López Angélica  
Rangel Sosa Martha Montserrat  
Rangel Velazco Ana Karen  
Rangel Villalobos H  
Rangel Villalobos Héctor  
Razo Jiménez Gladys  
Rea Rosas Alejandro  
Rebollar Vega Rosa  
Rentería López Víctor Manuel  
Reséndiz Galván Juan Eduardo  
Reyes de la Rosa Alejandra del Pilar  
Reyes Estrada Claudia Araceli  
Reyes Hernández Octavio Daniel  
Reyes Jiménez Pedro  
Reyes Lopez Ruth  
Reyes Rosales Mariana  
Reyes Salinas Bertha Anais  
Reyes Zepeda Nancy C  
Reyes Zurita Itzayana  
Reynoso Villalpando Gabriela  
Ricárdez Marcial Edgar Fabricio  
Ríos Ibarra Clara Patricia  
Rius Domínguez Rocío  
Rivas Estilla Ana María Guadalupe  
Rivera Angles Miriam Margot  
Rivera Juárez Renata  
Rivera Sánchez Netzi

Rivera Vargas Jehú  
Rivera Vega María del Refugio  
Rivera Vega María R  
Rizo de la Torre Lourdes del Carmen  
Robles García Rebeca  
Rodas Serrano Agustín Esteban  
Rodríguez Alfredo  
Rodríguez Ballesteros Diana Cassandra  
Rodríguez Cuevas Sergio  
Rodríguez Espino Benjamín Antonio  
Rodríguez Gastelum Daniel Alejandro  
Rodríguez Gómez Alfredo  
Rodríguez Gómez Alfredo De Jesús  
Rodríguez González Nubia Fabiola  
Rodríguez Palacios María Elena  
Rodríguez Preciado Sergio Yair  
Rodríguez Ramírez Sonia  
Rodríguez Reyes Citlalic  
Rodríguez Salinas Jose Francisco  
Rodríguez Zepeda María C  
Rogel Ayala Diana Gabriela  
Rojas Martínez Augusto  
Rojas Mauricio, Ullos Verónica  
Rojo Serrato Daniela  
Roldán Reyes Elia  
Romano Moreno Silvia  
Romero Córdoba Sandra  
Romero Gonzalez Mario Rene  
Romero Gutiérrez Liliana Nayeli  
Romero Hidalgo Sandra  
Romero Quintana JG  
Romero Quintana Jose Geovanni  
Romero Rentería Odette  
Romo Martinez Enrique  
Romo Martínez Enrique Jhonatan  
Romo Martínez JE  
Romo Martínez Jonathan Enrique  
Rosales Gómez Roberto Carlos  
Rosas Vargas Haydeé  
Rubí Castellanos Rodrigo  
Ruiz Cruz Eugenia Dolores  
Ruiz García Erika B  
Ruiz García Lorena  
Ruiz Herrera Adriana  
Ruíz Lucero  
Ruiz Montenegro Villa Jaime  
Ruíz Ochoa D  
Ruíz Villegas Vanesa  
Said y Fernández Salvador Luis

Salamanca Gómez Fabio  
Salas Magaña Marisol  
Salazar Escalante Rigel Alberto  
Salazar Páramo Mario  
Salazar Valenzuela Eduardo  
Salce Guevara Haiby  
Salgado Sangri S  
Salvador Ibañez Juan Carlos  
Sampayo Margarita  
Sánchez Anzaldo  
Sánchez Camacho Sandra Elma  
Sánchez Corona José  
Sánchez de la Rosa Susana  
Sánchez Domínguez Celia Nohemí  
Sánchez García Dulce Carolina  
Sanchez González Roberto A  
Sánchez Guerrero Cecilia  
Sánchez Hernández Beatriz  
Sánchez Lavariega Beatriz Erendira  
Sánchez Leyva Marina Guadalupe  
Sánchez López J Yoaly  
Sánchez López Yoaly  
Sánchez Sandoval Silvia  
Sánchez Silvia  
Sanchez Sandoval Silvia R  
Frías Sara  
Sánchez Urbina Rocío  
Sánchez Zazueta Jorge Guillermo  
Sánchez Zubieta Fernando  
Sandoval Talamantes Ana Karen  
Santiago Cano Virginia  
Santillan Hernández Yuritzi  
Santos García Arturo  
Santuario Facio Sandra K  
Segura Stanford Begonia  
Serment Guerrero Jorge  
Serna Guerrero Delia  
Serna Saldívar Sergio  
Serrano Garza Adriana Mabel  
Serrano Guzmán Eleazar  
Serrano Juárez Carlos  
Serrano López Elizabeth  
Servín Vázquez Luis Alfonso  
Sevilla Montoya Rosalba  
Sierra Martínez Mónica  
Sierra Romero Ma del Carmen  
Siordia Reyes Georgina  
Smith Pellegrin Dennise Lesley  
Solís Cárdenas Alberto de Jesús  
Solís Hernández Elizabeth  
Solis Ledezma Susana  
Solís Rivera Adriana  
Solís Sánchez I  
Sosa David  
Sosa Sánchez David A  
Sosa Sánchez David Arturo  
Soto Brambila Ada Paloma  
Soto Chávez Verónica  
Soto María Elena  
Soto Palomec Karina  
Soto Reyes Ernesto  
Suárez Pérez Dimelza Lisett  
Tavares Macías Gerónimo M  
Tirado Torres Iris Gisell  
Tiscareño Garcia Marco Antonio  
Todd Carlos  
Toral Lopez Jaime  
Torres Duarte Maria Luisa  
Torres Espíndola Luz María  
Torres Leda  
Torres Maldonado Leda C  
Torres Maldonado Leda Carolina  
Torres Mendoza Blanca Miriam  
Torres Nava José R  
Torres Nava José Refugio  
Tovar Aguilar Esther Isabel  
Tovar Ayala Mar Gabriela  
Tovar Romero Hugo  
Tovilla Zárata Carlos Alfonso  
Treviño Victor  
Trujillo Cabrera Diana  
Trujillo Castañeda Luz Elena  
Trujillo Murillo Karina del Carmen  
Trujillo Vizuet Ma Guadalupe  
Ugarte Briones Carlos  
Ulloa Avilés Verónica  
Uría Gómez Conrado E  
Uría Gómez Conrado Emilio  
Urquijo Torres Cecilia Elena  
Urueta Cuellar Héctor  
Valadez González Nina  
Valdés Alvarado Emmanuel  
Valdés Flores Margarita  
Valdés Miranda Juan M  
Valdés Miranda Juan Manuel  
Valdespino Vázquez María Yolotzin  
Valdez Haro Angélica  
Valdez Zazueta Guadalupe

Valenzuela Jesús  
Valle Delgadillo Yeminia  
Valle Molina Leobardo  
Varela Marrufo Ivonne Julieta  
Vargas Cañas ES  
Vázquez Avelar Sandra  
Vázquez Cárdenas Alejandra  
Vázquez Herrera Jesús Eduardo  
Vázquez Mena Oscar  
Vázquez Reyes Alejandro  
Vázquez Valls Eduardo  
Vega Badillo Joel  
Vega Miranda Janette  
Vega Mireles José  
Vega-Vega Lourdes  
Vela Amieva M  
Vela Amieva Marcela  
Velarde Félix Jesús Salvador  
Velásquez Wong Ana Claudia  
Velázquez Wong Ana Claudia  
Velázquez Aragón José  
Velázquez Aragón José Antonio  
Velázquez Aviña Martha Margarita  
Velázquez Cruz Rafael  
Velázquez-Cruz Rafael  
Velázquez Velázquez Cindy Karina  
Venegas Vega Carlos Alberto  
Venegas-Vega Carlos A  
Vera Gamas Ramiro  
Vera Gamboa Ligia  
Vera Gamboa Ligia del Carmen  
Vidal Millán Silvia  
Vidal Tamayo Roman  
Villa Morales Judith  
Villalba Karina  
Villalvazo Velasco Carlos  
Villamil Hugo  
Villamil Ramírez Hugo  
Villamil-Ramírez Hugo  
Villanueva-Mendoza Cristina  
Villarreal García Maricela  
Villarreal Garza Cynthia  
Villarreal Ma Teresa  
Villarreal Teresa  
Villarreal Martínez Alejandra  
Villarreal Molina Teresa  
Villarreal Vela Mónica Patricia  
Villarreal Cortes Camilo  
Villarruel Vázquez Ricardo Emmanuel  
Villarruel Vázquez Ricardo  
Villegas Ruíz Vanesa  
Vizzuet Mendoza Erika Gabriela  
Xochihua Díaz Luis  
Yañez Blanco Arturo López  
Yerena De Vega María Concepción A  
Yescas Gómez Petra  
Yokoyama Rebollar Emiy  
Zaina Silvio  
Zambrano Zaragoza José Francisco  
Zamora de la Cruz Diego  
Zamora Perez Ana Lourdes  
Zapata Aldana Eugenio  
Zapata Tarres Martha M  
Zarazúa Niño Ana Itzel  
Zavaleta Abreu María de Jesús  
Zenteno Hernández Alba Gabriela  
Zenteno Juan Carlos  
Zenteno Ruiz Juan Carlos  
Zepeda Inclán Luis Manuel  
Zomosa Signoret Viviana  
Zúñiga Castellanos Rubi Alejandra  
Zúñiga Chiquette Fernando  
Zúñiga González Guillermo  
Zúñiga Ramírez Carlos  
Zúñiga Rodríguez Francisco Gabino  
Zúñiga Sánchez Patricia  
Zúñiga Santamaría Tirso

## Lista de Instituciones

HOSPITAL MÉDICA CAMPESTRE, LEÓN  
ABBOTT LABORATORIES DE MÉXICO  
ADNLAB BIOLOGÍA MOLECULAR Y ANÁLISIS CLINICOS  
ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO I.A.P.  
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA DE OCCIDENTE  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN CIENCIAS DE LA SALUD  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS DEL INSTITUTO  
POLITÉCNICO NACIONAL  
CENTRO DE INVESTIGACIONES REGIONALES "DR HIDEYO NOGUCHI"  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE YUCATÁN.  
CENTRO DE REHABILITACIÓN E INCLUSIÓN INFANTIL TELETÓN ESTADO DE MÉXICO  
CENTRO DE REHABILITACIÓN E INCLUSIÓN INFANTIL TELETÓN PUEBLA  
CENTRO MEDICO ECATEPEC, ISSEMYM  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE  
CENTRO UNIVERSITARIO DE LA CIÉNEGA  
CENTRO UNIVERSITARIO DEL SUR; UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA  
CIBO, IMSS  
CINVESTAV  
CRIT OAXACA  
CRIT OCCIDENTE  
CRIT SALTILLO  
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA  
FACULTAD DE MEDICINA, UNAM  
FACULTAD DE MEDICINA, UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LÉON  
FUNDACIÓN DE ASISTENCIA PRIVADA CONDE DE VALENCIANA IAP  
GENÉTICA CELAYA  
GENOMI-K SAPI DE CV  
GENOS MÉDICA CENTRO ESPECIALIZADO EN GENÉTICA  
GENZYME  
HOSPITAL "DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES" IAP  
HOSPITAL ANGELE LEON  
HOSPITAL ANGELES DEL PEDREGAL  
HOSPITAL ANGELES LOMAS  
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS  
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD DE PETROLEOS MEXICANOS  
HOSPITAL CIVIL DE GUADALAJARA "DR. JUAN I. MENCHACA"  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES MATERNO INFANTIL DE LEÓN  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PEDIÁTRICO DE LEÓN  
HOSPITAL DE LA MUJER SSA  
HOSPITAL DE LA NIÑEZ OAXAQUEÑA  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CMN SIGLO XXI DEL INSTITUTO MEXICANO DEL  
SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL ESPAÑOL  
HOSPITAL GENERAL "DR. AURELIO VALDIVIESO" SERVICIOS DE SALUD OAXACA  
HOSPITAL GENERAL "DR MANUEL GEA GONZÁLEZ"

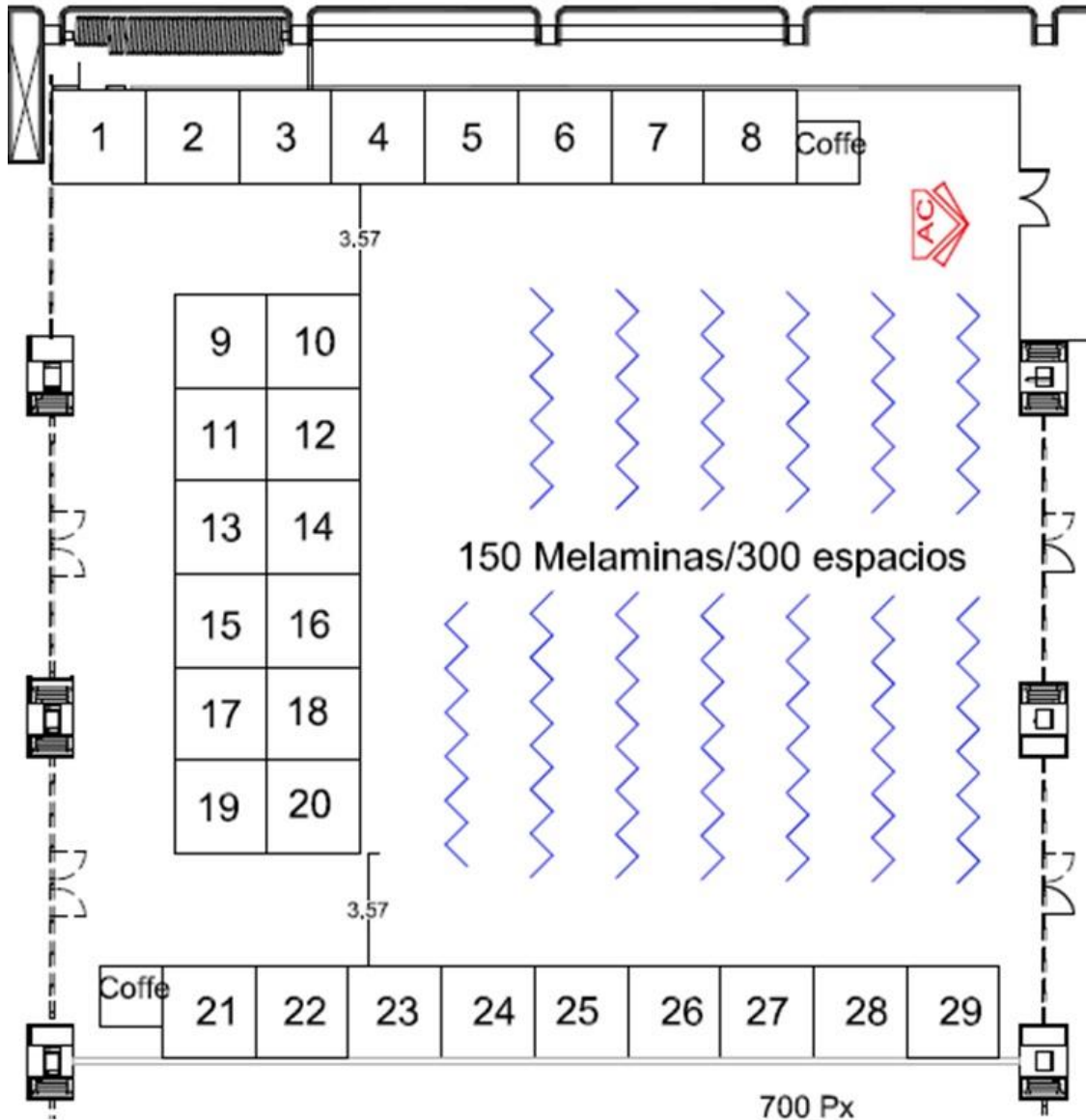
HOSPITAL GENERAL DE LEÓN  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA"  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ  
HOSPITAL INFANTIL DE TAMAULIPAS  
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA  
HOSPITAL INFANTIL TELETÓN DE ONCOLOGÍA  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO  
HOSPITAL MATERNO INFANTIL DE LEÓN  
HOSPITAL MÉDICA CAMPESTRE, DE LEÓN  
HOSPITAL MÉDICA TEC100  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD CIUDAD SALUD  
HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJIO  
HOSPITAL SHRINERS PARA NIÑOS AC  
HOSPITAL UNIVERSITARIO "JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ" UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
HOSPITAL ZAMBRANO HELLION  
IMSS CMN 14 UMAE 189  
INNN  
INP  
INR  
INSTITUTO DE CIENCIAS EN REPRODUCCIÓN HUMANA VIDA  
INSTITUTO DE GENÉTICA HUMANA  
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BIOMÉDICAS  
INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA  
INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA FUNDACIÓN CONDE DE VALENCIANA I.A.P.  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL  
ESTADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"  
INSTITUTO NACIONAL DE MEDICINA GENÓMICA (INMEGEN)  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA "MANUEL VELASCO  
SUÁREZ"  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES  
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE  
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN "LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA"  
ISSSTE  
ITESM  
LABORATORIO DE BIOLOGIA MOLECULAR  
LABORATORIO DE GENÉTICA HAP  
LABORATORIO DIAGEN  
LABORATORIOS ASPEN  
LABORATORIOS BIOMÉDICOS DE MÉRIDA  
LABORATORIOS GENETADI  
MENDEL  
PARTICULAR  
POLICÍA FEDERAL  
QUIMICOS MALDONADO SA DE CV

REPRODUCCIÓN Y GENÉTICA AGN, HAP  
SANOFI AVENTIS DE MEXICO SA DE CV  
SERVICIO SOCIAL EN INVESTIGACIÓN  
SSA  
STAR MÉDICA  
TAMIZ MAS DE QUÍMICOS MALDONADO  
TECNOLÓGICO DE MONTERREY  
TECNOLOGICO DE MONTERREY, CAMPUS GUADALAJARA  
UAG  
UAM XOCHIMILCO  
UMAE HOSPITAL DE GINECO PEDIATRIA NO.48. IMSS  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA DR. SILVESTRE FRENK FREUND CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI IMSS  
UNAM  
UNIDAD DE GENÉTICA APLICADA, S.C.  
UNIDAD DE GENÉTICA HOSPITAL ÁNGELES LOMAS  
UNIVERSIDAD ANAHUAC  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES  
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIAPAS  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE COAHUILA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE TAMAULIPAS  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE YUCATÁN  
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE ZACATECAS  
UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO  
UNIVERSIDAD DE COLIMA  
UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA  
UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA, CENTRO UNIVERSITARIO DE CIENCIAS DE LA  
SALUD, INSTITUTO DE GENÉTICA HUMANA \"DR. ENRIQUE CORONA RIVERA\"  
UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA, CUCIENEGA  
UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO  
UNIVERSIDAD DE GUANAJUATO CAMPUS LEON  
UNIVERSIDAD DEL NORESTE  
UNIVERSIDAD PABLO GUARDADO CHAVEZ  
UNIVERSIDAD PANAMERICANA  
UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE SINALOA





# MAPA DE STANDS



1. DIASA



2. Zeiss



3. Alexion



4. Actelion



5. Bio-scientia



6. Biotech del Norte



7. Servicios Genómicos



8. Abbot



9 y 10. BIOMARIN



11 y 13. Shire



12. Centogene



16. AMGH, apoyo stands y montaje de carteles



17. Química Valaner



18. SARSTEDT



19. SANOFI GENZYME



20. Genos Médica



21. ATL



22. ASPELAB



23. NIMGENETICS



24. Analitek



25. Recordati rare diseases



## DIRECTORIO DE EMPRESAS

<p><b>ABBOTT LABORATORIES DE MÉXICO, SA de CV</b>            Calzada de Tlalpan, 3092, Col. Ex Hacienda Coapa            México, D.F. 04980            Laura I Garcia, <a href="mailto:laura.garcia@abbott.com">laura.garcia@abbott.com</a></p>	<p><b>ACTELION PHARMACEUTICALS MÉXICO, S.A DE C.V</b>            Diego Rivera n.40/ Col. Altavista/            Deleg. Alvaro Obregon/ México, D.F. 01060            Francisco Puebla;  <a href="mailto:francisco.puebla@actelion.com">francisco.puebla@actelion.com</a></p>	<p><b>GENZYME</b>            Av. Universidad No. 1738  Col. Coyoacán, México, D.F. 04000            Araceli Espinosa de los M.A  <a href="mailto:Araceli.EspinosaDelosMonteros@genzyme.com">Araceli.EspinosaDelosMonteros@genzyme.com</a></p>
<p><b>ANALITEK, SA de CV</b>  <b>AGILENT THECHNOLOGIES</b>            Lomas de los Pinos 5505-A. Col La Estanzuela Vieja, CP 64984, Myt.            Deneb Miguel Braña; <a href="mailto:dmiguel@analitek.com">dmiguel@analitek.com</a></p>	<p><b>ASESORIA Y PROVEEDORA DE EQUIPOS PARA LABORATORIO S.A. de C.V.</b>            Av Mexico 2522, Ladrón de Guevara, 44600 Guadalajara, Jal            Karen Rivero;  <a href="mailto:karen.rivero@aspelab-df.com.mx">karen.rivero@aspelab-df.com.mx</a></p>	<p><b>ALTA TECNOLOGÍA EN LABORATORIOS, S.A de C.V</b>            Miguel Angel de Quevedo 783 1er. Piso. Col. Barrio del Niño Jesús, Del. Coyoacán, C.P. 04330, México, D.F            Lic. Cynthia Main R;  <a href="mailto:cynthia.main@atlsadecv.com">cynthia.main@atlsadecv.com</a></p>
<p><b>BIOMARIN</b>            Insurgentes Sur 1898 Piso 12, Delegacion Alvaro Obregon Colonia La Florida , Mexico DF 01020            Maricela Leon; <a href="mailto:maricela.leon-t@bmrn.com">maricela.leon-t@bmrn.com</a></p>	<p><b>GENOS MÉDICA</b>            Centro Especializado en Genética.            Calle Guanajuato, No 92, int. 403, col Roma, Deleg. Cuauhtémoc, México DF.  <a href="mailto:informes@genosmedica.com">informes@genosmedica.com</a></p>	<p><b>GENOMI-K</b>            Av. Fundadores # 935 Col. Valle del Mirador; C.P. 64750; Monterrey, Nuevo León.            Mauricio Mejía Bidault; <a href="mailto:mauricio@genomik.com">mauricio@genomik.com</a></p>
<p><b>SHIRE</b>            Av. Paseo los Tamarindos 90 Torre 1 Piso 7 Col. Bosques de las Lomas, México City. C.P. 05120; Mexico            Rodolfo Alcántara; <a href="mailto:ralcantara@shire.com">ralcantara@shire.com</a></p>	<p><b>SARSTEDT</b>            Emiliano Zapata Núm. 21-A Int. 2, Col. San Jerónimo Tepetlcalco C.P. 54090 Tlalnepantla, Edo. de México            Hugo Alvarez Martínez  <a href="mailto:info.mx@sarstedt.com">info.mx@sarstedt.com</a></p>	<p><b>ALEXION PHARMA MEXICO, S de RL de CV</b>            Paseo de los Tamarindos 90 Torre 1 Piso 6 Oficina A la Ciudad de México O5120  <a href="mailto:alexion.mexico@alxn.com">alexion.mexico@alxn.com</a></p>
<p><b>SISTEMAS GENÓMICOS</b>            Instituto Nacional de Medicina Genómica, Periférico Sur No. 4809, Col. Arenal Tepepan, Delegación Tlalpan, C.P. 14610 México, D.F            Dra. Myriam Mata Sotres;  <a href="mailto:mmata@inmegen.gob.mx">mmata@inmegen.gob.mx</a></p>	<p><b>ZEISS</b>            Carl Zeiss de México, S.A. de C.V.            Miguel Ángel de Quevedo no. 496 - Santa Catarina Coyoacán            04010 - Coyoacán - México, D.F. MEXICO  <a href="http://www.zeiss.com.mx/micro">http://www.zeiss.com.mx/micro</a></p>	<p><b>QUÍMICA VALANER</b>            S.A. de C.V. Jalapa #77 Col. Roma México D.F. C.P. 06700 <a href="mailto:ventas@valaner.com">ventas@valaner.com</a>            Yazmin Esqueda Juárez,  <a href="mailto:marketing@valaner.com">marketing@valaner.com</a></p>
<p><b>DIASA</b>            Diagnóstico Innovación y Asesoría S.A. de C.V.            San Francisco 1837, Actipa, 03230 Benito Juárez, D.F.  <a href="mailto:comercial@diasadecv.com">comercial@diasadecv.com</a></p>	<p><b>Bioscientia Distribuidora</b>            Zoques Norte # 109            Col. Tezozomoc            Azcapotzalco México, DF.            CP 02459  <a href="http://www.bioscientia.com.mx/">http://www.bioscientia.com.mx/</a></p>	<p><b>CENTOGENE</b>            MVZ. Arturo Castellanos            Regional Mananger Mexico            Teléfono: +52 1 (81) 2352 0658            Fax: +49 381 203 652 19  <a href="mailto:Arturo.Castellanos@centogene.com">Arturo.Castellanos@centogene.com</a>  <a href="http://www.centogene.com">www.centogene.com</a></p>
<p><b>WINTER GENOMICS</b>            M.C. Patricia Oliver Ocaño            Representante Comercial y de Negocios            Tel: (55) 5119 0240            Manizales 906, Lindavista 07300, Ciudad de México  <a href="mailto:patricia.oliver@wintergenomics.com">patricia.oliver@wintergenomics.com</a>  <a href="http://www.wintergenomics.com">www.wintergenomics.com</a></p>	<p><b>Biotech del Norte</b>            Lago Zurich 219, Piso 12 Ofc2004            Col. Ampliación Granada,            Del. Miguel Hidalgo, CDMX, C.P. 11529.  <a href="mailto:customerservice@biotechdelnorte.com">customerservice@biotechdelnorte.com</a>  <a href="http://www.biotechdelnorte.com">www.biotechdelnorte.com</a></p>	<p><b>RECORDATI RARE DISEASES</b>            ORPHAN EUROPE. -RECORDATI RARE DISEASES S.A. de C.V.            Avenida Patriotismo 201 Piso 4-414 , Col. San Pedro de los Pinos C.P. 03800 Distrito Federal, MEXICO            TEL. +52558852-7427 / +525526140975  <a href="mailto:goicoechea.f@recordati.com">goicoechea.f@recordati.com</a>  <a href="http://www.orphan-europe.com/">http://www.orphan-europe.com/</a></p>
	<p><b>NIMGENETICS</b>            Guanajuato 92, Ofc. 601.            Col. Roma Norte.            CP 06700 CDMX.            +525568232976</p>	

