

# XLIV CONGRESO NACIONAL DE GENÉTICA HUMANA

EL IMPACTO DE LA GENÉTICA Y LA GENÓMICA EN LAS  
ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS Y DEL NEURODESARROLLO



11 al 16 de **NOVIEMBRE** 2019  
TUXTLA GUTIÉRREZ, CHIAPAS

## Programa General



Asociación Mexicana de  
Genética Humana A. C.



Asociación Mexicana de  
Genética Humana A. C.

# MESA DIRECTIVA

## 2017 – 2019

### **PRESIDENTA**

Dra. Dora Gilda Mayén Molina  
*Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas*

### **VICEPRESIDENTE**

Dr. José Elías García Ortiz  
*Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), CMNO-IMSS*

### **SECRETARIA**

Q.F.B. Luz María Garduño Zarazúa  
*Unidad Médica de Investigación en Genética Humana  
Hospital de Pediatría, CMN SXXI IMSS*

### **TESORERA**

Dra. Leticia Flores Gallegos  
*Hospital Ángeles Puebla  
Clínica, Centro Integral de Alta Especialidad*

### **VOCAL REGIÓN CENTRO**

Dra. Dulce María Castro Cóyotl  
*Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil, Teletón, Puebla*

### **VOCAL REGIÓN CENTRO OESTE**

Dra. Lissette Arnaud López  
*Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, "Dr. Juan I. Menchaca"*

### **VOCAL REGIÓN NORTE**

Dr. Luis Daniel Campos Acevedo  
*Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León*

### **VOCAL REGIÓN SUR**

Dr. Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez  
*Hospital Regional de Alta Especialidad "Ciudad Salud" Chiapas*



# COMITE

## 2019

**Dra. Dora Gilda Mayén Molina**  
*Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas*

**Dr. José Elías García Ortiz**  
*Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), CMNO-IMSS*

**Q.F.B. Luz María Garduño Zarazúa**  
*Unidad Médica de Investigación en Genética Humana  
Hospital de Pediatría, CMN SXXI IMSS*

**Dra. Leticia Flores Gallegos**  
*Hospital Ángeles Puebla  
Clínica, Centro Integral de Alta Especialidad*

**Dra. Dulce María Castro Cóyotl**  
*Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil, Teletón, Puebla*

**Dra. Lissette Arnaud López**  
*Nuevo Hospital Civil de Guadalajara, "Dr. Juan I. Menchaca"*

**Dr. Luis Daniel Campos Acevedo**  
*Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León*

**Dr. Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez**  
*Hospital Regional de Alta Especialidad "Ciudad Salud" Chiapas  
PRESIDENTE COMITE LOCAL*

**Dr. Cesar Utiel Becerra Ruiz**  
*Director Médico del CRIT Chiapas.*

**Dr. Samuel Gómez Carmona**  
*CRIT Chiapas*



# BIENVENIDA

## **XLIV CONGRESO NACIONAL DE GÉNETICA HUMANA**

*“El Impacto de la Genética y la Genómica en las Enfermedades Neurológicas y del Neurodesarrollo”,*

### **Estimados socios, colegas, congresistas y acompañantes:**

A nombre de la Mesa Directiva de la Asociación Mexicana de Genética Humana, les doy la más cordial bienvenida a nuestro XLIV Congreso Nacional de Genética Humana, que celebramos en el corazón de uno de los estados más representativos de nuestro país: Tuxtla Gutiérrez, Chiapas, donde la tradición, la cultura, los paisajes y la urbanidad, forman un caleidoscopio de ensueño.

Contaremos con la presencia de alrededor de 600 asistentes y reconocidos ponentes nacionales e internacionales, tendremos como tema central **“El Impacto de la Genética y la Genómica en las Enfermedades Neurológicas y del Neurodesarrollo”**, pues en la actualidad es un campo de oportunidad académica y de investigación para todos aquellos interesados en el tema.

Diseñamos un programa académico que servirá de marco para el aprendizaje, el intercambio de ideas y el desarrollo de oportunidades de colaboración, con diversas actividades como un curso precongreso general dirigido a estudiantes, cursos precongreso, especializados, talleres transcongreso, conferencias magistrales y simposios, todos ellos de alto nivel científico.

Nuestro programa se complementará con actividades deportivas y socioculturales que fomentarán la sinergia y convivencia entre los asistentes: un cóctel de bienvenida, paseos turísticos a las regiones más emblemáticas de Chiapas, una carrera atlética y la tradicional cena de gala.

Agradecemos el apoyo de La Secretaría de Salud, de la Universidad Autónoma de Chiapas y de la Presidencia Municipal de Tuxtla Gutiérrez, quienes, a través de la Oficina de Convenciones y Visitantes, nos han abierto sus puertas para poder gozar de este importante evento científico en un escenario único y magnífico.

La Mesa Directiva y el personal de apoyo hemos puesto nuestro mejor esfuerzo y dedicación para que disfruten al máximo de este congreso que estoy segura, será una experiencia memorable.



**Dra. Dora Gilda Mayén Molina**  
Presidenta

Asociación Mexicana de Genética Humana A.C.  
2017-2019



# INTRODUCCIÓN

La Genética Humana estudia las características hereditarias relacionadas con la enfermedad y la Genómica las variantes de predisposición en el ser humano. En años recientes se han presentados avances vertiginosos de estas disciplinas en diferentes áreas de la salud incluyendo enfermedades neurológicas y del neurodesarrollo.

Por este motivo hemos decidido que el tema central de nuestro congreso sea “El Impacto de la Genética y la Genómica en las Enfermedades Neurológicas y del Neurodesarrollo”, sin embargo, nuestro programa también incluye diversos temas de interés de Genética Humana.

Previo al evento central, se llevará a cabo un curso pre- congreso con el apoyo de la Universidad Autónoma de Chiapas dirigido principalmente a estudiantes de pre y posgrado y a otros especialistas interesados en Genética Humana.

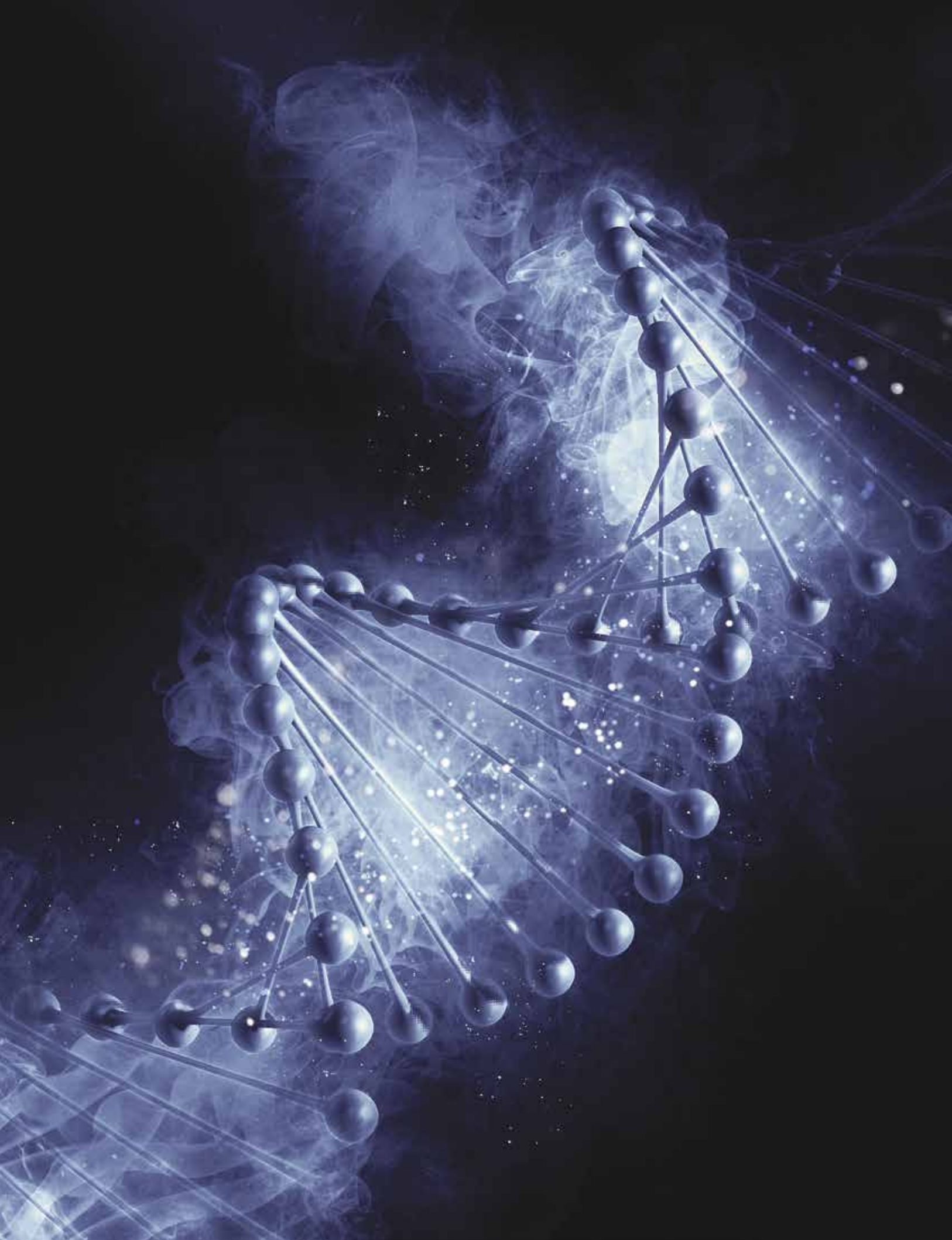
Posteriormente, se realizarán 5 cursos especializados; “Citogenómica”, “Avances en el Abordaje Integral de los Trastornos de la Diferenciación Sexual”, “Neurogenética en el Adulto”, “Neurogenética Pediátrica” y un curso teórico- práctico que se llevará a cabo en el CRIT, denominado “Desordenes de la Migración Neuronal y su rehabilitación física”.

Nuestro evento central contará con conferencias magistrales, simposios y talleres con ponentes de talla nacional e internacional, así como trabajos libres orales y en cartel.

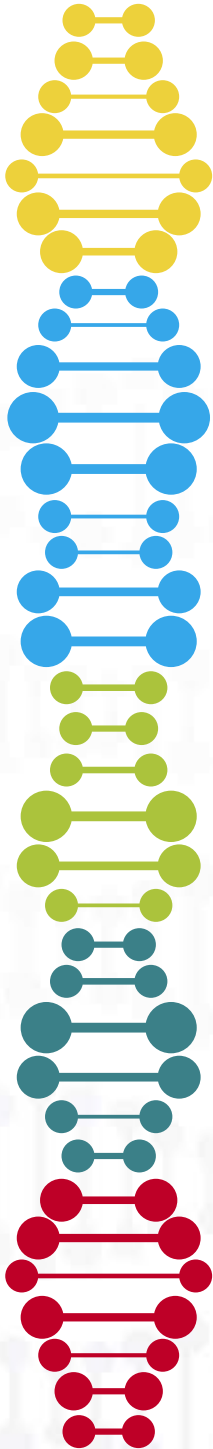
A través de este programa académico buscamos fomentar el conocimiento, las habilidades y las aptitudes de los asistentes, así como promover el desarrollo científico y tecnológico; y por supuesto, compartir las experiencias e investigaciones clínicas y de laboratorio en atención del paciente con alteraciones neurológicas de origen genético.



**PRECONGRESO**  
*ESPECIALIZADO*



# CURSOS



## Citogenómica

Coordina: Luz María Garduño y Raúl Piña  
*Salón Chiapas 1, Hotel Marriott*

## Avances en el Abordaje Integral de los Trastornos de la Diferenciación Sexual

Coordina: Alicia Cervantes, Verónica Morán y Gloria Queipo  
*Salón Chiapas 3, Hotel Marriott*

## Neurogenética en el Adulto

Coordina: Alejandra Camacho  
*Salón Montebello, Hotel Marriott*

## Neurogenética Pediátrica

Coordina: Moisés Fiesco Roa  
*Salón Chiapas 2, Hotel Marriott*

## Desordenes de la Migración Neuronal y su Rehabilitación Física

Coordina: Samuel Gómez y Francisco Zúñiga  
*CRIT Tuxtla Gutiérrez*

# CITOGENÓMICA

Coordina: Luz María Garduño y Raúl Piña

Salón Chiapas 1, Hotel Marriot Tuxtla Gutiérrez

## 12 de Noviembre

<b>08:30-09:00</b>	Registro y recepción de material.
<b>09:00-09:15</b>	Inauguración y bienvenida.
<b>09:15-10:00</b>	Técnicas citogenéticas: Alcances, usos y aplicaciones en la era citogenómica. <i>Karem Nieto</i>
<b>10:00-10:45</b>	Arquitectura del genoma en 3D: Implicaciones para el diagnóstico clínico. <i>Cinthya Zepeda</i>
<b>10:45-11:30</b>	<b>RECESO</b>
<b>11:30-12:15</b>	Microarreglos en Citogenética. <i>Leda Torres</i>
<b>12:15-13:00</b>	Los microarreglos y los síndromes genómicos. <i>Luz María Garduño</i>
<b>13:00-13:45</b>	Análisis bioinformático de alteraciones cromosómicas en el laboratorio de citogenética. <i>Cinthya Zepeda</i>
<b>13:45-15:00</b>	<b>Comida libre.</b>
<b>15:00-18:00</b>	Interpretación de Microarreglos. <b>Discusión de casos:</b> Análisis de dominios asociados a territorios cromosómicos (TADs) y su relación con CNVs. <i>Cinthya Zepeda y Raúl Piña</i>

## 13 de Noviembre

- 08:00-09:00** ● A cytogeneticist in the era of genomes.  
*Cynthia Morton*
- 09:00-10:00** ● Cytogenetics and Laboratory Genetics and Genomics Board: La preparación y certificación del citogenetista en Estados Unidos.  
*Cinthy Zepeda*
- 10:00-11:00** ● La Citogenética en México.  
*Alicia Cervantes*
- 11:00-11:15** ● **RECESO**
- 11:15-12:00** ● La secuenciación de genomas como herramienta citogenética.  
*Raúl Piña*
- 12:00-12:45** ● Nomenclature in cytogenetics: ISCN 2019 and nextgen nomenclature.  
*Cynthia Morton*
- 12:45-13:00** ● Clausura y entrega de constancias.



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



# AVANCES EN EL ABORDAJE INTEGRAL DE LOS TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Coordina: Alicia Cervantes, Verónica Morán y Gloria Queipo

Salón Chiapas 3, Hotel Marriot Tuxtla Gutiérrez

 **12 de Noviembre**

- 08:30-09:00** ● Inscripción y registro.
- 08:30-09:00** ● Evaluación diagnóstica.
- 09:00-09:15** ● Inauguración.
- 09:15-10:00** ● Antecedentes, definición y clasificación de los trastornos de la diferenciación sexual. (TDS)  
*Verónica Morán*
- 10:00-12:00** ● Cromosomas sexuales: Evolución y epigenética. Meiosis y diferenciación de las células germinales.  
*Alicia Cervantes*
- 12:30-12:30** ● **RECESO**
- 12:30-14:00** ● Genes en el proceso de la diferenciación sexual.  
*Gloria Queipo*
- 14:00-15:30** ● Comida libre.
- 15:30-16:15** ● TDS por aberraciones de los cromosomas sexuales.  
*Verónica Morán*
- 16:15-17:30** ● Alteraciones en el desarrollo gonadal: Disgenesias gonadales puras XX, XY, TDS 46, XX testiculares y TDS ovotesticulares.  
*Esther Lieberman*
- 17:30-17:45** ● **RECESO**
- 17:45-19:00** ● TDS 46, XY por defectos en la síntesis y en la acción de andrógenos. *Dolores Ruiz Cruz*

 **13 de Noviembre**

- 08:00-09:00** ● Hiperplasia suprarrenal congénita.  
*Gloria Queipo*
- 09:00-11:00** ● Molecular diagnosis of disorders of sex development by new technologies.  
*Vincent Harley*
- 11:00-11:20** ● **RECESO**
- 11:20-12:30** ● Abordaje prenatal y posnatal del paciente con ambigüedad genital.  
*Mónica Aguinaga*
- 12:30-13:30** ● Revisión de casos clínicos.  
*Profesores titulares*
- 13:30-14:00** ● Evaluación final.
- 14:00-14:15** ● Clausura.



---

---

---

---

---

---

---

---

---

---



# NEUROGENÉTICA EN EL ADULTO

Coordina: Alejandra Camacho

Salón Montebello , Hotel Marriot Tuxtla Gutiérrez

## 12 de Noviembre

07:45-08:00	•	Registro
08:00-09:00	•	La sospecha de una enfermedad genética en neurología. <i>David José Dávila</i>
09:00-10:00	•	Taller: Teórico-práctico de Semilogía en Neurología. <i>Anke Kleinert</i>
10:00-11:00	•	La importancia de un abordaje Histopatológico en las enfermedades Neurodegenerativas. <i>Ma. Francisca Tristán</i>
11:45-11:20	•	<b>RECESO</b>
		<b>Abordaje Diagnóstico en Enfermedades Neuromusculares.</b>
11:20-12:00	•	Paraplejas Espásticas, un ejemplo de complejidad genética. <i>Ekaterina Kazakova</i>
12:00-12:40	•	Actualización en el tratamiento de AME: 125 años de búsqueda. <i>María Elena Meza</i>
12:40-13:00	•	Esclerosis Lateral Amiotrófica, un esfuerzo en el Instituto de Neurología y Neurocirugía. <i>Petra Yescas</i>
13:00-15:00	•	Comida libre.



## 13 de Noviembre

- 09:00-09:40** ● La importancia de realizar un diagnóstico oportuno a través del Tamiz Metabólico Ampliado. Un caso de éxito.  
*Juana Inés Navarrete*
- 09:40-10:20** ● La importancia de pensar en la mitocondria y en las enfermedades neurogenéticas.  
*Francisco Zúñiga*
- 10:20-11:00** ● La importancia de la integración de la investigación básica con la clínica y investigación traslacional en enfermedad de Huntington.  
*Alejandra Camacho*
- 11:00-11:40** ● La importancia del abordaje Genético-Genómico en las enfermedades neurológicas complejas.  
*Paola Medina Luna*
- 11:40-12:00** ● **RECESO**
- Del Gen al Consultorio.**
- 12:00-12:40** ● Arteriopatía Cerebral Autosómica Dominante con Infartos Subcorticales y Leucoencefalopatía (CADASIL).  
*David Eduardo Cervantes*
- 12:40-13:20** ● Leucoencefalopatía con sustancia blanca evanescente y Niemann Pick C, ¿Pueden coexistir?  
*Eliganty Bahena*
- 13:20-14:00** ● Abordaje Neurológico de las alteraciones en la sustancia blanca.  
*Juan Politei*
- Abordaje Genómico en Neurogenética**
- 14:00-15:00** ● En Neurogenética, la importancia de un abordaje desde la secuenciación de nueva generación.  
*Peter Bauer*
- 15:00** ● Entrega de reconocimientos.

# NEUROGENÉTICA PEDIÁTRICA

Coordina: Moises Fiesco Roa

Salón Chiapas 2 , Hotel Marriot Tuxtla Gutiérrez

 **12 de Noviembre**

<b>08:30-08:45</b>	●	Registro.
<b>08:45-09:15</b>	●	Evaluación inicial.
<b>09:15-10:00</b>	●	Epidemiología y Genética en las enfermedades neurogenéticas en Pediatría. <i>Moisés Fiesco Roa</i>
<b>10:00-10:50</b>	●	Semiología neurológica y dismorfología como la base de la sospecha y el diagnóstico de las enfermedades neurogenéticas. <i>Anke Kleinert y Samuel Gómez</i>
<b>10:50-11:40</b>	●	Histopatología de las miopatías y su correlación con la clínica y la genética. <i>Edoardo Malfatti</i>
<b>11:40-12:00</b>	●	<b>RECESO</b>
<b>12:00-12:50</b>	●	Miopatías congénitas: Un ejemplo de la correlación genotipo-fenotipo. <i>Edoardo Malfatti</i>
<b>12:50-14:20</b>	●	Comida libre.
<b>14:20-15:10</b>	●	Ataxias cerebelosas hereditarias infantiles y su abordaje molecular. <i>Luis Leonardo Flores</i>
<b>15:10-16:00</b>	●	Manifestaciones neurológicas en las enfermedades lisosomales el caso de Niemann Pick-C. <i>Charles Marques</i>

# NEUROGENÉTICA PEDIÁTRICA

16:00-16:20

## RECESO

16:20-17:10

Actualizaciones en el diagnóstico y manejo de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth.

*Charles Marques*

17:10-18:00

La experiencia mexicana en neurogenética pediátrica.

*Anke Kleinert y Moisés Fiesco Roa*

## 13 de Noviembre

08:30-09:20

RMN Cerebral. Una herramienta insustituible en el abordaje de las leucodistrofias hereditarias.

*Anke Kleinert*

09:20-10:10

WES/WGS diagnostics in children with epilepsy and intellectual disability.

*Peter Bauer*

10:10-10:30

## RECESO

10:30-11:20

Impacto del tratamiento en las enfermedades neurogenéticas: La experiencia en Niemann Pick-C, Pompe y Lipofuscinosis Ceroide Neuronal.

*Charles Marques*

11:20-12:10

Las tres revoluciones pendientes (científica, tecnológica y terapéutica) en las enfermedades neuromusculares genéticas.

*Edoardo Malfatti*

12:10-12:30

Cierre y conclusiones.

12:30-13:00

Evaluación final.



# DESORDENES DE LA MIGRACIÓN NEURONAL Y SU REHABILITACIÓN FÍSICA

Coordina: Samuel Gómez y Francisco Zúñiga.

CRIT Tuxtla Gutiérrez

## 12 de Noviembre

<b>08:00-08:45</b>	●	Generalidades y clasificación de los desórdenes de la migración neuronal. <i>Samuel Gómez</i>
<b>08:45-09:15</b>	●	Desórdenes de la migración neuronal y discapacidad. <i>Cesar Utiel Becerra</i>
<b>09:15-10:00</b>	●	Biología del desarrollo: Migración de células neuronales normal y anómala. Correlación genotipo-fenotipo de malformaciones aisladas. <i>Samuel Gómez</i>
<b>10:00-11:00</b>	●	Formas sindromáticas de desórdenes de la migración neuronal. <i>Francisco Zúñiga</i>
<b>11:00-11:30</b>	●	<b>RECESO</b>
<b>11:30-12:30</b>	●	Abordaje genético de los desórdenes de la migración neuronal. <i>David Dávila</i>
<b>12:30-13:30</b>	●	Abordaje terapéutico de los desórdenes de la migración neuronal. Perspectiva de la rehabilitación médica. <i>José Alberto Hernández</i>
<b>13:30-14:30</b>	●	Diagnóstico diferencial de los desórdenes de la migración y su abordaje en rehabilitación. <i>Noé Cruz</i>

## Práctico

- 15:30-17:00** ● Taller 1. Neurorehabilitación y plasticidad cerebral: Intervención temprana.
- 17:00-18:30** ● Taller 2. Técnicas de neurorehabilitación para la regulación del tono muscular y su implicación en los desórdenes de la migración neuronal.
- 18:30-20:00** ● Taller 3. Sistema límbico y movimiento: Importancia de la plasticidad cerebral en los desórdenes de la migración neuronal.

Coordina: Susana Carolina Brañas, Andrea Morales  
y Noé Alexander Penagos.

*CRIT Tuxtla Gutiérrez*

## 13 de Noviembre

- 08:00-09:00** ● Exploración neurológica y correlación radiológica en pacientes con desordenes de la migración neuronal.  
*Anke Paula Kleinert*
- 09:00-10:00** ● Tratamiento farmacológico para epilepsia en pacientes con desordenes de la migración neuronal.  
*Anke Paula Kleinert*
- 10:00-11:00** ● Trastornos psiquiátricos asociados en pacientes con desórdenes de la migración neuronal.  
*Glenda Hernández*
- 11:00-12:00** ● El gen de la relina y sus implicaciones en el trastorno bipolar.  
*Elizabeth Ramos*



CONGRESO

# INVITADOS ESPECIALES

**C. Lic. Rutilio Cruz Escandón Cadenas**  
*Gobernador Constitucional del Estado de Chiapas*

**C. Carlos Orsoe Morales Vázquez**  
Presidente Municipal Constitucional  
*H. Ayuntamiento Municipal de Tuxtla Gutiérrez Chiapas*

**Mtra. Jerónima Toledo Villalobos**  
Presidenta Municipal Constitucional  
*H. Ayuntamiento Municipal de San Cristóbal de las Casas*

**C. Dr. José Manuel Cruz Castellanos**  
*Secretario de Salud y Director General del Instituto de Salud de Tuxtla*

**Dr. Cesar Utiel Becerra Ruiz**  
Director Médico  
*Fundación Teletón, Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón Chiapas*

**Mtro. Roberto Alabat Albores**  
*Director General de Oficina de Convenciones y Visitantes de Chiapas*

**Dr. Carlos F. Natarén Nandayapa**  
*Rector de Universidad Autónoma de Chiapas*





# AGENDA DÍA 2

- 08:00-09:00** ● Traslado a San Cristóbal de Las Casas. (Salida del Hotel Marriott)
- 10:00-11:00** ● Conferencia Magistral: Evaluación del Dolor y Daño Neurológico en Pacientes con MPS.  
*Juan Politei (Teatro de la Ciudad Hermanos Domínguez)*
- 11:00-12:30** ● Conferencia Magistral: Envejecimiento.  
*Myriam Gorospe (Teatro de la Ciudad Hermanos Domínguez)*
- 12:30-14:00** ● Tour a San Juan Chamula.
- 12:30-14:00** ● Tour a Zinacantán.
- 12:30-14:00** ● Tour a San Cristóbal de Las Casas.
- 14:00-17:00** ● Comida libre.
- 17:00-18:00** ● Regreso a hotel Marriott.
- 18:00-20:00** ● Tiempo libre.
- 18:00-19:30** ● Asamblea CMG. (Salones Chiapas 1 y 2)
- 20:00-21:00** ● Carrera/Caminata nocturna de 3 km.  
(Parque Caña Hueca)



**1ª CARRERA AMGH**  
PARQUE CAÑA HUECA, TUXTLA GUTIÉRREZ, MÉXICO.

**CIRCUITO DE 3KM**

## San Juan Chamula

12:30-14:00hrs

- Visita del templo de San Juan Chamula.
- Caminata por San Juan Chamula.

## Zinacántan

12:30-14:00hrs

- Visita a artesanías de Casa Paola.
- Visita a casa de una familia Zinacanteca.
- Visita del parque central.

## San Cristóbal de las Casas

12:30-14:00hrs

- Visita de andador eclesiástico.
- Visita de Centro Histórico.
- Caminata por Barrio de La Merced.
- Tiempo de compras.

**14 NOV**

**20:00 – 22:00 HRS**

**CUPO LIMITADO A  
REGISTRO PREVIO**

# AGENDA DÍA 3

- 07:00-09:00** ● Taller desayuno 1. Abordaje Perinatal de las Malformaciones del Sistema Nervioso Central (SNC).  
*Coordina: Ricardo García-Cavazos (Salones Chiapas 1 y 2)*
- 07:00-09:00** ● Taller desayuno 2. Neuroética.  
*Coordina: Lourdes González del Rincón (Salón Montebello)*
- 07:00-09:00** ● Taller desayuno 3. Proyecto de Varioma Humano.  
*Coordina: Berenice López Hernandez (Salón Chiapas 3)*
- 09:00-10:00** ● Inauguración de exposición comercial. (Foyer y Terraza)
- 10:00-11:30** ● Trabajos libres orales. (Salón Chiapas 3, Montebello, Chiapas 1 y 2)
- 11:30-13:00** ● Simposio 1. Reparación del DNA y Salud.  
*Coordina: Sara Frías Vazquez (Salón Chiapas 3)*
- 11:30-13:00** ● Simposio 2. Tratamientos Innovadores para Enfermedades Neurogenéticas.  
- Atrofia Muscular Espinal. Ivón Cusco Martí (Biogen)  
- Enfermedad de Huntington. Claudia Perandones (Roche)  
*Coordina: Alejandra Camacho Molina (Salones Chiapas 1 y 2)*





**TRABAJOS LIBRES**  
*ORALES*

# VIERNES 15 DE NOVIEMBRE

## Salón: Chiapas 3

Horario: 10:00 - 11:30

ÁREA: Genética Médica

Coordinadores: Dra. Mayra Celina Gallegos Rivas y Dr. Jorge Román Corona Rivera

### 10:00-10:15 GM-010

#### EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE TEMBLOR/ATAXIA LIGADO AL CROMOSOMA X.

*David José Dávila Ortiz de Montellano<sup>1</sup>, Aurelio Jara Prado<sup>1</sup>, Mayela Rodríguez Violante<sup>2</sup>, Alessandra Carnevale<sup>3</sup>, Ana Fresan<sup>4</sup>, Beatriz Camarena<sup>5</sup> y Julio Sotelo<sup>6</sup>.*

1. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS
2. Clínica de movimientos anormales, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS
3. Laboratorio de Enfermedades Mendelianas, Instituto Nacional de Medicina Genómica.
4. Laboratorio de Epidemiología Clínica, Instituto Nacional de Psiquiatría.
5. Departamento de Farmacogenética, Instituto Nacional de Psiquiatría.
6. Unidad de Neuroinmunología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS

### 10:15-10:30 GM-020

#### MUTACIONES DEL GEN DE LA DISTROFINA EN NIÑOS CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE Y SU RELACIÓN CON LA ETAPA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD Y NIVELES DE CREATINFOSFOQUINASA.

*De la Fuente Cortez Beatriz, Castro Coronado Melissa, Sánchez Sánchez Luz María, Cárdenas Rojo Noe, Morales Ochoa Hortencia, Reta Guerrero Sarahí.*

1. Servicio de Pediatría y Genética
2. Hospital de Especialidades UMAE 25, Monterrey, N.L. IMSS

### 10:30-10:45 GM-030

#### SÍNDROME DE TEMPLE: ABORDAJE DIAGNÓSTICO EN UNA PATOLOGÍA POR IMPRONTA GENÓMICA POCO RECONOCIDA, PRIMEROS CASOS MEXICANOS.

*Garza-Mayén Gilda<sup>1</sup>, Salas Consuelo<sup>2</sup>, Lieberman Esther<sup>1</sup>, Villarroel Camilo<sup>1</sup>, Del Castillo Victoria<sup>1</sup>.*

1. Departamento de Genética Humana, INP.
2. Laboratorio de Genética y Cáncer, INP.

### 10:45-11:00 GM-040

#### ANÁLISIS DE CASOS CON CRANEOSINOSTOSIS SINDRÓMICA Y VARIANTES PATOGENICAS DEL GEN FGFR2, DEL HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

*Ruiz Cruz Eugenia Dolores<sup>1</sup>, Santana Díaz Laura<sup>1</sup>, Olivera Bernal Grecia Cecilia<sup>1</sup>, Martínez Méndez José Hilario<sup>1</sup>, Zenteno Ruiz Juan Carlos<sup>2</sup>.*

1. Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Genética.
2. Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Servicio de Genética.



**11:00-11:15 GM-050**

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS ANOMALÍAS EN REDUCCIÓN DE MIEMBROS AISLADAS.**

*Juan J. Morales, Vania Z. Zúñiga, Leonora Luna, Jazmín Arteaga, Osvaldo M. Mutchinick.*

1. Depto. de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

**11:15-11:30 GM-060**

**ESPECTRO FENOTÍPICO MUSCULAR ASOCIADO A VARIANTES PATOGENÉTICAS EN ANOS.**

*José Vázquez<sup>4</sup>, Claire Lefevre<sup>1</sup>, Marion Brisset<sup>1</sup>, Robert-Yves Carlier<sup>2</sup>, Marie-Christine Durand-Canard<sup>3</sup>, Guillaume Nicolas<sup>1</sup>, Pascal Laforet<sup>1</sup>, Edoardo Malfatti<sup>1</sup>.*

1. Servicio de neurología clínica Hôpital Raymond Poincaré, Garches, APHP.
2. Servicio de radiología Hôpital Raymond Poincaré, Garches, APHP.
3. Servicio de fisiología Hôpital Raymond Poincaré, Garches, APHP.
4. Servicio de Genómica Instituto Nacional de Retabulación Luis Guillermo Ibarra Ibarra

**Salón: Montebello**

Horario: 10:00 - 11:30

ÁREA: Estudios Genómicos y Enfermedades Complejas

Coordinadores: *Dra. Leda Carolina Torres Maldonado, Dr. Coztli Ocelotl Azotla Vilchis*

**10:00-10:15 EG-010**

**SECUENCIACIÓN DEL EXOMA COMPLETO DE CASOS FAMILIARES DE HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL.**

*María de la Luz Arenas-Sordo<sup>1</sup>, E. Paola Linares Mendoza<sup>1</sup>, Julia Doll<sup>2</sup>, Paulina Bahena<sup>2</sup>, Michaela Hofrichter<sup>2</sup>, Barbara Vona<sup>2</sup>, Karina Peñuelas-Romero<sup>1</sup>, Thomas Haaf<sup>2</sup>.*

1. Servicio de Genética. Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra" México.
2. Institute of Human Genetics, Julius Maximilians University, Würzburg, Germany.

**10:15-10:30 EG-020**

**ESPECTRO CLÍNICO, MOLECULAR Y PROTEÓMICO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA EN MÉXICO.**

*Petra Yescas Gómez<sup>1</sup>, Jorge Luis Sánchez Torres<sup>1,2</sup>, María Elizabeth Álvarez Sánchez<sup>2</sup>, Marie Catherine Boll Woehrlen<sup>3</sup>, Daniel Efraín Molotla Torres<sup>1</sup>, Mayra Jazmín Morales Armenta<sup>1</sup>, Edwin Steven Vargas Cañas<sup>4</sup>.*

1. Departamento de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNNMVS).
2. Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México.
3. Laboratorio de Investigación Clínica, INNNMVS.
4. Clínica de Nervio y Músculo, INNNMVS.

**10:30-10:45 EG-030**

**SECUENCIACIÓN MASIVA DEL EXOMA COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE PADECIMIENTOS GENÉTICOS.**

*Berenice Juárez<sup>1</sup>, Carmen Esmer<sup>1</sup>, Azyadeh Cobo<sup>2</sup>, Mónica Normendez<sup>3</sup>, Gino Noris<sup>1</sup>, Carla Santana<sup>1</sup>.*

1. Biología Molecular Diagnóstica (BIMODI).
2. Análisis Clínicos de León.
3. Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

**10:45-11:00 EG-040**

**LOS POLIMORFISMOS EN LA REGIÓN PROMOTORA DEL GEN CCL5 ESTÁN ASOCIADOS CON EL SÍNDROME ISQUÉMICO CORONARIO AGUDO Y LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE RANTES EN LA POBLACIÓN MEXICANA.**

*Gabriel Herrera-Maya<sup>1</sup>, Gilberto Vargas-Alarcon<sup>1</sup>, Julian Ramirez-Bello<sup>2</sup>, Oscar Perez-Mendez<sup>1</sup>, Rosalinda Posadas-Sanchez<sup>1</sup>, Rebeca Lopez-Marure<sup>1</sup>, Julio Granados Arriola<sup>3</sup>, Betzabe Nieto-Lima<sup>1</sup>, Jose Manuel Fragoso<sup>1</sup>.*

1. Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
2. Hospital Juárez de México.
3. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de Nutrición Salvador Zubiran, Ciudad de México, México.

**11:00-11:15 EG-050**

**BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES GENÓMICOS ASOCIADOS AL SUICIDIO EN PACIENTES MEXICANOS CON SÍNDROME DEPRESIVO MAYOR.**

*María Fernanda Serna Rodríguez<sup>1</sup>, Antonio Ovalle Carcaño<sup>1</sup>, Mario Alberto Hernández Ordoñez<sup>2</sup>, Iván Alberto Marino Martínez<sup>3</sup>, José Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera<sup>4</sup>, Antonio Alí Pérez Maya<sup>1</sup>.*

1. UANL, Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina.
2. UANL, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Departamento de Medicina Forense.
3. UANL, Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, Unidad de Terapias Experimentales.
4. UANL, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Departamento de Psiquiatría.

**11:15-11:30 EG-060**

**ALTA FRECUENCIA DE DEPRESIÓN MAYOR EN LA POBLACIÓN MAYA-MESTIZA DE YUCATÁN: IMPLICACIÓN DE LA VARIANTE GENÉTICA rs2428707 (HTR2C) .**

*Marta Menjivar<sup>1,2,3</sup>, Erandi Bravo Armenta<sup>3</sup>, Barbara Peña-Espinoza<sup>1</sup>.*

1. Laboratorio de Genómica de la Diabetes, Campus Yucatán UNAM, Yucatán, México.
2. Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, UNAM, CdMx, México.
3. Unidad de Medicina Personalizada UNAM en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

## **Salón: Chiapas 1 y 2**

Horario: 10:00 - 11:30

ÁREA: Genética Reproductiva, Genética Médica, Citogenética

Coordinadores: Biól. Karem Nieto Martínez, Biól. Ricardo Meléndez Hernández

**10:00-10:15 GR-010**

**GENETICS OF SEVERE ENDOMETRIOSIS: WHAT CAN WE LEARN FROM RARE CHROMOSOMAL BALANCED REARRANGEMENTS?**

*Raul E. Piña-Aguilar<sup>1,2,3</sup>, Lorena Ruvalcaba-Ortega<sup>3</sup>, Sandra G. Martínez-Garza<sup>3</sup>, Katarena Nalbandian<sup>1</sup>, Benjamin B. Curral<sup>2,4</sup>, Chelsea Lowther<sup>2,4</sup>, Antonio M. Gutiérrez-Gutiérrez<sup>3</sup>, Michael E. Talkowski<sup>2,4</sup> Cynthia C. Morton<sup>1,2</sup>.*

1. Brigham and Women's Hospital.
2. Harvard Medical School, Boston, USA.
3. Instituto de Ciencias en Reproducción Humana (Instituto Vida), León, México.
4. Massachusetts General Hospital, Boston, USA.

**10:15-10:30 GM-070**

**RESCATE TRISÓMICO ATÍPICO EN UNA PACIENTE CON TRISOMÍA 13q PROXIMAL Y TRISOMÍA 13 COMPLETA.**

*Verónica Fabiola Morán Barroso<sup>1</sup>, María del Refugio Rivera Vega<sup>1</sup>, Adriana del Castillo Moreno<sup>1</sup>, Alejandra Moreno Chacón<sup>1</sup>, Estefanía Mejía Cauich<sup>1</sup>, Laura Eréndira Contreras Ortiz<sup>1</sup>, Alicia Beatriz Cervantes Peredo<sup>1,2</sup>, Fernando Fernández Ramírez<sup>1</sup>.*

1. Servicio de Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.
2. Facultad de Medicina, UNAM.

**10:30-10:45 GM-080**

**MIXOPLIDIA 2n/3n/4n EN UN PACIENTE DISMORFICO. EVIDENCIA DE FALLA EN LA MITOSIS.**

*Doris Pinto-Escalante, Heidy Arrieta Díaz, Guadalupe García-Escalante, Rodrigo Rubi-Castellanos UADY. CIR Dr. Hideyo Noguchi<sup>1</sup>.*

1. Laboratorio de Genética

**10:45-11:00 CG-010**

**HALLAZGOS CITOGENÉTICOS EN 675 PACIENTES DE UNA POBLACIÓN MEXICANA CON DIAGNÓSTICO ASOCIADO A ANOMALÍAS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL.**

*Carlos Alonso Muñoz<sup>1</sup>, Karla Nathalie Gaytán Nares<sup>1</sup>, Elik E. Alonso Muñoz<sup>1</sup>, Carlos Cortés Penagos<sup>1,2</sup>.*

1. Laboratorio Mendel, Morelia Michoacán.
2. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

**11:00-11:15 CG-020**

**ANÁLISIS POR MLPA DE PACIENTES CON CARDIOPATÍAS TRONCOCONALES.**

*David Cruz Robles<sup>1</sup>, Edith Álvarez-León<sup>1</sup>, Mariana Rives Güendulain<sup>1</sup>, Alfonso Buendía H.<sup>1</sup>, Roberto Guevara Yañez<sup>2</sup>.*

1. Instituto Nacional de Cardiología, "Ignacio Chávez".
2. Laboratorio BIOGEN.

**11:15-11:30 CG-030**

**PROPUESTA DE UN GRUPO DE TRABAJO MULTICÉNTRICO PARA ESTABLECER LOS CRITERIOS CITOGENÉTICOS EN LA DESCRIPCIÓN DE LOS HETEROMORFISMOS DE LOS CROMOSOMAS Y, 1, 9, 16, Y ACROCÉNTRICOS.**

*Roberto Guevara-Yañez<sup>1</sup>, María de la Concepción Adriana Yerena de Vega<sup>1</sup>, Gustavo Hernández Endañu<sup>1</sup>, Carmen Arellano<sup>2</sup>, Laura Cano Mateo<sup>2</sup>, Silvia del Carmen Arenas Díaz<sup>2</sup>, María de Jesús Gaytán García<sup>3</sup>, Sandra Elma Sánchez Camacho<sup>4</sup>, Linda Beatriz Muñoz Martínez<sup>5</sup>, Ariadna Berenice Morales Jimenez<sup>5</sup>, Janette Vega Miranda<sup>6</sup>, Mónica Quintana Palma<sup>7</sup>, Conrado Emilio Uría Gómez<sup>8</sup>, María Guadalupe Arteaga Ontiveros<sup>8</sup>, Elizabeth Martínez Álvarez<sup>9</sup>.*

1. BIOGEN Laboratorio.
2. CITODIAGNOSIS.
3. Hospital Central de Alta Especialidad Sur PEMEX.
4. Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez.
5. Hospital Infantil de México Federico Gomez.
6. Hospital Juárez de México.
7. Instituto Nacional de Perinatología.
8. Laboratorio de Citogenética Clínica y Perinatal.
9. ORTIN Laboratorio.

# SÁBADO 16 DE NOVIEMBRE

## Salón: Chiapas 3

Horario: 09:00 - 10:30

ÁREA: Genética de Poblaciones y Biología Molecular

Coordinadores: Dra. Doris del Carmen Pinto Escalante y Dr. Luis Daniel Campos Acevedo

### 09:00-09:15 GP-010

#### ORIGEN ANCESTRAL DE PACIENTES MEXICANOS CON EL FENOTIPO 2 SIMILAR A LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON (HDL2).

*Ramírez-García Miguel Ángel<sup>1,2</sup>, Romero-Hidalgo Sandra<sup>3</sup>, Díaz-Barba Karina<sup>3</sup>, Macias-Kauffer Luis Rodrigo<sup>4</sup>, Monroy-González Julio<sup>3</sup>, Yescas-Gómez Petra<sup>5</sup>.*

1. Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM.
2. Clínica de Genética Neuropsiquiátrica, Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro".
3. Departamento de Genómica Computacional, Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN).
4. Unidad de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, INMEGEN.
5. Departamento de Neurogenética y Biología Molecular, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez".

### 09:15-09:30 BM-010

#### MEDICIÓN DE TELÓMEROS COMO MARCADOR DE ENVEJECIMIENTO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.

*Alberto Ortega Vázquez<sup>1</sup>, Karen A. Ramírez Ceja<sup>1</sup>, Marco Adrián Rivera Calderón<sup>1</sup>, David J. Dávila Ortiz de Montellano<sup>2</sup>, Yaneth Rodríguez Agudelo<sup>3</sup>, Mayela Rodríguez Violante<sup>4</sup>, Marisol López López<sup>1</sup>, Nancy Monroy Jaramillo<sup>2</sup>.*

1. Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.
2. Departamentos de Neurogenética.
3. Neuropsicología.
4. Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez" (INNNMVS).

### 09:30-09:45 BM-020

#### FRECUENCIA Y TIPO DE VARIANTES EN FXN EN PACIENTES MEXICANOS CON ATAXIA DE FRIEDREICH.

*Nancy Monroy Jaramillo<sup>1</sup>, Yerye Gibrán Mayén Lobo<sup>2,3</sup>, David Dávila Ortiz de Montellano<sup>1</sup>, Alejandra Camacho Molina<sup>1</sup>, Dianela Gasca Saldaña<sup>3</sup>, Marie Catherine Boll W<sup>3</sup>.*

1. Departamentos de Neurogenética.
2. Departamento de Sistemas Biológicos.
3. Maestría en Ciencias Farmacéuticas de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.
4. Laboratorio de Investigación Clínica, Ataxias, Coreas y Enfermedades Neurodegenerativas Huérfanas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez" (INNNMVS).

**09:45-10:00 BM-030**

**ESTUDIO MOLECULAR DE LAS ATAXIAS CEREBELOSAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS (ACARs) EN PACIENTES MEXICANOS.**

*Zamora-Alaniz P.<sup>1</sup>, Flores-Lagunes L.<sup>1</sup>, Carrillo-Sánchez K.<sup>1</sup>, Molina-Garay C.<sup>1</sup>, Jiménez-Olivares M.<sup>1</sup>, Villegas-Torres B.E.<sup>1</sup>, Muñoz-Rivas A.<sup>1</sup>, Flores-Estrada N.<sup>1</sup>, Camacho-Molina A.<sup>2</sup>, Dávila-Ortiz D.<sup>2</sup>, Boll M.C.<sup>3</sup>, Miranda-Duarte A.<sup>4</sup>, Yokoyama-Rebollar E.<sup>5</sup>, Santana L.<sup>6</sup>, Dolores-Ruiz E.<sup>6</sup>, Gómez-Cardona S.<sup>7</sup>, Cerecedo C.<sup>8</sup>, Lagunes-Torres R.<sup>9</sup>, Cervantes-Barragán D.<sup>10</sup>, Esparza E.<sup>11</sup>, Zenteno J.C.<sup>12</sup>, Aláez-Verson C.<sup>1</sup>.*

1. Laboratorio de Diagnóstico Genómico, INMEGEN.
2. Departamento de Genética, INNN.
3. Laboratorio de Investigación Clínica, INNN.
4. Laboratorio de Genética y Medicina Genómica, INR.
5. Departamento de Genética Humana, INP.
6. Departamento de Genética, Centro Médico "La Raza", IMSS.
7. Centro de Rehabilitación Infantil, Chiapas.
8. Centro de Rehabilitación e Inclusión Social de Veracruz, DIF.
9. Unidad de Investigación Médico Biológica. UV, Veracruz.
10. Hospital PEMEX Sur.
11. Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara.
12. Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana".

**10:00-10:15 BM-040**

**ANÁLISIS DE EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE RNA CIRCULARES (CIRC RNA) EN UN MODELO CELULAR MURINO DE ENFERMEDAD DE HUNTINGTON.**

*Luis Ernesto Marfil Marin<sup>1</sup>, Alberto Hidalgo Bravo<sup>1</sup>, Alejandra Camacho Molina<sup>2</sup>.*

1. Instituto Nacional de Rehabilitación.
2. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

**10:15-10:30 BM-050**

**CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN UN GRUPO DE PACIENTES MEXICANOS CON ANEMIA DE FANCONI.**

*Leda Torres<sup>1</sup>, Pedro Reyes<sup>1,2</sup>, Benilde García<sup>1,2</sup>, Ma. Teresa Villareal<sup>3</sup>, Ulises Juárez<sup>2,4</sup>, Fernando Pérez<sup>1</sup>, Bertha Molina<sup>1</sup>, Alfredo Rodríguez<sup>1</sup>, Alessandra Carnevale<sup>3</sup> y Sara Frias<sup>1,4</sup>.*

1. Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría.
2. Posgrado en Ciencias Biomédicas, UNAM.
3. Instituto Nacional de Medicina Genómica.
4. Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

# Salón: Chiapas 1 y 2

Horario: 09:00 - 10:30

ÁREA: Enfermedades Metabólicas. Genética de Poblaciones, Genética y Cáncer.

Coordinadores: Dra. Eugenia Dolores Ruiz Cruz y Dr. Christian Peña Padilla

## 09:00-09:15 EM-010

PRIMERA FAMILIA CON LA MUTACION p.(Ser201Arg) EN EL GEN IDS Y RECURRENCIA DE SÍNDROME DE HUNTER DE UNA MADRE "NO PORTADORA" EVIDENCIA DE MOSAICISMO GERMINAL "PURO"

*Venegas-Vega Carlos Alberto<sup>1</sup>, Berumen-Campos Jaime<sup>2</sup>.*

1. Servicio de Genética, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"
2. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM.

## 09:15-09:30 EM-020

ANÁLISIS DEL GEN IDS EN 169 PACIENTES MEXICANOS CON SÍNDROME HUNTER Y LA IDENTIFICACIÓN DE 94 MUJERES PORTADORAS DE VARIANTES PATÓGENICAS.

*Carlos Manuel Juaristi Manrique, Pilar Guatibonza Moreno, Luis Alberto Vélez, Arndt Rolfs<sup>1</sup>.*

1. Centogene AG.

## 09:30-09:45 EM-030

ENFERMEDAD DE POMPE INFANTIL: DEL DIAGNÓSTICO AL PRONÓSTICO A TRAVÉS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO.

*Norma Elena de León Ojeda, Maylin Gil Riquenes.*

1. Pediátrico Willam Soler de La Habana.

## 09:45-10:00 GP-020

UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LAS FRECUENCIAS DE VARIANTES ALÉLICAS DEL GEN CFTR QUE PRODUCE LA FIBROSIS QUÍSTICA EN UNA POBLACIÓN DE MEXICANOS.

*Willebaldo García Muñoz<sup>1</sup>, Consuelo Cantú Reyna<sup>2</sup>.*

1. Código 46 S. A. de C. V.
2. Tecnológico de Monterrey

## 10:00-10:15 GP-030

LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES DE DNA METILTRANSFERASAS ESTÁN ASOCIADOS CON LA OSTEOARTRITIS PRIMARIA DE RODILLA. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES PAREADO.

*Antonio Miranda-Duarte<sup>1</sup>, Verónica Marusa Borgonio-Cuadra<sup>1</sup>, Norma Celia González-Huerta<sup>1</sup>, Emma Xochitl Rojas-Toledo<sup>1</sup>, Juan Francisco Ahumada-Pérez<sup>1</sup>, Matvey Sosa-Arellano<sup>1</sup>, Eugenio Morales-Hernández<sup>2</sup>, Nonanzit Pérez-Hernández<sup>3</sup>, José Manuel Rodríguez-Pérez<sup>3</sup>*

1. Departamento de Genética.
2. Servicio de Radiología.
3. Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra", Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

**10:15-10:30 GC-030**

**LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES DE DNA METILTRANSFERASAS ESTÁN ASOCIADOS CON LA OSTEOARTRITIS PRIMARIA DE RODILLA. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES PAREADO.**

*Christian Octavio González-Villaseñor<sup>1,2</sup>, Karen Covarrubias-Ramírez<sup>2</sup>, Angélica Ramírez-Guerrero<sup>2</sup>, José Miguel Moreno-Ortiz<sup>1</sup>, Nelly Macías-Gómez<sup>2</sup>.*

1. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, UDG.
2. Centro Universitario del Sur, UDG.

**Salón: Montebello**

Horario: 09:00 - 10:30

ÁREA: Citogenética y Cáncer, Genética y Cáncer, Biología Molecular.

Coordinadores: M. en C. Alicia Beatriz Cervantes Peredo y Dra. Rebeca Pérez Morales

**09:00-09:15 CC-010**

**ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ESPERMÁTICAS EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA ABVD.**

*Ortiz Barrera Alan Enrique, López García Laura Aline y Roldán Reyes Elia.*

Citogenética y Mutagénesis, UMIEZ – Lab. 2 pp, FES Zaragoza, UNAM. CDMX, México

**09:15-09:30 CC-020**

**LA TERAPIA ANTICANCER MOPP CAUSA DAÑO CROMOSÓMICO ESTRUCTURAL EN ESPERMATOZOIDES DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN.**

*Bertha Molina Álvarez<sup>1</sup>, Silvia Sánchez Sandoval<sup>1</sup>, Armando García Pérez<sup>1</sup>, Ana Niembro<sup>1</sup>, Emma Gallardo<sup>2</sup>, Sara Frias Vázquez<sup>1,3</sup>.*

1. Instituto Nacional de Pediatría.
2. S.S, Hospital General de México, S.S.
3. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, México D.F.

**09:30-09:45 CC-030**

**TAMIZAJE CITOGENÉTICO EN BÚSQUEDA DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS CLONALES Y NO CLONALES ASOCIADAS A PROCESOS NEOPLÁSICOS EN PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI.**

*Sánchez Sandoval Silvia<sup>1</sup>, Martínez Martínez Miguel A.<sup>1</sup>, Reyes Jiménez Pedro<sup>1</sup>, Rodríguez Gómez Alfredo<sup>1</sup>, García DeTeresa Benilde<sup>1</sup>, Molina Álvarez Bertha<sup>1</sup>, Torres Maldonado Leda<sup>1</sup>, Paredes Aguilera Rogelio<sup>2</sup>, Monsiváis Orozco Angélica<sup>2</sup> y Frías Vázquez Sara<sup>1,3</sup>.*

1. Citogenética.
2. Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría.
3. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

**09:45-10:00 GC-010**

**UNA TÉCNICA EXPERIMENTAL E IN SILICO PARA LA IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS TRANSCRITOS QUIMÉRICOS TRANSPOSÓN MENSAJERO EN TEJIDOS NEOPLÁSICOS.**

*Javier T. Granados-Riverón<sup>1</sup>, Josefina Valencia-Reyes<sup>1</sup>, Mark Dedden<sup>1</sup>, Mirna Martínez-Saucedo<sup>1</sup>, Samara A. Téllez-Camacho<sup>1</sup>, Rocío Sánchez-Urbina<sup>2</sup>, Guillermo Aquino-Jarquín<sup>1</sup>.*

1. Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética y Bioinformática.
2. Laboratorio de Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

**10:00-10:15 GC-020**

**PAPEL DEL FACTOR EPIGENÉTICO BORIS (CTCFL) EN LA REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL DE GENES INVOLUCRADOS EN CÁNCER DE OVARIO.**

*Ernesto Soto-Reyes<sup>1,2</sup>, Marisol Salgado-Albarrán<sup>1,4</sup>, Rodrigo González-Barrios<sup>2</sup>, Nicolás Alcaráz<sup>3</sup>, Lissania Guerra-Calderas<sup>1,2</sup>, Elena Aréchaga-Ocampo<sup>1</sup>, Yesennia Sánchez-Pérez<sup>2</sup>, Alejandro García-Carrancá<sup>2</sup>, Jan Baumbach<sup>4</sup>.*

1. Universidad Autónoma Metropolitana, Cuajimalpa (UAM-C).
2. Instituto Nacional de Cancerología (INCan).
3. The Bioinformatics Centre, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark.
4. Chair of Experimental Bioinformatics, TUM School of Life Sciences, Technical University of Munich, Munich, Germany.

**10:15-10:30 BM-060**

**ESTUDIO GENÓMICO DE LA DESMETILASA KDM4A Y SU PARTICIPACIÓN EN LA REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GENES INVOLUCRADOS EN PROCESOS TUMORALES.**

*Itzel Alejandra Hernández Romero, Lissania Ximena Guerra Calderas, Nicolás Alcaraz, Carlos César Patiño, Ernesto Soto-Reyes<sup>1</sup>.*

1. Departamento de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma Metropolitana-Cuajimalpa (UAM).



**TRABAJOS LIBRES**  
*EN CARTEL*

# VIERNES 15 DE NOVIEMBRE

## CÓDIGOS NONES 16:00-17:30

CÓDIGO	EVALUADORES
BM-07C, BM-09C, BM-11C, BM-13C	Dr. David José Dávila Ortiz de Montellanos Dra. Haydeé Rosas Vargas
BM-15C, BM-17C, BM-19C, BM-21C	Dra. Marisa Cruz Aguilar Dr. David Cruz Robles
BM-23C, BM-25C, BM-27C, BM-29C	M. en C. David Arturo Sosa Sánchez Dra. Petra Yescas Gómez
BM-31C, BM-33C, CC-05C, GC-21C	Dra. María de la Luz Ayala Madrigal Dra. Verónica Morán Barroso
GC-05C, GC-07C, GC-09C, GC-11C	Dr. Luis Leonardo Flores Lagunes Dr. Luis Vicente Gayosso Gómez
GC-13C, GC-15C, GC-17C, GC-19C	Dra. Marisol González González Dra. Guadalupe Eugenia Paredes Rivera
GM-09C, GM-11C, GM13C, GM-15C	Dra. Eliganty Bahena Martínez Dra. María del Carmen Chima Galán
GM-17C, GM-19C, GM-21C, GM-23C	Dra. María de la Luz Arenas Sordo Dr. Mauricio René Murillo Vilches
GM-25C, GM-27C, GM-29C, GM-31C	Dra. Edna Aizpuru Akel Dr. Cuauhtli Azotla Vilchis
GM-33C, GM-35C, GM-37C, GM-39C	Dra. Leticia Flores Gallegos Dr. Mario René Romero González
GM-41C, GM-43C, GM-45C, GM-47C	Dr. Alan Cárdenas Conejo Dra. Mariví Cervera Gaviria
GM-49C, GM-51C, CG-05C, CG-07C	Dra. Namibia Guadalupe Mendiola Vidal Dr. Carlos Alberto Venegas Vega
CG-09C, CG-11C, CG13C, CG-15C	Biól. Concepción Yerena de Vega Dra. Luz del Carmen Márquez Quiroz
CG-17C, CG-19C, CG-21C, CG-23C	M. en C. Silvia Rosalía Sánchez Sandoval M. en C. Roberto Guevara Yáñez
CG-25C, GR-03C, GR-05C, EG-07C	Dra. María Cervantes Sodi M. en C. Bertha Molina Álvarez
EG-09C, EG-11C, EG-13C, EG-15C	Dra. María Teresa Villarreal Molina Dr. Francisco G. Zúñiga Rodríguez
GP-05C, GP-07C, GP-09C, GP-11C	Dra. Nancy Monroy Jaramillo Dra. Bertha Ibarra Cortés
GP-13C, GP-15C, GP-17C, GP-19C	Dr. Alberto Ortega Vázquez Dra. Lisette Arnaud López
FT-01C, FT-03C, FT-05C, TG-01C	Dra. Marisol López López Dr. José Jesús Lugo Trampe
TG-03C, EM-05C, EM-07C, EM-09C	Dra. Yuritzí Santillán Hernández, Dr. Jaime Asael López Valdez
EM-11C, EM-13C, EA-01C, EA-03C	Dra. Juana Inés Navarrete Martínez Dra. Carmen Amor Ávila Rejón

# SÁBADO 16 DE NOVIEMBRE

## CÓDIGOS PARES 10:30-12:00

CÓDIGO	EVALUADORES
BM-08C, BM-10C, BM-12C, BM-14C	Dr. Angel Lugo Trampe Dr. Alejandro Martínez Herrera
BM-16C, BM-18C, BM-20C, BM-22C	M. en C. Rafael Hernández Víquez Dra. Iris Giselle Tirado Torres
BM-24C, BM-26C, BM-28C, BM-30C	Dra. Alejandra Camacho Molina Dra. Lourdes del Carmen Rizo de la Torre
BM-32C, BM-34C, CC-04C, CC-06C	Q.F.B. Eva Ramírez Arroyo Dra. Mirena Astiazarán Osornio
GC-04C, GC-06C, GC-08C, GC-10C	Dra. Dione Aguilar y Méndez Dra. Clara Patricia Ríos Ibarra
GC-12C, GC-14C, GC-16C, GC-18C	Dra. Carolina Isabel Galaz Montoya Dr. Juan Carlos Huicochea Montiel
GC-20C, GM-10C, GM-12C, GM-14C	Dra. Daniela Juárez Melchor Dra. Dulce María Castro Coyotl
GM-16C, GM-18C, GM-20C, GM-22C	Dra. Beatriz de la Fuente Cortés Dr. Samuel Gómez Carmona
GM-24C, GM-26C, GM-28C, GM-30C	Dr. Ronny Kershenovich Sefchovich Dr. Raúl Piña Aguilar
GM-32C, GM-34C, GM-36C, GM-38C	Dra. Etzalli Pamela Linares Dra. Elvira Silvet Chiñas López
GM-40C, GM-42C, GM-44C, GM-46C	Dr. Oliver de la Torre García Dra. María de Lourdes González del Rincón
GM-48C, GM-50C, GM-52C, CG-04C	Dra. Magdalena Tinajero Esquivel Dra. Elizabeth Ramos Raudry
CG-06C, CG-08C, CG-10C, CG-12C	Q.F.B. Conrado Uría Gómez Dra. Laura Gabriela Flores Peña
CG-14C, CG-16C, CG-18C, CG-20C	Dra. Edith Adriana Pérez González Dra. Catalina García Vielma
CG-22C, CG-24C, GR-02C, GR-04C	Dra. Mabel Cerrillo Hinojosa Q.F.B. Carlos Alonso Muñoz
GR-06C, EG-08C, EG-10C, EG-12C	Dr. José Elias García Ortiz Dr. Leonardo Pérez Mejía
EG-14C, EG-16C, GP-04, GP-06C	Dr. Luis Eduardo Becerra Solano Dr. Marlon De Ita Ley
GP-08C, GP-10C, GP-12C, GP-14C	Dr. Miguel Ángel Ramírez García Dr. Sergio Domínguez Arrevillaga
GP-16C, GP-18, FT-02C, FT-04C	Dr. Rodrigo Rubí Castellanos Dra. Melva Gutiérrez Angulo
TG-02C, EM-04C, EM-06C, EM-08C	Dra. Consuelo Cantú Reyna Dr. Alejandro Gaviño Vergara
EM-10C, EM-12C, EA-02C, EA-04C	Dr. Francisco Javier Sánchez Anzaldo Dra. Rosa María Hernández Camacho

# BIOLOGÍA MOLECULAR , ETIOPATOGENIA Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES MENDELIANAS

## BM-07C

TRASTORNO SIMILAR A LA ATAXIA-TELANGIECTASIA POR VARIANTES EN EL GEN MRE11: PRIMER CASO FAMILIAR REPORTADO EN MÉXICO.

*Acatzin Jair Salgado Medina<sup>1</sup>, Patricia Baeza Capetillo<sup>2</sup>, Rodrigo Moreno Salgado<sup>1</sup>, América Villaseñor Domínguez<sup>1,2</sup>, Miguel Ángel Noriega Juárez<sup>1</sup>, Guadalupe Fernanda Godínez Zamora<sup>2</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Verónica Fabiola Morán Barroso<sup>3</sup>, Jesús Aguirre Hernández<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Genética – Hospital Infantil de México Federico Gómez. <sup>2</sup>Laboratorio de Genómica, Genética y Bioinformática – Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México. <sup>3</sup>Departamento de Genética – Hospital General de México.

## BM-08C

DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE DOS FAMILIAS CON DISPLASIA ESQUELÉTICA Y TRASTORNO DEL COLÁGENO MEDIANTE PANEL NGS: IMPORTANCIA DEL ANÁLISIS DE CNVs.

*Mauricio René Murillo Vilches<sup>1</sup>, Iris Gisell Tirado Torres<sup>2</sup>, Eny Paola Linares Mendoza<sup>2</sup>, Etzalli Pamela Linares Chávez<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Director Médico Laboratorio GD Technologies. <sup>2</sup>Médico Genetista Laboratorio GD Technologies. <sup>3</sup>Médico Genetista Hospital Ángeles Metropolitano.

## BM-09C

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO V POR MUTACIÓN EN EL GEN IFITM5. PRIMER REPORTE EN MÉXICO Y EN LA LITERATURA CON EVIDENCIA DE COMPROMISO PERINATAL.

*Valentina Martínez Montoya<sup>1</sup>, Miguel Angel Fonseca<sup>1</sup>, Ramiro Vega Gamas<sup>1</sup>, Gloria Eugenia Queipo García<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica NanoLab Next Generation Diagnostics.

## BM-10C

IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES PATOGENICAS EN GENES DE RECOMBINACIÓN HOMÓLOGA POR SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN EN PACIENTES MEXICANAS CON CÁNCER DE OVARIO.

*Alan Mario García Mendoza<sup>1</sup>, Oliver Millan Catalan<sup>1</sup>, Miguel Rodríguez Morales<sup>2</sup>, Antonio Daniel Martínez Gutiérrez<sup>1</sup>, Lilia Patricia Bustamante Montes<sup>3</sup>, Jaime Alberto Coronel Martínez<sup>4</sup>, Alma Delia Campos Parra<sup>1</sup>, Carlos Pérez Plasencia<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Laboratorio de Genómica, Instituto Nacional de Cancerología, CDMX, México. <sup>2</sup>Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, CDMX, México. <sup>3</sup>Decanato, Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, México. <sup>4</sup>Clínica de Tumores Ginecológicos, Instituto Nacional de Cancerología, CDMX, México.

## BM-11C

DESARROLLO DE UN MÉTODO DE GENOTIPIFICACIÓN MÚLTIPLE BASADO EN PCR EN TIEMPO REAL Y CURVAS DE DISOCIACIÓN DE ALTA RESOLUCIÓN NO TRASLAPABLES Y SU APLICACIÓN EN LA GENOTIPIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO DE ALTO Y BAJO RIESGO.

*Angel Lugo Trampe<sup>1,2</sup>, Consuelo Chang Rueda<sup>3</sup>, Marisol Espinoza Ruiz<sup>3</sup>, Karina del Carmen Trujillo<sup>1,2</sup>.*

<sup>1</sup>Genodiagnóstica SA de CV. <sup>2</sup>Laboratorio de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina Humana, Campus IV, UNACH. <sup>3</sup>Facultad de Ciencias Químicas, UNACH.

## BM-12C

### DETECCIÓN Y TIPIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO POR PCR EN MUESTRAS DE DIFERENTE ORIGEN ANATÓMICO.

*Varela-Behnke Gretel Elfriede<sup>4,2</sup>, Melo-Nava Brenda<sup>2</sup>, Rueda-Loaiza Alejandro<sup>3</sup>, Quinzaños Sordo Luis<sup>3</sup>, Kume-Omine Masao<sup>3</sup>, Aizpuru-Akel V. Edna<sup>1,2</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Genética, Hospital Ángeles Pedregal. <sup>2</sup>Laboratorios Clinigen SA de CV. <sup>3</sup>Hospital Ángeles Pedregal. <sup>4</sup>Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

## BM-13C

### VALOR DIAGNÓSTICO DE LAS CNVs OBTENIDAS POR NGS EN LOS DESÓRDENES DEL MOVIMIENTO EN PACIENTES MEXICANOS.

*Iris Gisell Tirado Torres<sup>1</sup>, Carlos Zúñiga Ramírez<sup>2</sup>, Eny Paola Linares Mendoza<sup>1</sup>, Mauricio René Murillo Vilches<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Médico Genetista, GD Technologies; <sup>2</sup>Neurólogo, Hospital Civil de Guadalajara; <sup>3</sup>Director Médico, GD Technologies.

## BM-14C

### METILACIÓN DE LA REGIÓN PROMOTORA DE SNCA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.

*Francisco Castellanos Juárez<sup>1</sup>, Ernesto Miranda Morales<sup>1</sup>, Irasema Antuna-Salcido<sup>1</sup>, Edna Méndez Hernández<sup>1</sup>, Osmel La Llave León<sup>1</sup>, Gerardo Quiñones Canales<sup>2</sup>, Oscar Arias Carrión<sup>3</sup>, Ada Sandoval Carrillo<sup>1</sup> y José Salas Pacheco<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Científica de la UJED, <sup>2</sup>Hospital Santiago Ramón y Cajal del ISSSTE, <sup>3</sup>Hospital General Manuel Gea González.

## BM-15C

### CARACTERIZACIÓN DE LA METILACIÓN DE LA REGIÓN PROMOTORA DE MAPT EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.

*José Salas Pacheco<sup>1</sup>, Ernesto Miranda Morales<sup>1</sup>, Francisco Castellanos Juárez<sup>1</sup>, Edna Méndez Hernández<sup>1</sup>, Osmel La Llave León<sup>1</sup>, Gerardo Quiñones Canales<sup>2</sup>, Irasema Antuna Salcido<sup>1</sup>, Oscar Arias Carrión<sup>3</sup> y Ada Sandoval Carrillo<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Científica-UJED, <sup>2</sup>Hospital Santiago Ramón y Cajal del ISSSTE-Durango, <sup>3</sup>Hospital General Manuel Gea González-Ciudad de México.

## BM-16C

### DEFICIENCIA DE CITOCROMO C OXIDASA POR MUTACIÓN EN MTCO3 REPORTE EN DOS HERMANOS.

*Rosa Angélica Rosales de Ávila<sup>1</sup>, Yuritzí Santillán Hernández<sup>1</sup> Liliána García Ortiz<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica, <sup>2</sup>División de Medicina Genómica, "Centro Médico Nacional 20 de Noviembre"

## BM-17C

### DETECCIÓN DE VARIANTES EN LOS GENES G6PD y PKLR MEDIANTE PCR-ARMS Y SECUENCIACIÓN EN PACIENTES MEXICANOS CON SOSPECHA DE DEFICIENCIA ENZIMÁTICA.

*Francisco Javier Perea Díaz<sup>1</sup>, Lourdes del Carmen Rizo de la Torre<sup>2</sup>, Bertha Ibarra Cortés<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>División de Genética.

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. <sup>2</sup>División de Medicina Molecular. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. <sup>3</sup>Instituto de Genética Humana, Departamento de Biología Molecular y Genómica. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

## BM-18C

### CASO FAMILIAR CON EXPRESIVIDAD VARIABLE DE DEFICIENCIA DE Acil-CoA DESHIDROGENASA DE CADENA MUY LARGA IDENTIFICADA POR NGS.

*Carolina Ornelas Fuentes<sup>1</sup>, Alejandra Pilar Reyes de la Rosa<sup>1</sup>, Patricia Baeza Capetillo<sup>1</sup>, Rodrigo Moreno Salgado<sup>1</sup>, Guadalupe Fernanda Godínez Zamora<sup>2</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Verónica Fabiola Moran Barroso<sup>3</sup>, Jesús Aguirre Hernández<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Genética–Hospital Infantil de México Federico Gómez. <sup>2</sup>Laboratorio de Genómica, Genética y Bioinformática–Hospital Infantil de México Federico Gómez, <sup>3</sup>Departamento de Genética–Hospital General de México. Ciudad de México.

## BM-19C

### DIAGNÓSTICO DE DEFICIENCIA DE 5-ALFA-REDUCTASA: UNA NUEVA VARIANTE EN EL GEN SRD5A2.

*Lizbeth Carolina Morales Ríos<sup>1</sup>, Graciela Areli López Uriarte<sup>1</sup>, Geovana Calvo Anguiano<sup>1</sup>, José de Jesús Lugo Trampe<sup>1</sup>, Daniel Isaac Villaseñor Torres<sup>1</sup>, Laura E. Martínez de Villarreal<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Depto. de Genética, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, UANL..

## BM-20C

### ASOCIACIÓN DEL GEN SIDT2 CON LA COMPOSICIÓN DE LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD EN POBLACIÓN INFANTIL MEXICANA.

*Priscilla Elizabeth López Montoya, Hugo Villamil Ramírez, Blanca Estela López Contreras, Óscar Pérez Méndez, Teresa Villarreal-Molina, Samuel Canizales Quinteros\*.*

Facultad de Química, UNAM; Instituto Nacional de Medicina Genómica; Instituto Nacional de Cardiología.

## BM-21C

### VARIANTES ESTRUCTURALES DE HEMOGLOBINA IDENTIFICADAS EN POBLACIÓN MEXICANA.

*Lourdes del Carmen Rizo de la Torre<sup>1</sup>, Bertha Ibarra Cortés<sup>2</sup>, Francisco Javier Sánchez Anzaldo<sup>3</sup>, Francisco Javier Perea Díaz<sup>4</sup>.*

<sup>1</sup>División de Medicina Molecular, <sup>4</sup>División de Genética. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Sierra Mojada No. 950. Guadalajara Jalisco, <sup>3</sup>Laboratorios Ruiz

## BM-22C

### IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DEL GENOTIPO DE TALASEMIA BETA EN PACIENTES MEXICANOS QUE PRESENTAN DATOS CLÍNICOS Y HEMATOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD.

*Laura Lucía Espinoza Mata<sup>2,3</sup>, Francisco Javier Perea Díaz<sup>1</sup>, Lourdes del Carmen Rizo de la Torre<sup>2</sup>, Bertha Ibarra Cortés<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>División de Genética. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. <sup>2</sup>División de Medicina Molecular. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. <sup>3</sup>Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

## BM-23C

### IDENTIFICACIÓN DE UNA MUTACIÓN NOVEL EN LA FAMILIA PAX ASOCIADA FUERTEMENTE A NISTAGMUS CONGÉNITO AUTOSÓMICO DOMINANTE.

*Ramiro Vera Gamas<sup>1</sup>, Daniela Zavaleta Carrillo<sup>1</sup>, Adriana Carolina Ramírez Rivero<sup>1</sup>, Luz María González Huerta<sup>1</sup>, María del Refugio Rivera Vega<sup>1</sup>, Juan Manuel Valdés Miranda<sup>1</sup>, Sergio A. Cuevas Covarrubias<sup>1</sup>. Servicio de Genética<sup>1</sup>.*

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.

## BM-24C

### HALLAZGOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS EN UNA FAMILIA CON AMILOIDOSIS TIPO MERETOJA CAUSADA POR UNA MUTACIÓN NUEVA EN GELSOLINA.

*Marisa Cruz Aguilar, Jesús Cabral Macías, Leopoldo A. García Montaña, Mario Pérez Peña Díaz Conti, Oscar F. Chacón Camacho, Juan C. Zenteno Ruíz.*

Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, I.A.P.

## BM-25C

### ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE +936 C/T DE VEGF CON LA SEVERIDAD DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN NEONATOS DE LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE.

*Luis Eduardo Becerra-Solano<sup>1</sup>, Ana Cecilia Villaseñor-Espinosa<sup>2</sup>, David Israel Javalera-Castro<sup>4</sup>, Dania Lourdes Villarreal-Soria<sup>2</sup>, Jaime Diéguez-Vega<sup>3</sup>, José de Jesús Ponce-Morales<sup>3</sup>, Juan Carlos Barrera-De León<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4, Luis Castelazo Ayala. <sup>2</sup>UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS. <sup>3</sup>Servicio de Oftalmología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS. <sup>4</sup>Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

## BM-26C

### MUTACIÓN DE NOVO EN EL GEN SALL4 EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE OKIHIRO: REPORTE DE UN CASO.

*María Fernanda Sánchez De la Rosa, Óscar Francisco Chacón Camacho.*

Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana.

## BM-26C

### ANÁLISIS FUNCIONAL DEL EFECTO EN EL SPLICING DE UNA VARIANTE INTRÓNICA PROFUNDA EN EL GEN BBS9 IDENTIFICADA EN UN CASO FAMILIAR DE SÍNDROME DE BARDET-BIEDL.

*Luis Alberto Aguilar Castul, Leopoldo García Montaña, Marisa Cruz Aguilar, Juan Carlos Zenteno Ruiz.*  
Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana; Universidad Nacional Autónoma de México.

## BM-28C

### ANÁLISIS FUNCIONAL DE UNA VARIANTE INTRÓNICA DE EL GEN ABCA4 EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE STARGARDT.

*Giovanna Macosay Marín, Genaro Rodríguez, Marisa Cruz Aguilar, Juan Carlos Zenteno Ruíz.*

Departamento de Genética. Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, I.A.P. Ciudad de México.

## BM-29C

### MOSAICO PIGMENTARIO Y HEMIMEGALENCEFALIA ASOCIADOS A UNA VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN mTOR: REPORTE DE UN CASO.

*Pedraza Angélica Itzel<sup>1,4</sup>, Moreno Dafne<sup>1</sup>, Luna Mariana<sup>2</sup>, Pérez Patricia, González Andrea, Lieberman Esther<sup>2</sup>, Durán Carola<sup>3</sup>, Martínez Selena<sup>5</sup>, Rojas Xóchitl<sup>5</sup>, Salas Consuelo<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Laboratorio de Genética y Cáncer, <sup>2</sup>Departamento de Genética Humana y <sup>3</sup>Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría. <sup>4</sup>Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM. <sup>5</sup>Genos Médica, Centro especializado en Genética.

## BM-30C

### DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE SÍNDROMES DE MICRODELECCIONES/MICRDUPLICACIONES MEDIANTE TÉCNICA DE MLPA.

*Erika Erika Chang Contreras, Ma. Del Refugio Rivera, Carlos Venegas Vega, Ximena Martínez Coronel, Alejandra Moreno, Nancy Xilotl de Jesús, Adriana del Castillo Moreno, Gloria Queipo, Alejandro Martínez Herrera.*

Facultad de Química. UNAM. Servicio de Genética. Hospital General de México. Facultad de Medicina. UNAM.

## BM-31C

### IDENTIFICACIÓN DE UNA VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN FANCG, EN PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI DE UNA COMUNIDAD MIXE.

*<sup>1,2</sup>Pedro Reyes, <sup>1</sup>Leda Torres, <sup>1,2</sup>Ulises Juárez, <sup>1,2</sup>Benilde García, <sup>1</sup>Fernando Pérez, <sup>1</sup>Bertha Molina, <sup>1</sup>Alfredo Rodríguez, <sup>3,4</sup>María Teresa Villareal, <sup>3</sup>Alessandra Carnevale y <sup>1,4</sup>Sara Frías.*

<sup>1</sup>Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría. <sup>2</sup>Posgrado en Ciencias Biomédicas, UNAM, <sup>3</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica, <sup>4</sup>Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

## BM-32C

### IDENTIFICACIÓN DE UNA VARIANTE PATOGENICA NUEVA DE FBN1 EN EL SÍNDROME DE MARFAN.

*Adriana Carolina Ramírez Riveros<sup>1</sup>, Ramiro Vera Gamas<sup>1</sup>, Daniela Zavaleta Carrillo, Gloria E Queipo García, María del Refugio Rivera Vega<sup>1</sup>.*

Servicio de Genética, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Fac. de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México<sup>1</sup>.

## BM-33C

### BÚSQUEDA DE MECANISMOS ALTERNOS DE REPARACIÓN DE DAÑO AL DNA EN CÉLULAS DEFICIENTES EN LA VIA FA/BRCA.

*Marco Antonio Mejía Barrera<sup>1,2</sup>, Alfredo Rodríguez Gómez<sup>1</sup>, Bertha Molina Álvarez<sup>1</sup>, Sara Frías Vázquez<sup>1,3</sup>, Leda Carolina Torres Maldonado<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría. <sup>2</sup>Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM. <sup>3</sup>Depto. Medicina Genómica y Toxicología Ambiental IIBM, UNAM.

## BM-34C

### NUEVA ESTRATEGIA PARA LA DETECCIÓN DE SÍNDROME DE TURNER EN PAPEL FILTRO POR PCR CUANTITATIVA.

*José de Jesús Lugo Trampe, Marisol Ibarra Ramírez, Luis Daniel Campos Acevedo, Geovana Calvo Anguiano, Daniel Isaac Villaseñor Torres, Laura Elia Martínez de Villarreal<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León, Departamento de Genética, Facultad de Medicina.



# CITOGENÉTICA Y CÁNCER

## CC-04C

PROPUESTA DE UNA PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS COMUNES POR RT-PCR PARA PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA INFANTIL.

*Idalid Cuero Quezada<sup>1</sup>, Conrado E. Uría Gómez<sup>1</sup>, Antonio Sandoval Cabrera<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Facultad de Química UAEMex. <sup>2</sup>Laboratorio de alta especialidad en Hemato-Oncología, Hospital para el Niño, IMIEM, Toluca. Toluca Méx.

## CC-05C

TOPOGRAFÍA NUCLEAR DE LOS TERRITORIOS CROMOSÓMICOS 9 Y 22 EN CÉLULAS CD34+ DE MÉDULA ÓSEA DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA.

*Eunice Fabian-Morales<sup>1</sup>, Yameli L. Rodríguez Torres<sup>1</sup>, Adriana A. Gudiño Gómez<sup>1</sup>, David Vallejo Escamilla<sup>1</sup>, Rodrigo González-Barrios<sup>1</sup>, Clementina Castro Hernández<sup>1</sup>, Alfredo De La Torre Luján<sup>2</sup>, Luis Alonso Herrera-Montalvo<sup>1,3</sup>.*

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología (INCan)-Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). <sup>2</sup>Departamento de Hematología, INCan. <sup>3</sup>Dirección General del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), Ciudad de México, México.

## CC-06C

DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UNA PRUEBA MOLECULAR PARA LA DETECCIÓN DE 44 TRANSLOCACIONES RECURRENTES EN DESÓRDENES HEMATOLÓGICOS.

*Geovana Calvo-Anguiano, <sup>1</sup>José de Jesús Lugo-Trampe, <sup>2</sup>Laura Villareal-Martínez,<sup>1</sup>Marisol Ibarra-Ramírez y <sup>1</sup>Laura Elia Martínez-de-Villareal.*

<sup>1</sup>Geovana Calvo-Anguiano, <sup>1</sup>José de Jesús Lugo-Trampe, <sup>2</sup>Laura Villareal-Martínez, <sup>1</sup>Marisol Ibarra-Ramírez y <sup>1</sup>Laura Elia Martínez-de-Villareal.

# GENÉTICA Y CÁNCER

## GC-04C

RELACIÓN DEL POLIMORFISMO I655V DEL GEN HER2 EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO.

*Martha Orozco-Quiyono<sup>1</sup>, Liliana García-Ortiz<sup>1</sup>, , Tania Jazmin Ruiz-Sánchez<sup>2</sup>. Ana Karina Rivas-Ramírez<sup>3</sup>. Cassandra Karewit Márquez-Muñoz<sup>4</sup>.*

<sup>1</sup>Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE, <sup>2</sup>UNAM-FES Cuautitlán, <sup>3</sup>UNAM-FES Iztacala. <sup>4</sup>UNAM-FES Zaragoza.

## GC-05C

IMPACTO DE VARIANTES INTRÓNICAS DE BCL11A Y LA CONCENTRACIÓN DE SU PROTEÍNA SOLUBLE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

*Javalera D.<sup>1</sup>, Paredes-Cadena J.<sup>1</sup>, Del Toro-Arreola A.<sup>1</sup>, Daneri-Navarro A.<sup>1</sup>, Topete A.<sup>1</sup>, Franco-Topete R.<sup>2</sup>, Ocegüera-Villanueva A.<sup>3</sup>, Del Toro-Valero A.<sup>3</sup>, Barragán-Ruiz A.<sup>4</sup>, Flores-Márquez R.<sup>4</sup>, Quintero-Ramos A.<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Unidad de Microarreglos, Laboratorio de Inmunología, CUCS-UDG; <sup>2</sup>HCG Dr. Juan I. Menchaca, Dpto. de Anatomía Patológica; <sup>3</sup>IJC; <sup>4</sup>IMSS-CMNO Hospital de Especialidades y Hospital de Gineco-Obstetricia.

## GC-06C

### ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO LEP(rs7799039) CON SOBREPESO/OBESIDAD Y SU RELACIÓN CON LA PROGRESIÓN DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO.

*Astorga- Sifuentes, AL<sup>1</sup>, Argüello-Astorga<sup>1</sup>, JR, Méndez-Hernández, A<sup>3</sup>. González-Galarza, FF<sup>1</sup>, Prieto-Hinojosa, AI<sup>1</sup>, Gallegos-Arreola, MP<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunobiología Molecular, Centro de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina U.T, Universidad Autónoma de Coahuila. <sup>2</sup>División Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco. <sup>3</sup>Laboratorio de Biología Molecular, Instituto de Ciencia y Medicina Genómica, Torreón Coahuila

## GC-07C

### ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE GENÉTICA rs2234671 EN CXCR1 EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA DEL OCCIDENTE DE MÉXICO.

*Carlos Jovany Briseño Zuno<sup>1,2</sup>, Luis Eduardo Figuera Villanueva<sup>1,2</sup>, Martha Patricia Gallegos Arreola<sup>1,2</sup>.*

<sup>1</sup>División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Guadalajara, Jalisco.

<sup>2</sup>Doctorado en Genética Humana (DGH), Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), universidad de Guadalajara.

## GC-08C

### EFFECTO DEL IMC Y LOS POLIMORFISMOS LEP rs7799039, LEPR rs1137101 SOBRE LOS NIVELES DE LEPTINA Y LOS PARÁMETROS BIOQUÍMICOS ASOCIADOS CON LA OBESIDAD, EN MUJERES SANAS Y PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

*Alberto González-Zamora<sup>1</sup>, María de Lourdes Froto Madariaga<sup>2</sup>, Alma Magdalena Astorga Ramos<sup>3</sup>, Claudia Muñoz Yañez<sup>4</sup>, Efraín Ríos Sánchez<sup>2</sup>, \* Rebeca Pérez-Morales<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Biológicas, UJED, <sup>2</sup>Facultad de Ciencias Químicas, UJED, <sup>3</sup>UMAA N. 53. Instituto Mexicano del Seguro Social. <sup>4</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. UJED.

## GC-09C

### FRECUENCIA DE POLIMORFISMOS DE RIESGOS PARA DETERIORO COGNITIVO: BDNF (RS6265), COMT (RS4680) Y ERCC5 (RS2296147), EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA Y MUJERES SIN CÁNCER.

*Aguilar-y-Méndez D, López-Pérez T, Rodríguez-Prado A., Borrego-Soto G, Aguayo-Millán C, Serrano-Ceña A, Miaja-Ávila M, Hernández-Moreno F, Villarreal-Garza C, Ortiz-López R., Santuario-Facio SK\*.*

Grupo de Investigación de Enfoque Estratégico (GIEE) en Investigación Oncológica Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Av. Ignacio Morones Prieto 3000, Monterrey, N.L., 64710

## GC-10C

### BIOMARCADORES OBESOGÉNICOS Y ANGIOGÉNICOS (LEPTINA, IGF-1 Y VEGF-A) EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

*\*María de Lourdes Froto Madariaga<sup>1</sup>, Alma Magdalena Astorga Ramos<sup>2</sup>, Alberto González Zamora<sup>3</sup>, §Rebeca Pérez Morales<sup>1</sup>.*

## GC-11C

### FRECUENCIAS ALÉLICAS DE LOS POLIMORFISMOS FOK1, TAQ1, APA1 DEL GEN VDR EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA.

*Itzae Adonai Gutiérrez Hurtado<sup>1</sup>, Nora Magdalena Torres Carrillo<sup>1</sup>, Norma Torres Carrillo<sup>1</sup>, Eduardo Ignacio Díaz Barba<sup>2</sup>, Gracia Viviana González Enríquez<sup>1</sup>, José Alfonso Cruz Ramos<sup>1,2</sup>.*

<sup>1</sup>Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. <sup>2</sup>Instituto Jalisciense de Cancerología.

## GC-12C

### ANÁLISIS DE 544 ESTUDIOS GENÉTICOS EN PACIENTES EN RIESGO DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

*Herbert García Castillo<sup>1</sup>, Valeria Guzmán Olvera<sup>1</sup>, Dione Aguilar y Méndez<sup>2</sup>, Azucena del Toro Valero<sup>3</sup>, Augusto Rojas Martínez<sup>2</sup>, Rocío Ortiz López<sup>2</sup>, Carlos Horacio Burciaga Flores<sup>4</sup>, Paulina Elizabeth Calderillo Cabrera<sup>5</sup>, Judit Angélica Ramírez Rosete<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Fundación Vida en Genoma. <sup>2</sup>Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. <sup>3</sup>Instituto Jalisciense de Cancerología; <sup>4</sup>Hospital Universitario José Eleuterio González UANL. <sup>5</sup>Hospital Materno CelayaGC-12C.

## GC-13C

### ANÁLISIS DE METILACIÓN EN LOS GENES CABLES1, SMAD2 Y DCC EN PACIENTES MEXICANOS CON CÁNCER COLORRECTAL

*Beatriz Armida Flores López<sup>1</sup>, Carlos R. Alvizo Rodríguez<sup>1</sup>, María de la Luz Ayala Madrigal<sup>1</sup>, José M. Moreno Ortiz<sup>1</sup>, Helen A. Ramírez Plascencia<sup>1</sup>, Jesús A. Valenzuela Perez<sup>2</sup>, Gustavo A. Gómez Torres<sup>2</sup>, Melva Gutiérrez Angulo<sup>1,3</sup>.*

<sup>1</sup>Doctorado en Genética Humana e Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup>Servicio de Colon y Recto, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"; <sup>3</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara.

## GC-14C

### ANÁLISIS MOLECULAR DE LOS GENES BRCA1/2 EN EL SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO DE MAMA-OVARIO EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

*Jorge Edgar Flores Cruz, Carlos Alexis Hernández Pérez, Luz María González Huerta, Sergio Alberto Cuevas Covarrubias, Nancy Yoselin González Iglesias, Sandra Araceli Gómez Martínez, María Del Refugio Rivera Vega<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Hospital General De México "Dr. Eduardo Liceaga", Fac. Medicina UNAM.

## GC-15C

### ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES MSH2 Y PMS2 CON CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES DEL OCCIDENTE DE MÉXICO

*Anahí González Mercado<sup>1</sup>, Manuel Alejandro Rico Méndez<sup>2</sup>, José Miguel Moreno Ortiz<sup>1</sup>, Ruth Ramírez Ramírez<sup>2</sup>, María de la Luz Ayala Madrigal<sup>1</sup>, Melva Gutiérrez Angulo<sup>3</sup>, Mirna Gisel González-Mercado<sup>4</sup>.*

<sup>1</sup>Centro Universitario de Ciencias de la Salud; <sup>2</sup>Centro Universitario de Ciencia Biológicas y Agropecuarias;

<sup>3</sup>Centro Universitarios de los Altos; Tecnológico de Monterrey, Campus Guadalajara<sup>4</sup>.

## GC-11C

### FRECUENCIAS ALÉLICAS DE LOS POLIMORFISMOS FOK1, TAQ1, APA1 DEL GEN VDR EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA.

*Itzae Adonai Gutiérrez Hurtado<sup>1</sup>, Nora Magdalena Torres Carrillo<sup>1</sup>, Norma Torres Carrillo<sup>1</sup>, Eduardo Ignacio Díaz Barba<sup>2</sup>, Gracia Viviana González Enríquez<sup>1</sup>, José Alfonso Cruz Ramos<sup>1,2</sup>.*

<sup>1</sup>Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. <sup>2</sup>Instituto Jalisciense de Cancerología.

## GC-12C

### ANÁLISIS DE 544 ESTUDIOS GENÉTICOS EN PACIENTES EN RIESGO DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

*Herbert García Castillo<sup>1</sup>, Valeria Guzmán Olvera<sup>1</sup>, Dione Aguilar y Méndez<sup>2</sup>, Azucena del Toro Valero<sup>3</sup>, Augusto Rojas Martínez<sup>2</sup>, Rocío Ortiz López<sup>2</sup>, Carlos Horacio Burciaga Flores<sup>4</sup>, Paulina Elizabeth Calderillo Cabrera<sup>5</sup>, Judit Angélica Ramírez Rosete<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Fundación Vida en Genoma. <sup>2</sup>Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. <sup>3</sup>Instituto Jalisciense de Cancerología; <sup>4</sup>Hospital Universitario José Eleuterio González UANL. <sup>5</sup>Hospital Materno CelayaGC-12C.

## GC-13C

### ANÁLISIS DE METILACIÓN EN LOS GENES CABLES1, SMAD2 Y DCC EN PACIENTES MEXICANOS CON CÁNCER COLORRECTAL

*Beatriz Armida Flores López<sup>1</sup>, Carlos R. Alvizo Rodríguez<sup>1</sup>, María de la Luz Ayala Madrigal<sup>1</sup>, José M. Moreno Ortiz<sup>1</sup>, Helen A. Ramírez Plascencia<sup>1</sup>, Jesús A. Valenzuela Perez<sup>2</sup>, Gustavo A. Gómez Torres<sup>2</sup>, Melva Gutiérrez Angulo<sup>1/3</sup>.*

<sup>1</sup>Doctorado en Genética Humana e Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup>Servicio de Colon y Recto, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"; <sup>3</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara.

## GC-14C

### ANÁLISIS MOLECULAR DE LOS GENES BRCA1/2 EN EL SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO DE MAMA-OVARIO EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

*Jorge Edgar Flores Cruz, Carlos Alexis Hernández Pérez, Luz María González Huerta, Sergio Alberto Cuevas Covarrubias, Nancy Yoselin González Iglesias, Sandra Araceli Gómez Martínez, María Del Refugio Rivera Vega<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Hospital General De México "Dr. Eduardo Liceaga", Fac. Medicina UNAM.

## GC-15C

### ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES MSH2 Y PMS2 CON CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES DEL OCCIDENTE DE MÉXICO

*Anahí González Mercado<sup>1</sup>, Manuel Alejandro Rico Méndez<sup>2</sup>, José Miguel Moreno Ortiz<sup>1</sup>, Ruth Ramírez Ramírez<sup>2</sup>, María de la Luz Ayala Madrigal<sup>1</sup>, Melva Gutiérrez Angulo<sup>3</sup>, Mirna Gisel González-Mercado<sup>4</sup>.*

<sup>1</sup>Centro Universitario de Ciencias de la Salud; <sup>2</sup>Centro Universitario de Ciencia Biológicas y Agropecuarias; <sup>3</sup>Centro Universitarios de los Altos; Tecnológico de Monterrey, Campus Guadalajara<sup>4</sup>.

## GC-21C

### USO DE NANOPARTÍCULAS DE ORO (AuNP's) PARA EL AISLAMIENTO DE miR31 EN CÉLULAS DE CÁNCER DE COLON RKO POST-TRATAMIENTO CON ACIDO CLOROGÉNICO

*Clara Patricia Ríos Ibarra<sup>1</sup>, Daniel Alberto Jacobo Velázquez<sup>1</sup>, César Pedroza Roldán<sup>2</sup>, Diego Espinoza Serrano<sup>1</sup>, Juan Pablo Cortés Gallardo<sup>1</sup>. Departamento de Bioingenierías. Escuela de Ingeniería y Ciencias<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Tecnológico de Monterrey, campus Guadalajara. <sup>2</sup> CUCBA de la Universidad de Guadalajara.

# GENÉTICA MÉDICA

## GM-09C

### REGISTRO DE ANEMIA DE FANCONI DE MÉXICO: LA METODOLOGÍA DE UN ANÁLISIS INTERDISCIPLINARIO DE LA ENFERMEDAD

*Moisés Fiesco-Roa<sup>1-2-3</sup>, Benilde García-de Teresa<sup>1</sup>, Alfredo Rodríguez Gómez<sup>1</sup>, Leda Carolina Torres Maldonado<sup>1</sup>, Angélica Monsiváis Orozco<sup>4</sup>, Bertha Molina Álvarez<sup>1</sup>, Sara Frías Vázquez<sup>1-5</sup>*

<sup>1</sup>Lab. de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría; <sup>2</sup>Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud, UNAM; <sup>3</sup>Facultad de Medicina, UNAM; <sup>4</sup>Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría; <sup>5</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

## GM-10C

### DOBLE PROBLEMA: ATROFIA MUSCULAR ESPINAL POR MUTACIONES BIALÉLICAS EN EL GEN SMN1 Y MIASTENIA GRAVIS SEROPOSITIVA EN EL MISMO PACIENTE.

*Elías Alejandro Argueta López<sup>1</sup>, Edoardo Malfatti<sup>2</sup>, Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano<sup>3</sup>, Samuel Gómez Carmona<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Universidad Pablo Guardado Chávez, Chiapas; <sup>2</sup>Servicio de neurología médica, hospital universitario Raymond Poincare, Universidad de Versalles, Francia; <sup>3</sup>Centro de rehabilitación e inclusión infantil teletón, Chiapas.

## GM-11C

### ATROFIA MUSCULAR ESPINAL TIPO III: PRESENTACIÓN DE UN CASO COMO EJEMPLO DE RETO DIAGNÓSTICO.

*Mariana Luna Álvarez<sup>1</sup>, Victoria del Castillo Ruíz<sup>1</sup>, Norberto Leyva García<sup>2</sup>, Oscar Hernández Hernández<sup>2</sup>, Yessica S. Tapia Guerrero<sup>2</sup>, Camilo E. Villarroel Cortés<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; <sup>2</sup>Laboratorio de Medicina Genómica, Departamento de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México.

## GM-12C

### CORRELACIÓN GENOTIPO FENOTIPO EN PACIENTE CON Distrofia Muscular Congénita por Mutación en Gen FKRP.

*Marivi Cervera Gaviria, Gabriela Luciana Mendoza Rosas, Iris Lorena Romero Bello, Victor Miguel Cruz<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón "Estado de México".

## GM-13C

### DISTONÍA RESPONDEDORA A DOPA. A PROPÓSITO DE UN PRIMER CASO EN POBLACIÓN MEXICANA.

*Raúl Valdés-Jaramillo, Alejandro Rea-Rosas, Ixiu del Carmen Cabrales-Guerra, Mónica Lizeth Covarrubias-Salazar, Lisette Arnaud-López<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Hospital Civil Nuevo de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”.

## GM-14C

### DISTROFIA MIOTÓNICA CONGÉNITA: UN DIAGNÓSTICO EN BENEFICIO FAMILIAR.

*Paulina Elizabeth Calderillo Cabrera<sup>1</sup>, Nadia Mireya Murillo Melo<sup>2</sup>, Yessica Tapia Guerrero<sup>2</sup>, José Miguel Rodríguez García<sup>1</sup>, Sandra Esperanza Chico González<sup>1</sup>, Jonathan Javier Magaña Aguirre<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Hospital Materno Celaya; <sup>2</sup>Instituto Nacional de Rehabilitación.

## GM-15C

### MIOPATÍA NEMALÍNICA TIPO 10. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

*Karina Rodríguez Balbuena<sup>1</sup>, Edoardo Malfatti<sup>2</sup>, Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano<sup>3</sup>, Samuel Gómez Carmona<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Universidad Pablo Guardado Chávez, Chiapas; <sup>2</sup>Servicio de Neurología médica, Hospital Universitario Raymond Poincare, Universidad de Versalles, Francia; <sup>3</sup>Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón, Chiapas.

## GM-16C

### INTELIGENCIA NORMAL EN UN ADOLESCENTE CON SÍNDROME WIEDEMANN-STEINER.

*Baldomero-López Alejandra<sup>1</sup>, Peña-Padilla Christian<sup>1</sup>, Gerardo E. Fabián Morales<sup>1</sup>, Bobadilla Morales Lucina<sup>1-2</sup>, Corona Rivera Alfredo<sup>1-2</sup>, Corona Rivera Jorge Román<sup>1-2</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Genética y Programa de Especialidad en Genética Médica, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca” y Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, CUCS, Universidad de Guadalajara.

## GM-17C

### PRESENTACIÓN ATÍPICA POR MUTACIONES EN LOS GENES DHTKD1 Y NTRK2 EN ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 2Q.

*Dulce María Castro Coyotl<sup>1</sup>, Israel Enrique Crisanto López<sup>2</sup>, Rosa María Hernández Camacho<sup>3</sup>, María Patricia Saldaña Guerrero<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón Puebla; <sup>2</sup>Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; <sup>3-2</sup>Departamento de Genética del Instituto Mexicano del Seguro Social.

## GM-18C

### SÍNDROME DE WIEDEMANN STEINER: PRESENTACIÓN DE UN CASO.

*Isabel Alicia Loya-Aguilar<sup>1</sup>, María del Carmen Chima-Galán<sup>1-2</sup>, Yuritzi Santillán-Hernández<sup>1</sup>, Liliana García-Ortiz<sup>2-1</sup>. Servicio de Genética Médica, <sup>2</sup> División de Medicina Genómica.*

<sup>1</sup>Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE

## GM-19C

### EVIDENCIA CLÍNICA Y MOLECULAR DE FORMA DIGÉNICA MFN2/GDAP1 DE CHARCOT-MARIE-TOOTH.

*Renée Barreda Fierro<sup>1</sup>, Victoria del Castillo Ruíz<sup>1</sup>, Patricia Herrera Mora<sup>2</sup>, Camilo E. Villarroel Cortés<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Genética Humana; <sup>2</sup>Servicio de Neurología. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

## GM-20C

### MICROFTALMIA SINDRÓMICA TIPO 2 EN PACIENTE MASCULINO POR VARIANTE NO REPORTADA EN EL GEN BCOR.

*Jaime Asael López Valdez, María Sammanta Elizabeth García Muñoz, Denneb Rodríguez Hernández, Daniel Alberto Enríquez Esparza<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Centenario Hospital Miguel Hidalgo, CHMH.

## GM-21C

### OFTALMOPLÉJIA EXTERNA PROGRESIVA AUTOSÓMICA DOMINANTE 6: PRESENTACIÓN DE UN CASO.

*Román Morales Martínez<sup>1</sup>, Yuritzi Santillán Hernández<sup>1</sup>, Liliana García Ortiz<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica; <sup>2</sup>División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

## GM-22C

### SINDROME ÓCULO-CEREBRO-CUTÁNEO. REPORTE DE CASO CLÍNICO.

*Dulce Maria Zayago Angeles, María del Carmen Chima Galán, Yuritzi Santillán Hernández<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.

## GM-23C

### DISTROFIA CORNEAL GRANULAR TIPO 2. CORRELACIÓN GENOTIPO – FENOTIPO.

*Mariana Reyes-Rosales<sup>1</sup>, Gloria Cortés-Sánchez<sup>2</sup>, Oliver de la Torre-García<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Genética; <sup>2</sup>Servicio de Oftalmología, Centro Médico Naval- DIGACAD, SEMAR.

## GM-24C

### REPORTE MEXICANO DE SÍNDROME DE VICI: EXPANSIÓN DEL ESPECTRO MUTACIONAL DE EPG5.

*Miguel Rodríguez Morales<sup>1</sup>, Gilda Garza-Mayen<sup>1</sup>, Dra. Lilia Patricia Bustamante Montes<sup>2</sup>, Victoria Del Castillo Ruiz<sup>1</sup>, Camilo E. Villarroel Cortés<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México; <sup>2</sup>Decanato Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara.

## GM-25C

### HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS EN UN NEONATO CON SÍNDROME ADAMS-OLIVER TIPO 2.

*Romero-Valenzuela Ivón<sup>1</sup>, Zepeda-Romero Luz Consuelo<sup>2</sup>, Aranda-Sánchez Cristian Irela<sup>1</sup>, Quezada-Salazar Claudia Angelica<sup>1</sup>, Pacheco Torres Paulina Araceli<sup>1</sup>, Peña-Padilla Christian<sup>1</sup>, Zenker M<sup>3</sup>, Corona-Rivera Jorge Román<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup> CRIAC, Servicio de Genética y Neonatología, Programa de Especialidad en Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" y Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup>Servicio de Oftalmología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"; <sup>3</sup>Institute of Human Genetics, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Alemania.

## GM-26C

### VARIANTE PATOGENICA (c.797G>A; p.R266Q) EN EL GEN TP63 EN UNA FAMILIA CON SÍNDROME ADULT EN EL PADRE Y SÍNDROME EEC EN EL HIJO.

*Rios-Flores Izabel<sup>1</sup>, Rivas-Soto Gemma<sup>1</sup>, Orozco-Vela Mireya<sup>2</sup>, Zenteno-Ruiz Juan Carlos<sup>3</sup> Chacón-Camacho Oscar<sup>3</sup>, Bobadilla-Morales Lucina<sup>1-2</sup>, Corona-Rivera Alfredo<sup>1-2</sup>, Corona-Rivera Jorge Román<sup>1-2</sup>.*

<sup>1</sup> CRIAC, Servicio de Genética y Programa de Especialidad en Genética Médica, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona", CUCS, Universidad de Guadalajara; <sup>3</sup>Unidad de Investigación, Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana", Ciudad de México.

## GM-27C

### DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA EN AKIL, YUCATÁN.

*Mariana Guadalupe Guillermo Ortiz<sup>1</sup>, Silvina Noemí Contreras Capetillo<sup>2</sup>, Angélica Moreno-Enríquez<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup> Unidad Genómico-Metabólica, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Marista de Mérida. <sup>2</sup>Centro de Investigaciones Hideyo Noguchi.

## GM-28C

### SÍNDROME DE CLOUSTON: ¿UNA VARIANTE PATOGENICA CON EFECTO PROTECTOR A LARGO PLAZO PARA SORDERA?

*Gerardo Rodríguez González<sup>1</sup>, Miguel Rodríguez Morales<sup>1</sup>, Carola Durán McKinster<sup>2</sup>, Emiy Yokoyama Rebolgar<sup>1</sup>, Victoria del Castillo Ruiz<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Genética Humana; <sup>2</sup>Departamento de Dermatología. Instituto Nacional de Pediatría.

## GM-29C

### CALIDAD DE VIDA Y SU CORRELACIÓN CON LA FUNCIONALIDAD MOTORA, NÚMERO DE FRACTURAS Y CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN NIÑOS

*Reta Guerrero Sarahí, Sánchez Sánchez Luz María, Morales Ochoa Hortencia, De la Fuente Cortez Beatriz, Castro Coronado Melissa<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría y Genética. Hospital de Especialidades UMAE 25, IMSS, Monterrey, N.L.



## GM-30C

### FENOTIPO POCO COMÚN. MÚLTIPLES LUXACIONES CONGÉNITAS CON LUXACIÓN EN FLANGES. SÍNDROME LARSEN TIPO ISLA DE LA REUNIÓN: PRESENTACIÓN DE CASO.

*Edwin Christian Silva Pazos, Eduardo Esparza García, María Teresa Magaña Torres.*

Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad Pediátrica, Centro de Investigación Biomedica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente.

## GM-31C

### DESCRIPCIÓN DE UN CASO: PRIMER PACIENTE MEXICANO CON COMPLEJO XERODERMA PIGMENTOSO/SÍNDROME COCKAYNE.

*Martínez Méndez José Hilario<sup>1</sup>, Santana Díaz Laura<sup>1</sup>, Flores Lagunes Leonardo<sup>2</sup>, Guevara Yáñez Roberto<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Genética, UMAE, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, <sup>2</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica, <sup>3</sup>Laboratorio BIOGEN.

## GM-32C

### VARIANTE PROBABLEMENTE PATOGENICA EN WASF1 ASOCIADA A RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO Y MALFORMACIONES MAYORES: PRIMER CASO REPORTADO EN MÉXICO.

*Victoria Edna Aizpuru Akel, Pamela Ayala Hernández.*

Laboratorios Clinigen S.A. de C.V.

## GM-33C

### DESPLAISA CRANEOMETAFISIARIA AUTOSÓMICO DOMINANTE: PRESENTACIÓN DE UN CASO DE NOVO.

*Gabriela Azucena Arenas Pérez<sup>1</sup>, Eva Ramírez Arroyo<sup>1</sup>, Melania Abreu González<sup>2</sup>, Saúl Garza Morales<sup>3</sup>, Dora Gilda Mayen Molina<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas; <sup>2</sup>Genos Médica; <sup>3</sup>Unidad de Neurodesarrollo. Hospital Español.

## GM-34C

### ANÁLISIS CLÍNICO Y MOLECULAR DE UN CASO DE SÍNDROME DE LEIGH.

*Pamela Ayala Hernández<sup>1</sup>, Patricia Baeza Capetillo<sup>2</sup>, Fernanda Godínez Zamora<sup>2</sup>, América Villaseñor Domínguez<sup>2</sup>, Alejandra del Pilar Reyes de la Rosa<sup>2</sup>, Constanza García Delgado<sup>2</sup>, Verónica Morán Barroso<sup>3</sup>, Jesús Aguirre Hernández<sup>2</sup>.*

Pamela Ayala Hernández<sup>1</sup>, Patricia Baeza Capetillo<sup>2</sup>, Fernanda Godínez Zamora<sup>2</sup>, América Villaseñor Domínguez<sup>2</sup>, Alejandra del Pilar Reyes de la Rosa<sup>2</sup>, Constanza García Delgado<sup>2</sup>, Verónica Morán Barroso<sup>3</sup>, Jesús Aguirre Hernández<sup>2</sup>.

## GM-35C

### ENCEFALOPATÍA ESTÁTICA DE LA INFANCIA CON CONSECUENTE NEURODEGENERACIÓN EN EL ADULTEZ (SENDA). REPORTE DE CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

*Zayed Haamid Hodich González<sup>1</sup>, Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano<sup>2</sup>, Samuel Gómez Carmona<sup>2</sup>, Cesar Utiel Becerra Ruiz<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Laboratorios Clinigen S.A. de C.V.; <sup>2</sup>Hospital Infantil de México Federico Gómez; <sup>3</sup>Hospital General de México.

## GM-36C

### SÍNDROME BAINBRIDGE-ROPER: CARACTERIZACIÓN EN LA ERA POSTGENÓMICA

*Peña-Padilla Christian<sup>1</sup>, Aranda-Sánchez Cristian Irela<sup>1</sup>, Maciel-Cruz Eric Jonathan<sup>2</sup>, Corona-Rivera Jorge Román<sup>1-2</sup>.*

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

## GM-37C

### PRIMER REPORTE DE SÍNDROME BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA EN UMAE PEDIATRÍA DEL CMNO.

*Macías-Cervantes Mauricio Magdaleno de Jesús, Flores-Lagunes Luis Leonado, Aláez-Versón Carmen, Carillo-Sánchez Karol, Molina-Garay Carolina, Jiménez-Olivares Marco, Celis-Jiménez Alejandro, Esparza-García Eduardo<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Centro Médico Nacional de Occidente. <sup>1</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica, Laboratorio de Diagnóstico Genómico.

## GM-38C

### SÍNDROME DE SMITH KINGSMORE: REPORTE DE CASO.

*Rosa María Hernández Camacho, César Augusto Gil Rosales. H. Angeles de Puebla. H. Angeles de Puebla.*

## GM-39C

### SOBRECRECIMIENTO ASOCIADO A PIK3CA: EXPRESIVIDAD VARIABLE EN DOS CASOS.

*Kiabeth Robles Espinoza<sup>1</sup>, Marisol Ibarra Ramirez<sup>1</sup>, Arely López Uriarte<sup>1</sup>, Shadai Chávez López<sup>1</sup>, Alejandra Villareal Martínez<sup>2</sup>, Jennifer J. Johnson<sup>3</sup>, Leslie G. Biesecker<sup>3</sup>, Laura E. Martínez de Villarreal<sup>1</sup>.*

Depto. de Genética. <sup>1</sup>Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" Servicio de Dermatología; <sup>2</sup>Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" UANL; <sup>3</sup>National Human Genome Research Institute-Bethesda, MD, USA.

## GM-40C

### PARAPRESIA ESPÁSTICA HEREDITARIA TIPO 48. REPORTE DE LA PRIMERA FAMILIA MEXICANA

*Mónica Irad Norménde Martínez<sup>1</sup>, Alberto Hidalgo Bravo<sup>2</sup>, Jesús Vázquez Briseño<sup>1</sup>, Nayeli Esquitín Garduño<sup>1</sup>, Nubia Fabiola Rodríguez González<sup>1</sup>, Gabriela Almazán Bonora<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, <sup>2</sup>Instituto Nacional de Rehabilitación.

## GM-41C

### AMPLIANDO EL ESPECTRO FENOTÍPICO DEL SÍNDROME DE SMITH KINGSMORE: REPORTE DE UN CASO.

*Elizondo-Plazas A, Ibarra-Ramírez M, Martínez-de-Villarreal LE.*

Hospital Universitario "Dr. José E. González "; Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.

## GM-42C

### DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y RADIOGRÁFICO DE DEFICIENCIA DE FOSFORILACIÓN OXIDATIVA TIPO 11 (COXPD11). REPORTE DE CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

*Itzihuiari Yolanda Silva Jose<sup>1</sup>, Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano<sup>2</sup>, Samuel Gómez Carmona<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Universidad Pablo Guardado Chávez, Chiapas; <sup>2</sup>Centro de rehabilitación e inclusión infantil teletón, Chiapas.

## GM-43C

### NEUTROPENIA CONGÉNITA SINDRÓMICA TIPO 4. REPORTE DE CASO

*Adriana Ruiz Herrera<sup>1</sup>, Ignacio Camacho Meza<sup>2</sup>, Eunice Sandoval Ramírez<sup>2</sup>, Dulce María Ortiz Solís<sup>3</sup>, Estlaciua Wanani Licea<sup>4</sup>.*

<sup>1</sup>Genética Médica; <sup>2</sup>Inmunología; <sup>3</sup>Dermatología; <sup>4</sup>Infectología, Hospital de Especialidades Pediátrico de León.

## GM-44C

### ANÁLISIS DE LA VARIANTE p.Thr592Ala EN EL GEN TNR COMO CAUSA PROBABLE DE ENFERMEDAD DE PARKINSON HEREDITARIO.

*Eny Paola Linares Mendoza<sup>1</sup>, Carlos Zúñiga Ramírez<sup>2</sup>, Iris Gisell Tirado Torres<sup>1</sup>, Mauricio Rene Murillo Vilches<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup> Médico Genetista, GD Technologies; <sup>2</sup>Neurólogo, Hospital Civil de Guadalajara; <sup>3</sup>Director Médico, GD Technologies.

## GM-45C

### CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO DE UNA NUEVA VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN INS ASOCIADA A DIABETES HEREDITARIA.

*Etzalli Pamela Linares Chávez<sup>1</sup>, Melania Abreu González<sup>2</sup>, Victor Missael Flores López<sup>2</sup>, Mauricio René Murillo Vilches<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Hospital Ángeles Metropolitano; <sup>2</sup>Laboratorio Genos Médica; <sup>3</sup>Hospital San Ángel Inn Universidad.

## GM-46C

### PANCREATITIS CRÓNICA HEREDIATRIA. TRES CASOS FAMILIARES NO RELACIONADOS.

*Leonardo Javier Mejía Marín<sup>1</sup>, Jorge Alberto Macías Flores<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Hospital General del Estado de Chihuahua, "Dr. Salvador Zubirán Anchondo"; <sup>2</sup>Hospital Infantil de Especialidades del Estado de Chihuahua.

## GM-47C

### DISPLASIA LINFÁTICA GENERALIZADA: REPORTE DE MUTACIONES HETEROCIGOTAS COMPUESTAS EN PIEZO1 EN UNA PACIENTE DEL NORTE DE MÉXICO.

*Carolina Isabel Galaz Montoya.*

Hospital Infantil del Estado de Sonora, ISSSTESON.

## GM-48C

### ANTECEDENTE FAMILIAR DE ENFERMEDAD TIROIDEA Y RIESGO DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN NEONATOS CON SÍNDROME DOWN.

*Jorge Román Corona-Rivera<sup>1,2</sup>, Topacio Olivier Andrade-Romo<sup>1</sup>, Liuba Marina Aguirre-Salas<sup>3</sup>, Lucina Bobadilla-Morales<sup>1,2</sup>, Cristian Irela Aranda-Sánchez<sup>1</sup>, Alfredo Corona-Rivera<sup>1,2</sup>, René Oswaldo Pérez-Ramírez<sup>4</sup>.*

<sup>1</sup>CRIAC, Servicio de Genética y Programa de Especialidad en Genética Médica, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCG JIM), CUCS, Universidad de Guadalajara (UdG); <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", CUCS, UdG; <sup>3</sup>Servicios de Endocrinología Pediátrica; <sup>4</sup>Neonatología, HCG JIM, Guadalajara, Jalisco.

## GM-49C

### CURVAS DE CRECIMIENTO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON SÍNDROME DOWN.

*Rosario Hernández Ramírez, Rogelio Troyo Sanromán, César Eduardo Monterrubio Ledezma.*

Área de Genética y Laboratorio de Citogenética en Clínica Down de la Clínica de Atención Especial, DIF Jalisco, SSJ. Doctorado en Genética Humana, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

## GM-50C

### NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN FHL1 ASOCIADO A DISTROFIA DE EMERY-DREIFUSS.

*María Dolores Hernández Almaguer<sup>1</sup>, Eva Vanessa Saadeh Chavez<sup>1</sup>, Jorge Leo Peterson Daher<sup>2</sup>, Hiram Javier Jaramillo<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Facultad de Medicina campus Mexicali, UABC; <sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Mexicali.

## GM-51C

### ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE LAS ANOMALÍAS DEL DESARROLLO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL CRIT CHIAPAS.

*Paulina Graciela Gómez Moreno<sup>1,2</sup>, Jennifer Tiaré Balderas Miranda<sup>1,3</sup>, Juan Carlos Chavarri Blas<sup>2</sup>, Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano<sup>4</sup>, Moisés Óscar Fiesco-Roa<sup>1,3,5</sup>.*

<sup>1</sup>Lab. de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría; <sup>2</sup>Universidad Pablo Guardado Chávez; <sup>3</sup>Facultad de Medicina, UNAM; <sup>4</sup> Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Chiapas; <sup>5</sup> Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud, UNAM.

## GM-52C

### SÍNDROME DE VON HIPPEL LINDAU Y MALFORMACIÓN MULLERIANA, REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

*Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez, Damián Schmelting Oland Arrazate, Laura Lilián Román Suárez, César Godoy Valdés, Alejandro Santillán Montelongo, Federico Arenas Cruz, Carmen Hernández Martínez, Roberto Hernández Hernández, Verónica Becerra Camey, Cristian Andrei López López, Ramiro Terrazas Rodríguez, Luis Arturo Gómez Blanco, Fernando Pérez Cigarroa, Fernando George Aguilar, Higinio Orozco Méndez, Luis García Martínez.*

Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud.

# CITOGENÉTICA

## CG-04C

PRESENTACIÓN DE UN CASO DE SÍNDROME DE DELECIÓN 1p36 POR UN CROMOSOMA DERIVADO DE UNA TRANSLOCACIÓN (1;8)(p36;q24.21)[25]mat.

*Perla Rocío Robledo Ramírez<sup>1</sup>, Ariadna Berenice Morales Jiménez, Constanza García Delgado. Rodrigo Moreno Salgado<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

## CG-05C

CROMOSOMA 2 EN ANILLO. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

*Jorge Antonio Carrillo Reyes<sup>1</sup>, Samuel Gómez Carmona<sup>2</sup>, Yuritzi Santillán Hernández<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Universidad Pablo Guardado Chávez, Chiapas; <sup>2</sup>Centro de rehabilitación e inclusión infantil teletón, Chiapas; <sup>3</sup>Servicio de Genética Médica del CMN 20 de noviembre ISSSTE, Ciudad de México.

## CG-06C

DELECIÓN 2p16.3-p21 QUE INCLUYE LOS GENES NRXN1, FBXO11, MSH2/6 Y SIX2/3. DELINEACIÓN DE UN NUEVO SÍNDROME DE GENES CONTIGUOS.

*Herrera Castellanos Claudia Ximena<sup>1</sup>, Dueñas Arias Ernesto<sup>2</sup>, Venegas-Vega Carlos Alberto<sup>3,4</sup>.*

<sup>1</sup>FES-Zaragoza, UNAM; <sup>2</sup> Servicio de Genética Hospital Pediátrico de Sinaloa (HPS); <sup>3</sup>Servicio de Genética del Hospital General de México; <sup>4</sup>Facultad de Medicina, UNAM.

## CG-07C

SÍNDROME DE FEINGOLD 1 POR DELECIÓN DETECTADA MEDIANTE MICROARREGLOS EN UNA NIÑA LATINA: REPORTE DE CASO.

*Teresa Lincoln Strange Castro<sup>1</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Patricia Baeza Capetillo<sup>1</sup>, Linda Medina Martínez<sup>1</sup>, Javier Ortega Ramírez<sup>1</sup>, Linda Muñoz Martínez<sup>1</sup>, Cuauhtli Nacxitl Azotla Vilchis<sup>3</sup>, Luz del Carmen Márquez Quiroz<sup>4</sup>, Verónica Morán Barroso<sup>2</sup>, Rodrigo Moreno Salgado<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup> Departamento de Genética - Hospital Infantil de México Federico Gómez; <sup>2</sup>Departamento de Genética, Hospital General de México; <sup>3</sup> Laboratorio Genos Médica.

## CG-08C

SÍNDROME DE DELECIÓN 2q37: REPORTE DE CASO Y AMPLIACIÓN DEL ESPECTRO FENOTÍPICO.

*Aldo Zaragoza Fernández<sup>1</sup>, Patricia Baeza Capetillo<sup>1</sup>, América Villaseñor Domínguez<sup>1</sup>, Cuauhtli Nacxitl Azotla Vilchis<sup>3</sup>, Luz del Carmen Márquez Quiroz<sup>3</sup>, Verónica Fabiola Moran Barroso<sup>2</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Rodrigo Moreno Salgado<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Genética – Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México; <sup>2</sup>Departamento de Genética- Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

## CG-09C

TRANSLOCACIÓN (2;7)(q35;q22) EN UNA PACIENTE CON RETRASO PSICOMOTOR, DISMORFIAS FACIALES, PALADAR HENDIDO E HIPOACUSIA BILATERAL.

*Julio A. Moreno Serrano<sup>1</sup>, Oscar R. Castro Ayala<sup>1</sup>, Bertha Molina Álvarez<sup>1</sup>, Leda C. Torres Maldonado<sup>1</sup>, Sara Frías Vázquez<sup>1,3</sup>, Camilo Villarroel Cortés<sup>2</sup>, Rosa E. Reyes Reyes<sup>1</sup>, Victoria Del Castillo Ruiz<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría; <sup>2</sup>Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría; <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

## CG-10C

### SÍNDROME DE WOLF HIRSCHHORN POR TRANSLOCACIÓN DESBALANCEADA.

Sandra Elma Sánchez Camacho<sup>1</sup>, Silvia Ma. Del Carmen Arenas-Díaz<sup>2</sup>, Carmen Arellano<sup>2</sup>, Laura Cano Mateo<sup>2</sup>, Sergio Henry Carrillo Arteaga<sup>3</sup>, Laura Gabriela Flores Peña<sup>1</sup>, Luis Enrique Martínez Barrera<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Hospital General "Dr. Manuel Gea González"; <sup>2</sup>CITODIAGNOSIS; <sup>3</sup>Hospital de Especialidades de la Ciudad de México "Dr. Belisario Domínguez"

## CG-11C

### DUPLICACIÓN DE DOS SEGMENTOS DE 5q EN UNA PACIENTE CON DEFECTOS CONGÉNITOS Y RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO.

Víctor R. de J. López-Rodríguez<sup>1</sup>, María del Carmen Chima-Galán<sup>1,2</sup>, Liliana García-Ortiz<sup>2</sup>, Yuritzi Santillán-Hernández<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica; <sup>2</sup>División de Medicina Genómica. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

## CG-12C

### DEFICIT INTELECTUAL CON DOS VARIANTES DEL NÚMERO DE COPIAS QUE AFECTAN REGIONES CROMOSÓMICAS 7q34q36.3 Y 11q24.3q25.

Eduardo Salazar-Valenzuela<sup>1</sup>, María del Carmen Chima-Galán<sup>2</sup>, José Gutiérrez-Salinas<sup>3</sup>, Yuritzi Santillán-Hernández<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica; <sup>2</sup>División de Medicina Genómica; <sup>3</sup>Laboratorio de Bioquímica. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE.

## CG-13C

### SÍNDROME DE DELECIÓN PARCIAL 9p, DUPLICACION PARCIAL 16q, PRESENTACIÓN DE UN CASO Y PROPUESTA COMO NUEVA ENTIDAD CLÍNICA.

Maryangel Perea Cabrera<sup>1</sup>, Roberto Guevara Yañez<sup>2</sup>, Rodrigo Moreno Salgado<sup>3</sup>, Rocío Sánchez Urbina<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de investigación en biología del desarrollo y teratogénesis experimental Hospital Infantil de México "Federico Gómez", <sup>2</sup>Laboratorio BIOGEN; <sup>3</sup>Servicio de Genética Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

## CG-14C

### REPORTE DE PACIENTE CON TALLA BAJA Y PRESENCIA DE DUPLICACIÓN 11p15.5p14.2 MÁS DELECIÓN Xq28.

Montserrat Paz Ramírez<sup>1</sup>, Patricia Baeza Capetillo<sup>2</sup>, América Villaseñor Domínguez<sup>1</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Cuauhtli Nacxilt Azotla Vilchis<sup>3</sup>, Luz del Carmen Márquez Quiroz<sup>3</sup>, Rodrigo Moreno Salgado<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez; <sup>2</sup>Laboratorio de Genómica, Genética y Bioinformática, Hospital Infantil de México Federico Gómez; <sup>3</sup>Genos Médica.

## CG-15C

### TRISOMÍA PARCIAL 11q13.1q23.1 EN MOSAICO. UN CASO POCO FRECUENTE.

Reyes Sinuhé<sup>1</sup>, Martínez Daniel<sup>2</sup>, Navarrete Pilar<sup>2</sup>, Del Castillo Victoria<sup>1</sup>, Lieberman Esther<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Genética Humana; <sup>2</sup>Laboratorio de Genética y Cáncer, Instituto Nacional de Pediatría.

## CG-16C

### RELEVANCIA DEL ESTUDIO CITOGÉNÉTICO Y CITOGÉNÓMICO EN EL DIAGNÓSTICO DEL ESPECTRO MICROFTALMOS / ANOFTALMOS SINDRÓMICO ASOCIADO A DELECIÓN 14q22q23.

*David A. Apam-Garduño<sup>1</sup>, Vianney Cortés-González<sup>1</sup>, Luis M. Quintana-Fernandez<sup>1</sup>, Daniel Alejandro Martínez-Anaya<sup>2</sup>, Patricia Pérez-Vera<sup>2</sup>, Cristina Villanueva-Mendoza<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Oftalmogenética, Asociación Para Evitar la Ceguera en México (APEC); <sup>2</sup>Laboratorio de Genética y Cáncer, Instituto Nacional de Pediatría.

## CG-17C

### TRISOMÍA PARCIAL 15q21.2-q26.3 Y MONOSOMIA PARCIAL Xp22.33-p11.4 3p EN UNA PACIENTE CON ESPECTRO FENOTÍPICO ATÍPICO.

*Daniela Zavaleta Carrillo<sup>1</sup>, Mauricio René Murillo Vilches<sup>1</sup>, Ramiro Vera Gamas<sup>1</sup>, Adriana Carolina Ramírez Riveros<sup>1</sup>, María del Refugio Rivera Vega<sup>1</sup>, Luz María González Huerta<sup>1</sup>. Juan Manuel Valdés Miranda<sup>1</sup>, Adrián Pérez Cabrera<sup>1</sup>, Sergio Cuevas Covarrubias<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Servicio de Genética; Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

## CG-18C

### REPORTE DE CASO: SMITH-MAGENIS CON HIPERINTENSIDADES EN LOS NÚCLEOS LENTICULARES.

*Nicol Tatiana Fiallo Cárdenas<sup>1,2</sup>, Silvia Sánchez Sandoval<sup>2</sup>, Sara Frías Vázquez<sup>2,3</sup>, Leda Carolina Torres Maldonado<sup>2</sup>, Anke Kleinert Altamirano<sup>4</sup>, Paulina Graciela Gómez Moreno<sup>2,5</sup>, Carmen Alaez Verson<sup>6</sup>, Luz María Garduño Zarazua<sup>6</sup>, Moisés Óscar Fiesco-Roa<sup>2,7</sup>.*

<sup>1</sup>Universidad Industrial de Santander, Colombia; <sup>2</sup>Lab. de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría; <sup>3</sup> Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM; <sup>4</sup>Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Chiapas; <sup>5</sup>Universidad Pablo Guardado Chávez. <sup>6</sup>. Instituto Nacional de Medicina Genómica; <sup>7</sup>Facultad de Medicina, UNAM; <sup>8</sup>Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, UNAM.

## CG-19C

### ESTUDIO CITOGÉNÓMICO DE UN PACIENTE CON TRISOMÍA 19p PURA .

*Daniel Alejandro Martínez Anaya<sup>1,3</sup>, Liliana Fernández Hernández<sup>2</sup>, Ariadna González-del Angel<sup>2</sup>, Miguel Ángel Alcántara Ortigoza<sup>2</sup>, Verónica Ulloa Áviles<sup>1</sup>, Patricia Pérez-Vera<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Laboratorio de Genética y Cáncer; <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Molecular; <sup>3</sup>Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM. Ciudad de México. Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.

## CG-20C

### ABORDAJE CITOGENÉTICO PARA LA CONFIRMACIÓN DE TRISOMÍA 21 EN MOSAICO EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO CON FENOTIPO SUGESTIVO DE SÍNDROME DE DOWN Y APARENTE MOSAICISMO DE BAJA PROPORCIÓN EN SANGRE PERIFÉRICA.

*Andrea Martínez Marroquin<sup>1</sup>, Lautaro Plaza Benhumea<sup>2</sup>, Ma. Guadalupe Arteaga Ontiveros<sup>3</sup>, Conrado Emilio Uría Gómez<sup>3-4</sup>.*

<sup>1</sup>Facultad de Química UAEMex; <sup>2</sup>Servicio de Genética Hospital para el Niño, Toluca Méx; <sup>3</sup>Laboratorio de Citogenética Clínica y Perinatal, Toluca Méx; <sup>4</sup>Laboratorio de Genética Facultad de Medicina UAEMex.

## CG-21C

### DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME KLINEFELTER EN MOSAICO EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE MICRODELECIÓN 22q11.2

*Sandra Flores Casas<sup>1</sup>, Alan Cárdenas Conejo<sup>1</sup>, Juan Carlos Huicochea Montiel<sup>1</sup>, Luz María Garduño Zarazúa<sup>2</sup>, María Elena Rodríguez Palacios<sup>2</sup>, Paloma del Carmen Salazar Villanueva<sup>2</sup>, María de los Ángeles García Barrera<sup>2</sup>, Haydeé Rosas Vargas<sup>2</sup>, María Antonieta Araujo Solís<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento Clínico de Genética Médica; <sup>2</sup>Unidad de Investigación en Genética Humana, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

## CG-22C

### MOSAICISMO 45,X/47,XX,+13: PRIMER REPORTE DE CASO EN UMAE PEDIATRÍA DEL CMNO DE DOBLE ANEUPLOIDIA.

*Christian Florely Pérez-González, Eduardo Esparza-García, Horacio Rivera-Ramírez, Ana Isabel Velázquez-Velázquez, María Guadalupe Domínguez-Quezada.*

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Unidad Médica de Alta Especialidad Pediátrica, Centro de Investigación Biomédica de Occidente.

## CG-23C

### SÍNDROME DE TURNER 46,X,del(X)(p21.3→pter): REPORTE DE CASO.

*López Ramón Angélica<sup>1</sup>, Heidi Teresita Luna Valencia<sup>2</sup>, María de Jesús Gaytán García<sup>3</sup>, David Eduardo Cervantes Barragán<sup>4</sup>, Alejandra Gutiérrez Castro<sup>5</sup>, Juana Inés Navarrete Martínez<sup>6</sup>.*

<sup>1</sup>Facultad de Medicina, UNAM, <sup>2</sup>Hospital Central Sur de Alta Especialidad.

## CG-24C

### ANÁLISIS HISTÓRICO DE LA FRECUENCIA DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS ESPONTÁNEAS E INDUCIDAS EN INDIVIDUOS SANOS EN EL LABORATORIO DE CITOGENÉTICA.

*David Medina Sánchez, Bertha Molina Álvarez, Sara Frías Vázquez Benilde García de Teresa Instituto Nacional de Pediatría.*

## CG-25C

### EVALUACIÓN DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS EN INDIVIDUOS CON OLIGOSPERMIA Y POLISPERMIA EMPLEANDO BANDEO GTG.

*Jessica Oliver Gallegos, Elia Roldán Reyes.*

Citogenética y Mutagénesis UMIEZ- CII, Lab. 2 primer piso, FES Zaragoza, UNAM



# GENÉTICA REPRODUCTIVA PRENATAL Y PERINATAL

## GR-02C

### PEQUEÑOS CROMOSOMAS MARCADORES SUPERNUMERARIOS PRESENTES EN ANEUPLOIDÍAS IDENTIFICADAS POR AMNIOCENTESIS. PRESENTACIÓN DE TRES CASOS Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA.

*Adriana Carolina Caracheo Uría<sup>1</sup>, Alejandro Martínez Juárez<sup>2</sup>, Ricardo García Cavazos<sup>3</sup>, Ma. Guadalupe Arteaga Ontiveros<sup>4</sup>, Conrado Emilio Uría Gómez<sup>4</sup>.*

<sup>1</sup>Facultad de Química UAEMéx; <sup>2</sup> Médico Genetista Hospital Médica Sur; <sup>3</sup> Genética Clínica y Perinatal CDMX; <sup>4</sup>Laboratorio de Citogenética Clínica y Perinatal, Toluca Méx.

## GR-03C

### REPRODUCCIÓN ASISTIDA Y SÍNDROME DEL CROMOSOMA 18 EN ANILLO EN MO-SAICO.

*Jara Ettinger Ana Cecilia<sup>1</sup>, De la Torre García Oliver<sup>1</sup>, Garduño Zarazúa Luz María<sup>2</sup>, Molina Osorio Jacqueline<sup>2</sup>, Rosas Vargas Haydee<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Genética Médica; <sup>2</sup>Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, UMAE Dr. Silvestre Frenk Freund, CMN Siglo XXI, IMSS.

## GR-04C

### HETEROMORFISMOS EN LA REGIÓN HETEROCROMÁTICA DEL CROMOSOMA "Y" E IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN VARONES AZOOPERMICOS Y OLIGOSPERMICOS DEL HOSPITAL MATERNO PERINATAL MÓNICA PRETELINI SÁENZ DURANTE EL 2018.

*Lorena Caracheo Uría<sup>1</sup>, Juan Pablo Manzo Magaña<sup>2</sup>, Lucila Sánchez Rivero<sup>2</sup>, Ángel García Díaz<sup>2</sup>, Conrado Emilio Uría Gómez<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup> Facultad de Química UAEMéx; <sup>2</sup>Clínica de la Fertilidad, Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz", Toluca Méx; <sup>3</sup> Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Medicina UAEMéx.

## GR-05C

### DIAGNÓSTICO PRENATAL DE UN CASO DE CROMOSOMA 13 EN ANILLO.

*Merary Rachel Vázquez López, Graciela Arelló López Uriarte, Yolanda Edith Coronado Rivas, Gloria Beatriz García Castañeda, Carmen Quezada Espinoza, Laura Cecilia Moreno Muñoz, Laura Elia Martínez de Villareal.*

Depto. de Genética, Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", UANL.

## GR-06C

### ABORDAJE INTEGRAL DE LA PATOLOGÍA MALFORMATIVA EN EL PROGRAMA DE TAMIZAJE DEL ESTADO DE GUANAJUATO.

*Ma. de la Luz Bermúdez Rojas, María Cervantes Sodi, Daniel Díaz, Francisco Javier Magos, Efraín Navarro, Carlos Magaña Abarca, Fernando Nieto, Jorge Delgado Flores.*

Hospital de Especialidades Materno Infantil de León. Centro Estatal del Tamizaje Oportuno.

## ESTUDIOS GENÓMICOS Y ENFERMEDADES COMPLEJAS

### EG-07C

#### SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INFANTIL: REPORTE DE DOS CASOS CON SÍNDROME DE BLAU Y UNO CON POLISEROSITIS.

*Carlos Córdova-Fletes<sup>1</sup>, Martha M. Rangel-Sosa<sup>2</sup>, Lizeth A. Martínez Jacobo<sup>2</sup>, Luis Eduardo Becerra-Solano<sup>3</sup>, Carmen Araceli Arellano-Valdés<sup>4</sup> y José E. García-Ortiz<sup>5-6</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>Vicerrectoría de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, México; <sup>3</sup>Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, HGO <sup>4</sup>Luis Castelazo Ayala, Cd. México; <sup>4</sup>Departamento de Medicina Interna y Reumatología pediátrica, UMAE pediatría, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México; <sup>5</sup>División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social; <sup>6</sup>Dirección de Educación e Investigación en Salud, UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia, CMNO-IMSS. Guadalajara, Jalisco, México.

### EG-08C

#### HAPLOGENOTIPOS FUNCIONALES EN CD36 Y PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON LEG Y SUJETOS SANOS.

*Bertha Campos-Lopez<sup>1</sup>, José Francisco Muñoz-Valle<sup>1</sup>, Isela Parra-Rojas<sup>2</sup>, Luis Enrique Bernal-Hernández<sup>1</sup>, Luz Elena Ramos-Arellano<sup>2</sup>, Barbara Vizmanos-Lamotte<sup>3</sup>, Sergio Cerpa-Cruz<sup>4</sup>, Margarita Montoya-Buelna<sup>1</sup>, Edith Oregón-Romero<sup>1</sup>, Andrea Verónica Aviña-Díaz<sup>1</sup>, Jorge Hernández-Bello<sup>1</sup>, Ulises De la Cruz-Mosso<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>IICB, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara Jalisco; <sup>2</sup>LIOD, FCQB, Universidad Autónoma de Guerrero; <sup>3</sup>UDG-CA-454 Alimentación y Nutrición en el Proceso Salud-Enfermedad, CUCS, Universidad de Guadalajara; <sup>4</sup>Servicio de Reumatología, O.P.D. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

### EG-09C

#### CARACTERIZACIÓN DE VARIANTES DE LA REGIÓN CLUSTER DE MUTACIONES DEL GEN APC CON BASE EN EL PROYECTO ENSEMBL.

*Helen Haydee Fernanda Ramírez Plascencia<sup>1</sup>, Melva Gutiérrez Angulo<sup>1-2</sup>, María de la Luz Ayala Madrigal<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera" y Doctorado en Genética Humana, CUCS; <sup>2</sup>CUALTOS, Universidad de Guadalajara.

### EG-10C

#### FIRMA GENÓMICA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO ASOCIADAS A LA RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE.

*Mónica Cantú-Martínez, Sandra Santuario-Facio, Gerardo Magallanes-Garza, Emmanuel Martínez-Ledesma, Víctor Treviño-Alvarado, Augusto Rojas-Martínez, Servando Cardona-Huerta, Rocío Ortiz.* Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey.

### EG-11C

#### ESTUDIO DE ASOCIACIÓN A NIVEL DE GEN EN PACIENTES PSIQUIÁTRICOS CON INTENTO DE SUICIDIO.

*Thelma Beatriz González Castro<sup>1</sup>, José Jaime Martínez Magaña<sup>1-2</sup>, Alma Delia Genis Mendoza<sup>2</sup>, Carlos Alfonso Tovilla Zárate<sup>1</sup>, Isela Esther Juárez Rojop<sup>1</sup>, Rubicel Díaz Martínez<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; <sup>2</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica.

## EG-12C

### ANÁLISIS DE SECUENCIA DE CINCO EXONES DEL GEN SLC6A4 EN MUJERES MEXICANAS CON ANOREXIA Y BULIMIA NERVOSA.

*Sandra Hernández Muñoz<sup>1,2</sup>, Beatriz Camarena Medellín<sup>1</sup>, Alejandro Azaola Espinosa<sup>3</sup>, Mónica Flores Ramos<sup>4</sup>, Alejandro Aguilar García<sup>1</sup>, Laura González Macías<sup>5</sup>, David Luna Domínguez<sup>5</sup>, Griselda Flores Flores<sup>6</sup>, Alejandro Caballero Romo<sup>5</sup>.*

<sup>1</sup>Depto Farmacogenética Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM); <sup>2</sup>Estudiante de Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-Xochimilco; <sup>3</sup>Depto. Sistemas Biológicos, UAM-X; <sup>4</sup>Dirección de Enseñanza, INPRFM; <sup>5</sup>Clínica de Trastornos de la Conducta Alimentaria, INPRFM; <sup>6</sup>Hospital y Atención Psiquiátrica Continua, INPRFM. Ciudad de México CDMX, México.

## EG-13C

### ANÁLISIS DEL EXOMA COMPLETO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS.

*Delta M.<sup>1,2</sup>, Torres-González<sup>3</sup>, Gaytán-Cervantes F<sup>3</sup>, Cisneros B<sup>1</sup>, Araujo MA.<sup>4</sup>, Huicochea Montiel JC<sup>4</sup>, Cárdenas A<sup>4</sup>, Lazo C<sup>5</sup>, Ramírez I<sup>5</sup>, Feria-Kaiser C<sup>6</sup>, Peregrino L<sup>7</sup>, Yáñez L<sup>8</sup>, Flores V<sup>9</sup>, Rosas-Vargas H<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Dpto de Genética y Biología Molecular, CINVESTAV Zacatenco IPN; <sup>2</sup>UIMGH UMAE Hospital de Pediatría; <sup>3</sup>Laboratorio de Secuenciación, Centro de Instrumentos; <sup>4</sup>Servicio de Genética Clínica; <sup>5</sup>Servicio de Cardiología; <sup>6</sup>Servicio de Lactantes; <sup>7</sup>UCIN, UMAE Hospital de Pediatría; <sup>8</sup>Servicio de Cardiopatías Congénitas UMAE Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI; <sup>9</sup>LANGEBIO CINVESTAV Irapuato.

## EG-14C

### PARTICIPACIÓN DE LAS VARIANTES GENÉTICAS PPARG, FTO Y HNF4A SOBRE LOS CAMBIOS METABÓLICOS DESPUÉS DE UNA INTERVENCIÓN CON UN SUPLEMENTO ALIMENTICIO EN NIÑOS MAYAS CON MALA NUTRICIÓN.

*Barbara Itzel Peña-Espinoza<sup>1</sup>, Chrisenedina Shérin May-Kim<sup>1</sup>, María de los Ángeles Granados Silvestre<sup>2</sup>, María Guadalupe Ortiz-López<sup>3</sup>, Marta Menjivar<sup>1,2</sup>.*

<sup>1</sup> Laboratorio de Genómica de la Diabetes, Campus Yucatán UNAM, Yucatán, México; <sup>2</sup> Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, UNAM, CdMx, México; <sup>3</sup> Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México, CdMx, México.

## EG-15C

### ESTUDIO GENÓMICO Y CLÍNICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER CON CARIOTIPO 45,X.

*Julián Avilés López<sup>1,2</sup>, Rehotbevely Barrientos<sup>1</sup>, Bertha Molina<sup>1</sup>, Silvia Sánchez<sup>1</sup>, Camilo Villarroel<sup>3</sup>, Betsabé León<sup>4</sup>, Ana Paula González<sup>4</sup>, Lorena Orozco<sup>5</sup>, Alessandra Carnevale<sup>5</sup>, Nelly Altamirano<sup>4</sup>, Sara Frías<sup>1,6</sup>, Leda Torres<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Laboratorio de Citogenética, INP; <sup>2</sup>Biología, UAM-X; <sup>3</sup>Depto. Genética, INP; <sup>4</sup>Servicio Endocrinología, INP; <sup>5</sup>INMEGEN, <sup>6</sup>IIBM, UNAM.

## EG-16C

### MODELO DE AJUSTE PARA DISTRIBUCIÓN DE RIESGO POLIGÉNICO DE DIABETES T2 CON DATOS DE POBLACIONES NO RELACIONADAS.

*Luis Cruz Jaramillo, Roberto Galindo Ramírez, Lorenza Haddad Talancón.*

Código 46®.

# GENÉTICA DE POBLACIONES Y EPIDEMIOLOGÍA

## GP-04C

### FRECUENCIA DE CINCO VARIANTES DEL GEN SPTA1 EN MEXICANOS CON SOSPECHA DE MEMBRANOPATÍA.

*Isis Mariela Herrera Tirado, Francisco Javier Perea Díaz, Bertha Ibarra Cortes.*

Laboratorio de Genética 2; CIBO-IMSS, Doctorado en Genética Humana, CUCS-U de G.

## GP-07C

### ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN DE LA BETA DEFENSINA 1 (DEFB1) EN PACIENTES CON NEFROPATÍA DIABÉTICA.

*Luis Fernando Mendoza-Vázquez<sup>1</sup>, Samantha Isabel Verdugo-Quiñonez<sup>2</sup>, Luis Antonio Ochoa-Ramírez<sup>3</sup>, Jorge Guillermo Sánchez-Zazueta<sup>4</sup>, Vicente Olimón-Andalón<sup>4</sup>, Jesús Salvador Velarde-Félix<sup>1-3-4</sup>.*

<sup>1</sup>Licenciatura en Biomedicina, Facultad de Biología, Universidad Autónoma de Sinaloa (UAS);

<sup>2</sup>Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara (UDG); <sup>3</sup>Hospital General de Culiacán, Servicios de Salud Sinaloa; <sup>4</sup>Cuerpo académico "Inmunogenética y Evolución" UAS-CA-265, Facultad de Biología, UAS.

## GP-08C

### FRECUENCIA DEL POLIMORFISMO rs2273533 (F31I) del gen AURKA EN POBLACIÓN MESTIZA MEXICANA.

*Milton Daniel Naranjo Mendoza<sup>1</sup>, María de la Luz Ayala Madrigal<sup>2</sup>, Melva Gutiérrez Angulo<sup>3</sup>, Jorge Peregrina Sandoval<sup>1</sup>, José Miguel Moreno Ortiz<sup>2</sup>, Anahí Gonzáles Mercado<sup>2</sup>, Ruth Ramírez Ramírez<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunología, CUCBA. Universidad De Guadalajara; <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", CUCS. Universidad de Guadalajara; <sup>3</sup>Departamento de Clínicas CUAltos, Universidad de Guadalajara.

## GP-09C

### POLIMORFISMOS EN EL GEN DE INTERLEUCINA 6 ASOCIADOS CON RIESGO DE FRACTURA DE RADIO DISTAL EN MUJERES MEXICANAS.

*Valeria Ponce de León Suárez<sup>1</sup>, Leonora Casas-Avila<sup>1</sup>, Blanca A. Barredo Prieto<sup>1</sup>, Alin S. Pérez Ríos<sup>2</sup>, Efraín Farías Cisneros<sup>3</sup> y Margarita Valdés Flores<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, México; <sup>2</sup> Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; <sup>3</sup> Cirugía de Mano, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, México.

## GP-10C

### ESTIMACIÓN DE TASAS DE MUTACIÓN Y PARAMETROS FORENSES DE LOS X-STRS DEL SISTEMA ARGUS X-12 QS A PARTIR DE CASOS DE PATERNIDAD DEL OCCIDENTE DE MÉXICO.

*Eduardo Rojas-Prado, Irán Cortés-Trujillo, Gabriela Martínez-Cortés, Héctor Rangel-Villalobos.*

Instituto de Investigación en Genética Molecular, Departamento de Ciencias Médicas y de la Vida Universidad de Guadalajara (CUCI-UdeG), Ocotlán, Jalisco, México.

## GP-11C

### EVALUACIÓN DEL POLIMORFISMO RS1862513 (-420 C/G) EN EL GEN RETN COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LA POBLACIÓN MEXICANA: RESULTADOS PRELIMINARES.

*Rubio-Chávez Lidia Ariadna<sup>1</sup>, Rosales-Gómez Roberto Carlos<sup>1</sup>, Rubio-Chávez David<sup>1</sup>, Garcia-Cobian Teresa Arcelia<sup>1</sup>, Sánchez-Corona José<sup>1</sup>, Gutiérrez-Rubio Susan Andrea<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.

## GP-12C

### CARACTERIZACIÓN DE LOS PERFILES DE EXPRESIÓN DE LOS GENES SKP1A, PSMC4 Y HSPA8 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON.

León<sup>1</sup>, Edna Méndez Hernández<sup>1</sup>, Gerardo Quiñones Canales<sup>2</sup>, Oscar Arias Carrión<sup>3</sup>, José Manuel Salas Pacheco<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Científica, UJED-Durango; <sup>2</sup>Hospital General Santiago Ramón y Cajal-ISSSTE, Durango; <sup>3</sup>Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México.

## GP-13C

### POLIMORFISMOS EN LOS GENES TLR3, TLR7 Y TLR8 EN UN BROTE DE FIEBRE CHIKUNGUNYA EN LA REGIÓN SOCONUSCO DEL ESTADO DE CHIAPAS. XERODERMA PIGMENTOSO/SÍNDROME COCKAYNE.

Karina del Carmen Trujillo Murillo<sup>1</sup>, Ángel Lugo Trampe<sup>1</sup>, Sandra Caballero Sosa<sup>2</sup>, Lidia Patricia Orea Caballero<sup>1</sup>, Jessica Azucena Martínez Gómez<sup>1</sup>, Esaú Amílcar Reyes De León<sup>1</sup>, Consuelo Chang Rueda<sup>3</sup>, Marisol Espinoza Ruiz<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina Humana, Campus IV, UNACH; <sup>2</sup>Clínica Hospital Dr. Roberto Nettel Flores, ISSSTE, Tapachula, Chiapas; <sup>3</sup>Facultad de Ciencias Químicas, Campus IV, UNACH.

## GP-14C

### FRECUENCIA DEL SNV rs11212617 DEL GEN ATM EN PACIENTES CON ATAXIA ESPINOCEREBELOSIA TIPO 2 DEL NOROCCIDENTE DE MÉXICO. GLOBAL DEL DESARROLLO Y MALFORMACIONES MAYORES: PRIMER CASO REPORTADO EN MÉXICO.

Claudia B. Montaña-Montejano<sup>1</sup>, Sergio A. Ramirez-García<sup>2</sup>, José Sánchez-Corona<sup>1-3</sup>, Ma. Cristina Morán-Moguel<sup>1</sup>, Luis Figueroa-Villanueva<sup>1-4</sup>, Ingrid Dávalos-Rodríguez<sup>1-4</sup>, Nory Dávalos-Rodríguez<sup>1-7</sup>, Gema Castañeda-Cisneros<sup>6</sup>, Diana García-Cruz<sup>1-7</sup>.

<sup>1</sup>Programa de Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup>Universidad de la Sierra Sur; <sup>3</sup>División de Medicina Molecular; <sup>4</sup>Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO, IMSS; <sup>5</sup>Servicio de Neurocirugía, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco; <sup>6</sup>Instituto de Genética Humana, "Enrique Corona Rivera", CUCS, Universidad de Guadalajara.

## GP-15C

### FRECUENCIA DE LAS VARIANTES rs1051338 Y rs116928232 DEL GEN LIPA EN INDIVIDUOS DEL NOROCCIDENTE DE MÉXICO. DE UN CASO DE NOVO.

Angélica Alejandra Hernández Orozco<sup>1</sup>, Sandra del Carmen Mendoza Ruvalcaba<sup>1</sup>, José Elías García Ortiz<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisosomales, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO - IMSS).

## GP-16C

### POLIMORFISMO DE LA Q192R EN EL GEN PON1 PROLIFERA ENFERMEDADES CARDIACAS (REVISIÓN SISTEMÁTICA).

Rosa Isela Martínez Briones, Candelario Rodríguez Pérez, Yazmín Díaz Hernández, Gabriela Solano de la Cruz, Víctor Manuel Arias López.

División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco; carretera Nacajuca-Jalpa de Méndez, Ranchería Rivera Alta, C.P.86200, Jalpa de Méndez Tabasco, México.

## GP-17C

FRECUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS RS3213216, RS9282564, RS1045642 Y RS1128503 DEL GEN ABCB1 EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA A GUDA DE CHIAPAS. NERACIÓN EN LA ADULTEZ (SENDA). REPORTE DE CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

*Sergio Domínguez Arrevillaga<sup>1,2</sup>, Ma Guadalupe Trujillo Vizuet<sup>1,2</sup>, Roberto Alejandro Sánchez González<sup>1</sup>, Vivian Yanesi Rodas Morales<sup>2</sup>, Karla Paola Rodríguez Palomeque<sup>2</sup>, Flor Estela Dávalos Hernández<sup>3</sup>, Jesús Sepúlveda Delgado<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Hospital Regional de Alta Especialidad "Ciudad Salud" Tapachula, Chiapas; <sup>2</sup> Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Chiapas, Campus IV, Tapachula, Chiapas; <sup>3</sup>Hospital General "Dr. Manuel Velasco Suárez" Tapachula, Chiapas.

## GP-18C

ESTADOS HIPERCOAGULABLES Y POLIMORFISMOS EN EL GEN DE LA COLÁGENA I Y II, ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE LEGG-CALVÉ-PERTHES.

*José Guillermo Buendía Pazaran, Elba Reyes Maldonado, Leonora Casas Ávila, Cesar Zavala Hernández, Armando Rodríguez Olivares, Margarita Valdés Flores, Edgar Hernández Zamora.*

Departamento de Genética. Instituto Nacional de Rehabilitación LGII calzada México Xochimilco 289, Coapa, Arenal, Tepepan 14389 CDMX. Departamento de morfología. Instituto Politécnico Nacional.

## GP-19C

DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIANTES CYP3A4\*1B y CYP3A5\*3 EN DOS POBLACIONES INDÍGENAS MEXICANAS: ESTUDIO COMPARATIVO. PEDÍATRÍA DEL CMNO.

*Pérez-Coria Mariana<sup>1</sup>, Sánchez-Corona José<sup>1</sup>, García-Arias Víctor Eduardo<sup>1</sup>, Estrada-Varela Carlos Alberto<sup>1</sup>, Leal-Cortés Caridad Aurea<sup>2</sup>, Portilla De Buen Eliseo<sup>2</sup>, Flores Martínez Silvia Esperanza<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>División de Medicina Molecular; <sup>2</sup>División de Investigación Quirúrgica, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco.

# FARMACOGENÉTICA Y TRATAMIENTO

## FT-01C

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL GEN DEL RECEPTOR A SEROTONINA Y LA RESPUESTA A FLUOXETINA EN PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR.

*Beatriz Camarena, Deni Álvarez-Icaza, Sandra Hernández, Alejandro Aguilar, Lucía Münch, Consuelo Martínez, Claudia Becerra-Palars.*

<sup>1</sup>Departamento de Farmacogenética; <sup>2</sup>Dirección de Servicios Clínicos; <sup>3</sup>Procuraduría de Atención a Víctimas de Delitos; <sup>4</sup>Clinica de Trastornos del Afecto; <sup>5</sup>Clinica de Genética Psiquiátrica. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

## FT-05C

ASOCIACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A TAMOXIFENO Y SUS METABOLITOS CON EL PERFIL FARMACOGENÉTICO DE CYP2D6 Y LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES YUCATECAS CON CÁNCER DE MAMA HORMONO-DEPENDIENTE. TIPO 11 (COXPD11). REPORTE DE CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

*Rodrigo Rubi Castellanos<sup>1</sup>, Jorge Aarón Rangel Méndez<sup>2</sup>, Rosa E. Moo Puc<sup>2</sup>.*

<sup>1</sup>Laboratorio de Genética, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", UADY; <sup>2</sup>Unidad de Investigación Médica de Yucatán, UMAE, IMSS.

## FT-02C

### INFLUENCIA DE CHAT Y NR1I2 EN LA RESPUESTA A DONEPEZILO Y GALANTAMINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Marisol López López<sup>1</sup>, Blanca Estela Pérez Aldana<sup>2-3</sup>, Tirso Zúñiga Santamaría<sup>3</sup>, Ingrid Fricke Galindo<sup>1</sup>, Catherine Boll Woerhrlen<sup>4</sup>, Zoila Trujillo de los Santos<sup>5</sup>, Margarita González González<sup>6</sup>, Alberto Ortega Vázquez<sup>1</sup>; Petra Yescas Gómez<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-X; <sup>2</sup>Maestría en Ciencias Farmacéuticas, UAM-X; <sup>3</sup>Departamento de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNNMVS); <sup>4</sup>Investigación Clínica, INNNMVS; <sup>5</sup>Servicio de Geriátrica, INNNMVS; <sup>6</sup>Unidad de Cognición y Conducta, INNNMVS.

## FT-03C

### DETECCIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS ASOCIADOS CON LA RESPUESTA A MEDICAMENTOS EN POBLACIONES MEXICANAS.

Akram Méndez, Roberto Galindo, Lorenza Haddad.

Código 46@.

## FT-04C

### IMPACTO DE LAS VARIANTES EN CYP1A2 Y CYP2D6 EN EL METABOLISMO DE CLOZAPINA EN PACIENTES CON TRASTORNOS PSICÓTICOS. AMPLIANDO EL ESPECTRO FENOTÍPICO DEL SÍNDROME DE SMITH KINGSMORE: REPORTE DE UN CASO.

Yerye Gibrán Mayén Lobo<sup>1-4-5</sup>, David J. Dávila Ortiz de Montellano<sup>1</sup>, Luis Antonio Tristán López<sup>2</sup>, Carlos L. Aviña Cervantes<sup>3</sup>, Blanca Alejandra Motilla Frías<sup>1</sup>, Alberto Ortega Vázquez<sup>4</sup>, Luis Camilo Ríos Castañeda<sup>2</sup>, Marisol López López<sup>4</sup>, Nancy Monroy Jaramillo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamentos de <sup>1</sup>Neurogenética; <sup>2</sup>Neuroquímica; <sup>3</sup>Neuropsiquiatría del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNNMVS); <sup>4</sup>Dpto. de Sistemas Biológicos; <sup>5</sup>Maestría en Ciencias Farmacéuticas de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

# TOXICOLOGÍA GENÉTICA

## TG-01C

### INESTABILIDAD GENÓMICA Y DAÑO AL DNA EN USUARIOS DE MARIHUANA DE LA CIUDAD DE MÉXICO.

Adriana A. Gudiño Gómez<sup>1</sup>, Eunice Fabian-Morales<sup>1</sup>, Karla M. Torres Arciga<sup>1</sup>, M. Armando Escobar Arrazola<sup>1</sup>, Laura Tolentino García<sup>1</sup>, Marco A. Andonegui Elguera<sup>1</sup>, Diego A. Oliva Rico<sup>1</sup>, Dylan Castillejo Mijangos<sup>1</sup>, Rodrigo E. Cáceres Gutiérrez<sup>1</sup>, Yair E. Alfaro Mora<sup>1</sup>, Julieta Domínguez Ortiz<sup>1</sup>, Clementina Castro Hernández<sup>1</sup>, Bruno Díaz Negrete<sup>2</sup>, Carmen Fernández Cáceres<sup>2</sup>, Luis A. Herrera Montalvo<sup>1-3</sup>, Nancy Reynoso Noverón<sup>1-4</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología (INCan)-Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). <sup>2</sup>Dirección General de Centros de Integración Juvenil, A.C. Ciudad de México, México; <sup>3</sup>Dirección General del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN); <sup>4</sup>Dirección de Investigación, INCan. Ciudad de México, México.

## TG-02C

### EL POLIMORFISMO BSMI (RS1544410) DEL GEN VDR Y SU ASOCIACIÓN CON LOS NIVELES DE PLOMO EN SANGRE EN MUJERES EMBARAZADAS.

*Osmel La Llave León<sup>1</sup>, José Salas Pacheco<sup>1</sup>, Francisco X. Castellanos Juárez<sup>1</sup>, Ada Sandoval Carrillo, Edna Méndez Hernández<sup>1</sup>, Eloísa Esquivel Rodríguez<sup>2</sup>, Gonzalo García Vargas<sup>3</sup> y Jaime Duarte Sustaita<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Científica de la UJED; <sup>2</sup>Facultad de Enfermería y Obstetricia de la UJED; <sup>3</sup>Facultad de Ciencias de la Salud de la UJED.

## TG-03C

### DISFUNCIÓN METABÓLICA, ALTERACIONES TIROIDEAS Y DAÑO GENOTÓXICO EN MUJERES CON EXPOSICIÓN CRÓNICA A NITRATOS EN EL AGUA POTABLE.

*Rebeca Pérez-Morales<sup>1</sup>, Diana D. Gandarilla-Esparza<sup>1</sup>, Hortensia Moreno Macías<sup>2</sup>, Alberto González-Zamora<sup>3</sup>, Efraín Ríos-Sánchez<sup>1</sup>, Edgar H. Olivas Calderón<sup>1</sup>, Esperanza Y. Calleros-Rincón<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas, UJED; <sup>2</sup>División CSH UAM-Iztapalapa; <sup>3</sup>Facultad de Ciencias Biológicas, UJED; <sup>4</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. UJED.

# ENFERMEDADES METABÓLICAS

## EM-04C

### DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE SÍNDROME SLY (MPS-VII) EN UN CENTRO DE REFERENCIA MEXICANO.

*Sandra del Carmen Mendoza-Ruvalcaba, Jesus Alejandro Juarez 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.

## EM-05C

### MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV-B: REPORTE DE UN CASO.

*María Magdalena Tinajero-Esquivel<sup>1</sup>, José Pedro Martínez-Asención<sup>2</sup>, José Luis García-Navarro<sup>2</sup>, Carlos Leonel Rodríguez-Palacios<sup>3</sup>, Carlos Francisco Morales Flores<sup>2</sup>.*

UMA Hospital de Traumatología y Ortopedia del Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho" Puebla; <sup>1</sup>Médico Genetista; <sup>2</sup>Médico Ortopedista; <sup>3</sup>Médico Radiólogo.

## EM-06C

### ENFERMEDAD DE FABRY. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL O COEXISTENCIA CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE? UNA NUEVA MUTACIÓN IDENTIFICADA.

*Alejandra Camacho Molina<sup>1</sup>, Nancy Monroy Jaramillo<sup>1</sup>, Yerye Gibrán Mayén Lobo<sup>1</sup>, Katuska Cáscar-Cruz<sup>2</sup>, Marisol Molina Medina<sup>1</sup>, José de Jesús Flores Rivera<sup>3</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Genética; <sup>2</sup> Departamento de Neuroimagen; <sup>3</sup> Subdirección de Neurología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS.



## EM-07C

### IDENTIFICACIÓN DE 4 PACIENTES CON SÍNDROME DE MORQUIO EN UNA POBLACION ENDOGÁMICA DEL ESTADO DE OAXACA.

*Elvira Silvet Chiñas López, Esther Patricia Fenton Navarro, Karla García Helmes.*

Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" SSO, Centro de Rehabilitación Infantil, Teletón Oaxaca.

## EM-08C

### REPORTE DE UNA NUEVA VARIANTE DEL GEN GALNS, EN PACIENTE CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IVA CON FENOTIPO INTERMEDIO.

*Adrián Saddam López Chávez, Araceli Valencia Hernández, Miriam Margot Rivera Ángles, Norma Gómez Sandoval citogenética, Rubicel Díaz Martínez .*

Adscrito al servicio de genética, Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

## EM-09C

### FRECUENCIA DE DELECCIONES EN EL GEN IDURONATO-2-SULFATASA EN PACIENTES CON SÍNDROME HUNTER.

*Ramírez Hernández María Angélica<sup>1,2</sup>, Figuera Luis Eduardo<sup>1,2</sup>, Rizo de la Torre Lourdes del Carmen<sup>3</sup>, García Ortiz José Elías<sup>1</sup>, Mendoza Ruvalcaba Sandra del Carmen<sup>1</sup>, Briseño Zuno Christian Jovany<sup>1,2</sup>, Gallegos Arreola Martha Patricia<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jal; <sup>2</sup>Doctorado en Genética Humana, IGH, CUCS, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jal; <sup>3</sup>División de Medicina molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jal.

## EM-10C

### MANEJO DE LA VIA AEREA Y COMPLICACIONES ANESTESICAS EN NIÑOS CON MUCOPOLISACARIDOSIS EN UN HOSPITAL DEL NORESTE DE MÉXICO.

*Sánchez-Sánchez Luz María, Morgado-Pérez Jesús, Gutiérrez-Mendoza Gustavo Edén, Castro- Coronado Melissa. Reta-Guerrero Sarahí.*

Hospital de Especialidades UMAE 25. Departamento de Anestesiología y Pediatría.

## EM-11C

### NUEVA VARIANTE PATOGENICA DE NIEMANN PICK TIPO C1. REPORTE DE CASO.

*Vianey Ordoñez Labastida<sup>1</sup>, Alan Cárdenas Conejo<sup>1</sup>, Juan Carlos Huicochea Montiel<sup>1</sup>, María Antonieta Araujo Solís<sup>1</sup>.*

<sup>1</sup>Departamento de Genética UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## EM-12C

### HIPERMETIONINEMIA POR DEFICIENCIA DE MAT1A: REPORTE DE CASO .

*Alexandra V. Zea-Rey, Ariadna Martínez-Avelino, Consuelo Cantú-Reyna, René Gómez-Gutiérrez. Genomi-k. María Antonieta Araujo Solís<sup>1</sup>.*

## EM-13C

### RESPUESTA POSTPRANDIAL DE TRIGLICÉRIDOS EN FAMILIAS MEXICANAS.

*Eira Eliana Huerta Ávila*<sup>1,2</sup>, *Angélica Martínez-Hernández*<sup>1</sup>, *Francisco Martín Barajas Olmos*<sup>1</sup>, *Fabiola Escalante Araiza*<sup>1,3</sup>, *Humberto García-Ortiz*<sup>1</sup>, *Cecilia Contreras-Cubas*<sup>1</sup>, *Raúl Bastarrachea*<sup>4</sup>, *Grupo GEMM, Lorena Orozco*<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas, Instituto Nacional de Medicina Genómica; <sup>2</sup>Posgrado en Ciencias Biomédicas, UNAM; <sup>3</sup>Posgrado en Nutrición Clínica, Universidad Anáhuac Norte; <sup>4</sup>Departamento de Genética, Instituto de Investigación de Biomedicina de Texas, San Antonio, EUA.

# EDUCACIÓN ARTE

## EA-01C

### DISEÑO DE AULA VIRTUAL PARA EL ENSEÑANZA DEL MÓDULO DE GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR.

*Coral Leyva Hernández, Claudia Fabiola Méndez Catalá, Melisa Rito Domingo, Bertha Irene Fuerte Flores, Namibia Guadalupe Mendiola Vidal, Cruz Carlos Castillo Camacho, José Glustein Pozo Molina.*

Genética y biología molecular. Facultad de Estudios Superiores Iztacala. UNAM.

## EA-02C

### SESIÓN FOTOGRÁFICA GENÉTICA APLICADA COMO HERRAMIENTA PARA IDENTIFICAR ALTERACIONES MORFOLÓGICAS EN CONSULTA DE PACIENTE PEDIÁTRICO.

*Jairo Walter Jimenez Rosales*<sup>1</sup>, *Abraham Ramírez Saavedra*<sup>1</sup>, *Estrella Del Carmen Gutiérrez Fernández*<sup>1</sup>, *María Georgina Arteaga Alcaraz*<sup>2</sup>, *D.C. Martha Elba González Mejía*<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; <sup>2</sup>Coordinadora Auxiliar Médica de Investigación en Salud, JSPM, Delegación estatal del IMSS en Hidalgo.

## EA-03C

### ESCULTURAS DE DISMORFOLÓGICOS. MUCOPOLISACARIDOSIS EN UN HOSPITAL DEL NORESTE DE MÉXICO.

*Elizabeth Ramos Raudry .*

Odry Neurogenética y Genética clínica/Hospital del niño de Durango.

## EA-04C

### EL FENOTIPO, UNA EVIDENCIA CLÍNICA EN EL ARTE.

*Mario René Romero González, Ciudad de México. María Antonieta Araujo Solís*<sup>1</sup>.

# Talleres Desayuno

**VIERNES 15 DE NOVIEMBRE**

*Hotel Marriott*

## Taller: Proyecto de Varioma Humano

Coordina: Luz Berenice López

*Salón Chiapas 3 (Se requiere computadora o tablet)*

- 7:00-7:15** El Nodo Mexicano del Varioma Humano: ¿Cómo estudiar, interpretar, resguardar y compartir variantes genéticas?  
*Luz Berenice López*
- 7:15-7:30** ¿Cómo y porqué enviar variantes a bases de datos nacionales e internacionales?  
Mutalyzer, European Journal of Human Genetics, Human Mutation, HGVS.  
*Julia López*
- 7:30-7:45** Iniciativas internacionales del Proyecto del Varioma Humano  
BRCA challenge (Exchange) Global Familial Heart Challenge, Global Globin 2020.  
*Alejandra Vázquez*
- 7:45-8:00** Sondeo en línea sobre el Proyecto del Varioma Humano y el Nodo Mexicano (usando la herramienta direct poll).  
*Todo el grupo participa, profesoras moderan y apoyan.*
- 8:00-8:15** Práctica de llenado y envío de variantes genéticas de acuerdo a los lineamientos de HVP.  
*Julia López y Melva Gutiérrez*
- 8:15-8:45** Quiz (competencia-evaluación en línea) de lo aprendido en el taller (usando herramienta Kahoot).  
*Todo el grupo participa, profesoras moderan y apoyan.*
- 8:45-9:00** Consideraciones finales y conclusiones.

## Taller: Neuroética

Coordina: Ma. Lourdes González

Salón Montebello del Hotel Marriott

7:00–9:00

### Temas:

- Generalidades, historia y alcances de la Neuroética.

*Ma. Lourdes González*

- Aspectos éticos a considerar en la investigación en neurociencias.

*Adriana Ochoa*

- Implicaciones clínicas y sociales de las tecnologías emergentes en neurociencia.

*Ma Lourdes González*

## Taller: Abordaje perinatal de las malformaciones del sistema nervioso central (SNC)

Coordina: Ricardo García Cavazos

Salón Chiapas 1 y 2 del Hotel Marriott

7:00–9:00

### Temas:

- Detección e integración del papel del genetista en las patologías del desarrollo del SNC.

*Ricardo García Cavazos*

- Diagnóstico prenatal de las malformaciones del SNC.

*Mario Guzmán Huerta*

- Atención y seguimiento del recién nacido con malformaciones del SNC.

*Saúl J. Garza Morales*

# PROFESORES

## **Mónica Aguinaga Ríos**

Jefe del Departamento de Genética  
*Instituto Nacional de Perinatología, CDMX*

## **Lisette Arnaud López**

Médico Adscrito al Departamento de Genética  
*CIBO IMSS, Guadalajara Jalisco*

## **Eliganty Bahena**

Médico Genetista  
*Pachuca Hidalgo*

## **Peter Bauer**

Chief Scientific Officer  
*Centogene AG, Rostock*

## **César Utiel Becerra**

Director Médico  
*CRIT Tuxtla Gutiérrez Chiapas*

## **Oscar Benavides**

Neuropediatra, Maestro en Ciencias,  
Director Médico  
*CRIT*

## **Susana Carolina Brañas**

Coordinadora del servicio de terapia física  
*CRIT Chiapas*

## **Luis Daniel Campos Acevedo**

Médico Genetista  
*Universidad Autónoma de Nuevo León*

## **Alejandra Camacho**

Médico Genetista  
*Coordinadora Laboratorios de Genómica, ISSSTE*

## **Dulce María Castro Cóyotl**

Médico Genetista  
*CRIT Teletón, Puebla*

## **David Eduardo Cervantes Barragán**

Médico Genetista  
*Hospital PEMEX*

## **Alicia Cervantes Peredo**

QFB, Maestra en Ciencias. Investigador UNAM  
*Servicio Genética Hospital General de México*

## **Noe Cruz Herrera**

Presidente del Colegio Rehabilitación Chiapas.  
*H. de especialidades pediátricas y H. Regional  
Gómez Maza*

## **Ivón Cusco Marti**

Doctora en Biología Molecular,  
*Hospital Vall d'Hebron en el Área de Genética  
Clínica y Molecular, España*

## **David José Dávila Ortiz de Montellano**

Médico Genetista  
*Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS*

## **Sergio Domínguez Arrevillaga**

Dr en C. Investigador Hospital de Alta  
Especialidad Ciudad Salud y Facultad de Ciencias  
Químicas de la UNACH

## **Anniina Färkkilä**

MD PhD Universidad de Helsinki  
*Finlandia.*

## **Moises Fiesco Roa**

Médico Genetista  
*Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional  
de Pediatría*

## **Leticia Flores Gallegos**

Médico Genetista Certificado por Fetal  
Medicine Foundation  
*Hospital Ángeles Puebla*

## **Luis Leonardo Flores Lagunes**

*Instituto Nacional de Medicina Genómica*

## **Sara Frías Vázquez**

Dra. en Ciencias. Jefe Laboratorio de Citogenética  
*Instituto Nacional de Pediatría*

## **Ricardo García Cavazos**

Director de Educación Médica  
*Hospital General de México, CDMX*

## **José Elías García Ortíz**

Médico Genetista e Investigador  
*Departamento de Genética, CIBO, IMSS, Guadalajara Jalisco*

## **Luz María Garduño Zarazua**

QFB. Especialidad en Citogenética  
*Coordinación Laboratorio Citogenómica, CMN SXXI,  
IMSS, CDMX*

## **Saúl Jesús Garza Morales**

Jefe Departamento de Neurociencias  
*INPer, CDMX*

**Samuel Gómez Carmona**

Médico Genetista e Interconsultante y Jefe de Enseñanza  
*CRIT Chiapas*

**María de Lourdes González del Rincón**

Médico Genetista y Bioeticista  
*Centro Interdisciplinario de Bioética, Universidad Panamericana*

**Myriam Gorospe**

Laboratory of Genetics and Genomics  
*Biomedical Research Center, National Institute on Aging, NIH, EUA*

**Melva Gutiérrez Angulo**

*Universidad de Guadalajara*

**Mario Guzmán Huerta**

Médico gineco-obstetra con especialidad en Medicina Materno fetal  
*Instituto Nacional de Perinatología, CDMX*

**Vincent Harley**

Center for Endocrinology and Metabolism  
*Hudson Institute of Medical Research, VIC, Australia*

**Henry H. Q. Heng**

Center for Molecular Medicine and Genetics; Pathology Department  
*Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, USA,*

**José Alberto Hernández Castañeda**

Especialista en Rehabilitación.  
*Médico Acompañante. CRIT Chiapas.*

**Glenda Fabiola Hernández Juárez**

Paidopsiquiatría, Maestra en Psicoterapia Gestáltica  
*DIF Estatal, Chiapas.*

**Rafael Hernández Víquez**

Servicio de Genética  
*Hospital General de México*

**Ekaterina Kazakova**

*Médico Genetista*

**Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano**

Neurología, Maestra en trastornos del movimiento  
*CRIT Chiapas. SSA Ciudad Salud, Tapachula Chiapas.*

**Esther Lieberman Hernández**

Médico genetista. Departamento de Genética  
*Instituto Nacional de Pediatría, CDMX*

**Julia Angélica López**

*Leiden University Medical Center-LOVD team*

**Luz Berenice López Hernández**

Nodo Mexicano del Varioma Humano  
*Universidad Autónoma de Guadalajara*

**Angel Lugo Trampe**

*Facultad de Ciencias Químicas UNACH*

**Edoardo Malfatti**

UFR des sciences de la santé Simone Veil  
*Université de Versailles-Saint Quentin, France*

**Francesco Marchetti**

Doctor en Ciencias  
*Servicios de Salud Ottawa, Canadá*

**Charles Marques**

Departamento de Neurociencias  
*Universidad de Sao Paulo, Brazil*

**Dora Gilda Mayén Molina**

*Médico Genetista, Dra. en Ciencias de la Salud y Bioeticista  
Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas*

**Paola Medina Luna**

Médico Genetista  
*Durango, Dgo*

**Jorge Meléndez Sajgla**

Biología Molecular  
*INMEGEN*

**Maria Elena Meza**

Neurologa con Especialidad en Enfermedades Neuromusculares  
*Christus Muguerza, Monterrey, NL*

**Andrea Morales Coutiño**

Terapeuta Físico  
*CRIT Chiapas*

**Verónica Fabiola Morán Barroso**

Médico Genetista  
*Departamento de Genética, Hospital General de México, CDMX*

### **Cynthia Morton**

Director of Cytogenetics  
*Brigham and Women's Hospital*

### **Juana Inés Navarrete Martínez**

Médico Genetista  
*Departamento de Genética, Hospital PEMEX*

### **Karem Nieto Martínez**

Bióloga. Técnico Académico  
*Facultad de Medicina UNAM*

### **Marc Patterson**

Professor of Neurology  
*Mayo Clinic Children's Center*

### **Noe Alexander Penagos Perez**

Licenciatura en Terapia Física, Maestro en Rehabilitación  
Neurológica. Terapeuta Físico  
*CRIT Chiapas*

### **Claudia Perandones**

Médico Especialista en Genética Poblacional. Maestra y  
Doctora en Ciencias  
*Ministerio de Salud de Argentina*

### **Raul Piña Aguilar**

Médico Genetista  
*Instituto Vida. School of Medicine, Medical Sciences  
and Nutrition, University of Aberdeen*

### **Juan Manuel Politei**

Médico Especialista en Neurología  
*Laboratorio Neuroquímica Dr Néstor Chamoles en  
Buenos Aires, Argentina.*

### **Gloria Eugenia Queipo García**

Médico Genetista  
*Departamento de Genética, Hospital General de  
México, CDMX*

### **Elizabeth Ramos Raudry**

Médico Genetista  
*Departamento de Genética, Hospital del niño de Durango*

### **Alfredo Rodríguez**

Doctor en Ciencias  
*Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría*

### **Eugenia Dolores Ruiz Cruz**

Neurología, Maestra en trastornos del movimiento  
*CMN la Raza IMSS*

### **Cristina Sesman Bernal**

Médico Pediatra  
*Clinica de enfermedades lisosomales. Hospital de  
Especialidades Pediátricas de Tuxtla*

### **Leda Carolina Torres Maldonado**

Dra. en Ciencias  
*Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría*

### **María Francisca Tristán Agundis**

Médico Especialista en Anatomía Patológica  
*Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.  
Ciudad de México*

### **Alejandra Vázquez Cárdenas**

Médico Genetista  
*Universidad Autónoma de Guadalajara*

### **Petra Yescas Gomez**

Maestra en Ciencias  
*Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS*

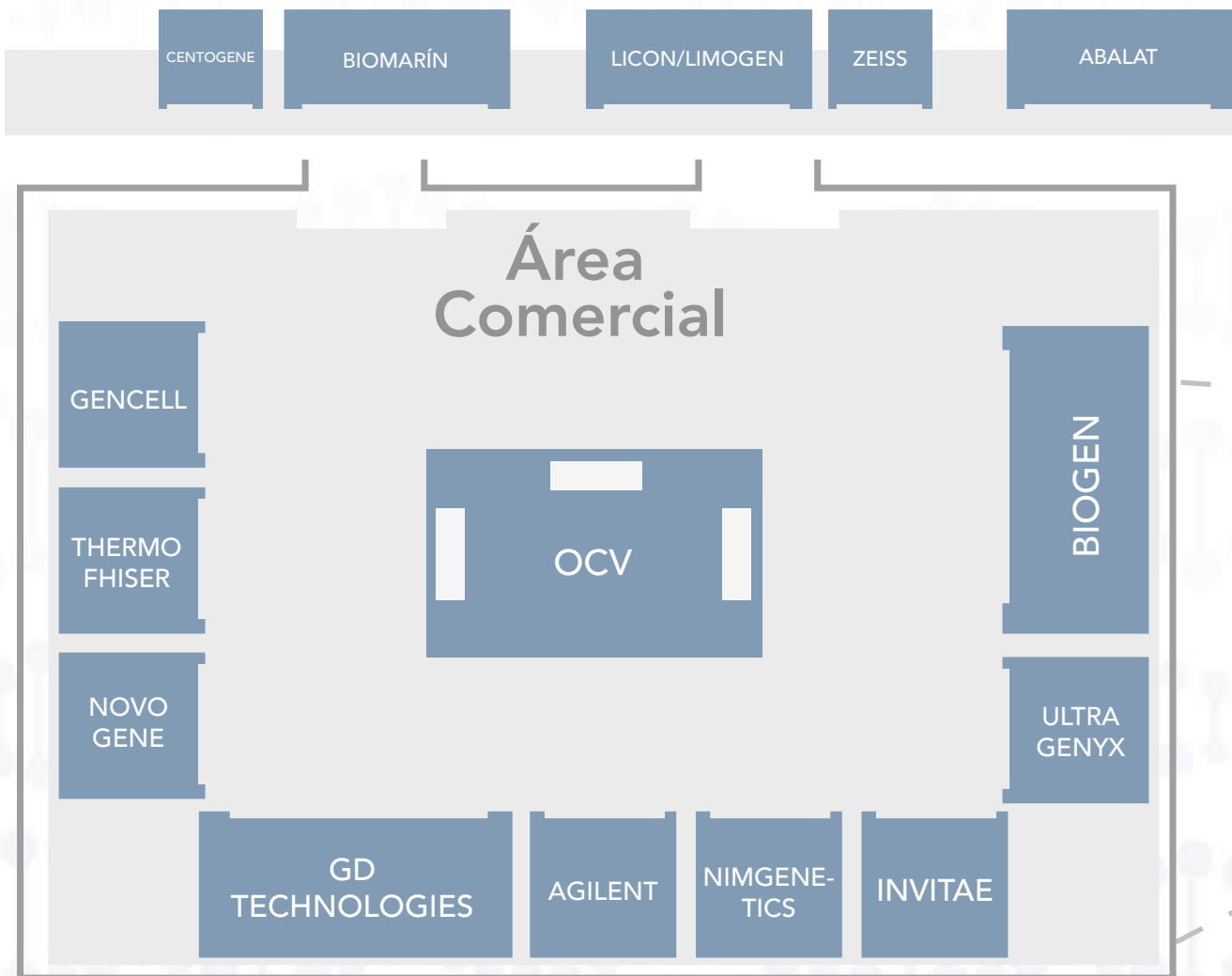
### **Cynthia Jeanette Zepeda Mendoza**

*Mayo Clinic, Rochester, MN . Mayo Clinic College of  
Medicine*

### **Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez**

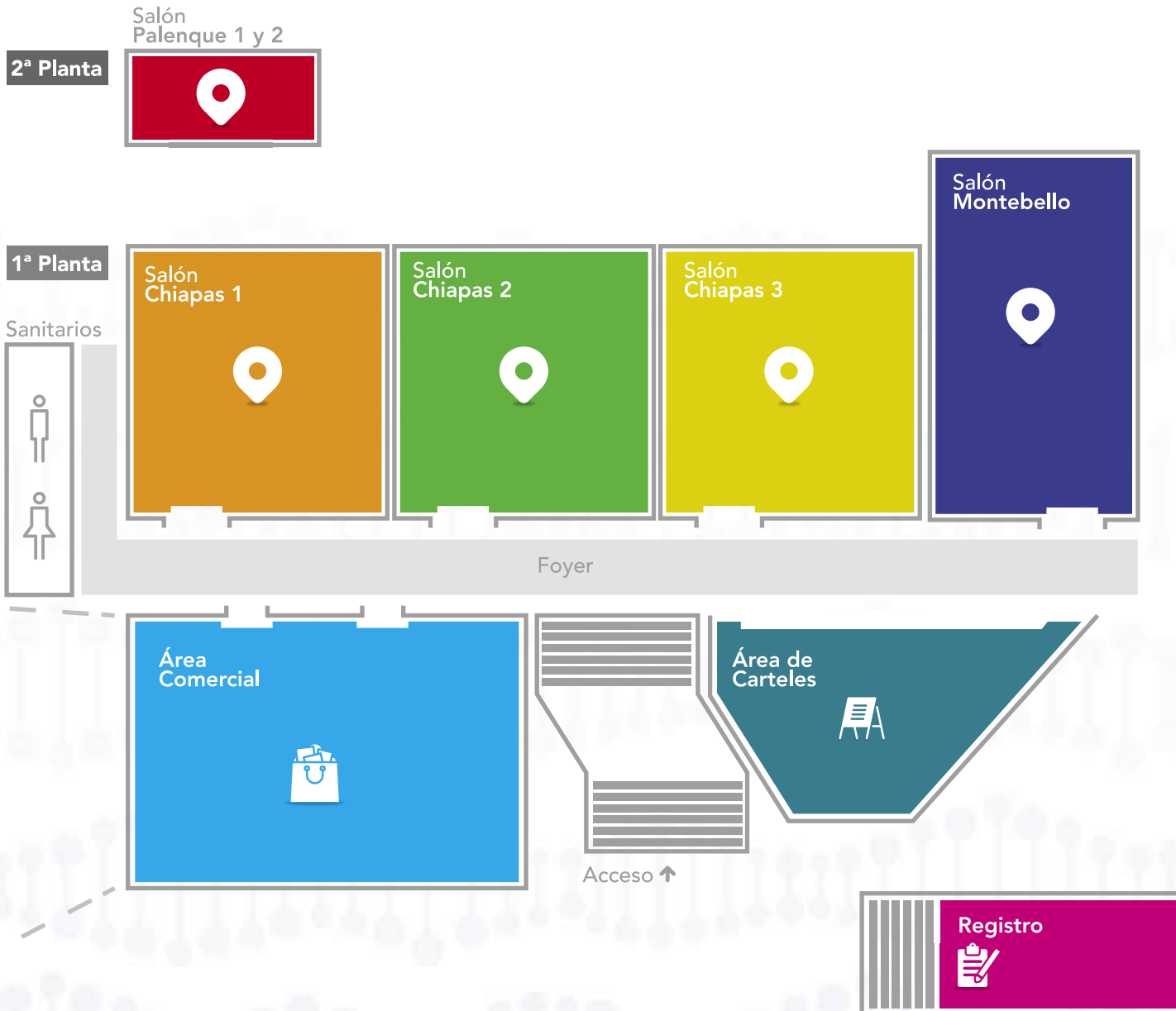
Médico Genetista  
*Neurogenética. Ciudad Salud, Tapachula Chiapas*

# ÁREA COMERCIAL





# MAPA GENERAL



# PATROCINADORES

BIOMARIN®

 **Biogen.**

**abalat**<sup>®</sup>  


GRUPO  
**LICON**

**GD**  
technologies<sup>®</sup>  
by Bioresearch<sup>®</sup>

ultragenyx  
pharmaceutical

 **NIM**Genetics  
New Integrated Medical Genetics

 **Agilent**

**ZEISS**

 **INVITAE**

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

**CENTOGENE**  
THE RARE DISEASE COMPANY

**Novogene**  
Leading Edge Genomic Services & Solutions

  
**GENCELL  
PHARMA**  
GENÉTICA AVANZADA

# COLABORADORES



**CHIAPAS**  
GOBIERNO DEL ESTADO



**SECRETARÍA  
DE SALUD**  
GOBIERNO DE CHIAPAS



**TUXTLA  
GUTIÉRREZ**  
Ayuntamiento | 2018 - 2021



**SAN CRISTÓBAL DE LAS CASAS**  
H. AYUNTAMIENTO CONSTITUCIONAL  
2018 - 2021



**OFICINA DE  
CONVENCIONES  
Y VISITANTES**  
GOBIERNO DE CHIAPAS



# TELÉFONOS

## EMERGENCIA

Bomberos	(961) 614-5691
Cruz Roja	(961) 612-0492
Policía Municipal	066
Protección Civil	(961) 691-4059
Tránsito Municipal	(961) 612-5511
Locatel	119
Emergencias	911

## TURISMO/RESTAURANTES

Museo Zoológico	(961) 614 4709
Casa de la Marimba Nandayapa	(961) 616 0012
Casa de las Artesanías	(961) 602 9800
Turismo Municipal	(961) 688 1946
Chiapas Incentives	(961) 125 5396
Las Pichanchas Mirador	(961) 141 3313
Las Pichanchas	(961) 612 5351

## HOTELES

Marriott	(961) 617 7777
Hiltón Garden Inn	(961) 617 1800
Fiesta Inn	(961) 617 1300
Holliday Inn	(961) 617 1000
City Express	(961) 617 0090

## TRANSPORTE

Interjet	01 800 952 0703
Aeroméxico	(55) 5133 4000
Chiapas Incentives	(961) 125 5396

## ESTUDIO CITOGENÓMICO DE UN PACIENTE CON TRISOMÍA 19p PURA

Daniel Alejandro Martínez Anaya<sup>1,3</sup>, Liliana Fernández Hernández<sup>2</sup>, Ariadna González-del Angel<sup>2</sup>, Miguel Ángel Alcántara Ortigoza<sup>2</sup>, Verónica Ulloa Áviles<sup>1</sup> y Patricia Pérez-Vera<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Genética y Cáncer, <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Molecular, <sup>3</sup>Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM. Ciudad de México. [alejandro.bqd@gmail.com](mailto:alejandro.bqd@gmail.com) [pperezvera@yahoo.com](mailto:pperezvera@yahoo.com)

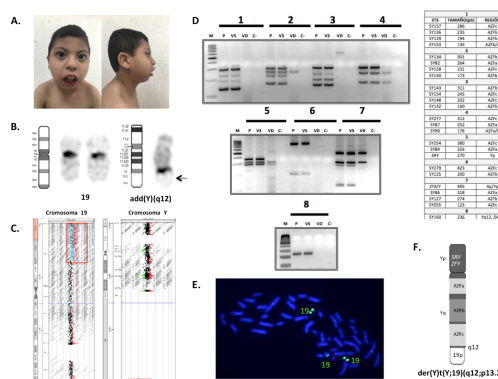
Palabras clave: *Trisomía pura 19p, constitucional, translocación desbalanceada, cromosoma Y.*

**Introducción:** La trisomía 19p pura y constitucional es un hallazgo poco común, dado que generalmente se describen casos con esta alteración en mosaico o en coexistencia con otro desbalance cromosómico<sup>1</sup>. Se presenta la caracterización citogenómica de un paciente con trisomía pura de la región 19p13.2-p13.3.

**Materiales y Métodos:** Se realizó análisis citogenético con bandas GTG en linfocitos de sangre periférica de acuerdo a las recomendaciones del ISCN 2016. El análisis molecular incluyó: microarreglo de aCGH (Agilent, 60K), FISH con sonda WCP19 (Oncor), y la amplificación de SRY y 24 STS's de las regiones AZF a, b, c y q12 del cromosoma Y mediante PCR múltiple.

**Resultados:** Masculino de 5 años, G1 de padres sanos no consanguíneos. Peso al nacer de 2.050 Kg (Z=-1.79), talla de 47 cm (Z=-0.2) y APGAR de 8/9. Presentó bradicardia fetal y al nacer se detectó defecto atrial septal de 3mm con repercusión hemodinámica, en tratamiento farmacológico. A la exploración física presentó peso y talla bajos, microcefalia y dismorfias faciales (Fig 1A). Se presentaron crisis convulsivas controladas con ácido valproico. La resonancia magnética cerebral mostró paquigiria frontal y polimicrogiria. El paciente cursa con retraso severo en el neurodesarrollo (sin bipedestación ni lenguaje). El cariotipo del paciente fue 46,X,add(Yq12) (Fig 1B). Ambos progenitores tuvieron cariotipo normal y la paternidad fue confirmada mediante análisis de 15 STR's autosómicos. El microarreglo reveló una duplicación de 7.38 Mb en 19p13.2-p13.3 y una delección de 224.2 Kb en Yq12 (Fig 1C). El FISH WCP19 mostró hibridación específica en el material adicional del cromosoma Y (Fig 1D). La amplificación de 24 STS's y del gen SRY confirmó la integridad de la región eucromática del cromosoma Y (Fig 1E). De acuerdo a lo anterior se estableció un cariotipo 46,X,der(Y)t(Y;19)(q12;p13.2).ish

der(Y)t(Y;19)(q12;p13.2)(wcp19+).arr[GRCh19]19p13.3p13.2(257952\_7660356)x3,Yq12(59103588\_59327722)x1dn



**Figura 1.** A. Fenotipo clínico del paciente. Braquicefalia, cejas arqueadas, narinas antevertidas, micrognatia e implantación baja de pabellones auriculares B. Cariotipo parcial con los cromosomas 19 y Y (flecha: material adicional) C.aCGH (CNV's marcadas en rojo). D. Amplificación de 23 STS's de las regiones AZFa,b y c, del gen SRY (Yp) y DAZ1 (Yq12). M (marcador de 100pb), P (paciente), VS (varón sano), VD (Varón con delección) y C-(control negativo). E. FISH WCP19. F. Esquema del der(Y).

**Discusión:** Existen 12 casos reportados de trisomía pura y constitucional de 19p13.2-p13.3<sup>1</sup>, con un tamaño de 0.81 a 8.9 Mb y la mayoría asociados a duplicaciones *de novo*<sup>1</sup>. En estos pacientes se refiere retraso del crecimiento intrauterino y del desarrollo somático, discapacidad intelectual, alteraciones craneofaciales (microcefalia, frente prominente, fisuras palpebrales hacia arriba, implantación baja de pabellones auriculares, puente nasal ancho, entre otras.)<sup>1,2</sup>. Nuestro paciente comparte características clínicas asociadas a la trisomía 19p, lo que sugiere que esta alteración condiciona el fenotipo ya que el cromosoma Y preserva las regiones eucromáticas. Este paciente aporta manifestaciones no documentadas previamente, como son la paquigiria y polimicrogiria.

**Conclusión:** El análisis citogenómico y molecular apoyó la caracterización de la trisomía 19p pura. Este estudio contribuye a la descripción de esta entidad.

**Agradecimientos:** A la familia del paciente.

**Bibliografía:** 1) Novikova I. 2017. J Pediatr Gent 6:227-233. 2) Nevado J. 2015. Eur J Hum Genet 12:1615-26.

## ABORDAJE CITOGENÉTICO PARA LA CONFIRMACIÓN DE TRISOMÍA 21 EN MOSAICO EN UN PACIENTE PEDIÁTRICO CON FENOTIPO SUGESTIVO DE SÍNDROME DE DOWN Y APARENTE MOSAICISMO DE BAJA PROPORCIÓN EN SANGRE PERIFÉRICA

Andrea Martínez Marroquin<sup>1</sup>, Lautaro Plaza Benhumea<sup>2</sup>, Ma. Guadalupe Arteaga Ontiveros<sup>3</sup>, Conrado Emilio Uría Gómez<sup>3</sup>, 4. 1) Facultad de Química UAEMex, 2) Servicio de Genética Hospital para el Niño, Toluca Méx. 3) Laboratorio de Citogenética Clínica y Perinatal, Toluca Méx. 4) Laboratorio de Genética Facultad de Medicina UAEMex. e-mail: andreamartinezmarroquin@gmail.com, cuggao@yahoo.com

*Palabras clave: Mosaicismo, Síndrome de Down, Trisomía 21*

**Introducción.** El Síndrome de Down (SD) es el desorden cromosómico más frecuente en humanos y la primera causa de retraso mental. (1) El Mosaicismo puede definirse como la presencia en algún tejido de dos o más líneas celulares. La incidencia del SD es de 1 de cada 700 a 1000 nacimientos. De estos, se estima que la frecuencia de presentarse un mosaico es del 1% al 3%. (2,3) Los mosaicos cromosómicos en baja proporción son poco frecuentes, generalmente subdiagnosticados, se relacionan con espectros clínicos variados y representan entre 6-13 %. Suelen pasar inadvertidos cuando la línea celular trisómica se encuentra en el 10% de las células o menos. En un cariotipo de rutina de 30 metafases es posible detectar mosaicos mayores del 15%. (4)

El objetivo de este trabajo fue realizar una caracterización citogenética para confirmar el diagnóstico en un paciente con cuadro clínico atípico de SD y portador de un aparente mosaico de trisomía 21 en baja proporción en sangre periférica, destacando la importancia de la citogenética en pacientes con múltiples alteraciones sistémicas, la necesidad de un abordaje multidisciplinario y el estrecho contacto entre clínicos y citogenetistas.

**Caso clínico.** Masculino de 10 meses de edad, sin antecedentes familiares de importancia, padres jóvenes, no consanguíneos. Desde su nacimiento ha cursado con varias hospitalizaciones por neumonías de repetición, deshidratación y reflujo gastroesofágico. Dentro del abordaje se descartó inmunodeficiencia primaria y error innato del metabolismo mediante tamiz metabólico ampliado, se solicitó evaluación cardiológica reportada como normal. Finalmente se solicitó valoración por genética, donde se documentan dismorfias faciales menores no familiares, motivo por lo que se solicita cariotipo. En la lectura de rutina de 30 metafases, no se encuentran alteraciones, por lo que ante la clínica del paciente se sugiere aumentar la lectura y es como se detecta la línea trisómica (3%), la cual se confirma posteriormente con estudio FISH (5.8%).

**Métodos.** Con una segunda muestra de sangre periférica se realizó cosecha directa y cariotipo en linfocitos de sangre periférica con bandas GTG de dos cultivos independientes y posteriormente la técnica de

hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) empleando sonda locus específico 21q22.13-22.2 de Vysis LSI 21 Spectrum Orange en laminillas obtenidas por ambos métodos, así como en células de mucosa bucal.

### Resultados.

	Técnica directa	Cultivo de Linfocitos	Mucosa bucal
Células trisómicas	1.1%	3.4%	47%
Células euploides	98.9%	96.6%	53%

**Conclusiones.** Ante la sospecha clínica de un mosaico y con resultados negativos en el estudio de rutina, se debe considerar ampliar el número de células analizadas para así descartar o confirmar un mosaico de baja proporción, así como buscar la línea trisómica con la técnica de FISH en varios tejidos como sangre periférica y mucosa bucal, al ser los más accesibles. Para descartar las aneuploidias *in vitro* se sugiere realizar además el análisis en células sin el efecto del agente mitógeno en el cultivo. Se logró caracterizar el presente caso como un mosaico de baja proporción en sangre periférica y confirmar como mosaico verdadero, al encontrar un porcentaje alto de células trisómicas en mucosa bucal. Los niveles de células trisómicas en distintos tejidos poseen correlación con su origen embrionario. La proporción de células trisómicas en mucosa bucal se relaciona con el coeficiente intelectual, mientras que en linfocitos con defectos cardiacos. (5) Por lo que un diagnóstico oportuno y acertado llevaría a un tratamiento más efectivo para mejorar la calidad y esperanza de vida en este tipo de pacientes.

**Agradecimientos.** Biol. Ricardo Meléndez Hernández, Unidad de Genética Hospital Ángeles Interlomas, Q.F.B. Angélica Rodríguez Gómez, Lab. de Hemato-oncología Hospital para el Niño IMIEM.

**Bibliografía.** 1. Garduño-Zarazua LM, Giammatteo L, Kofman S, Cervantes A. Prevalencia de mosaico para la trisomía 21 y análisis de variantes citogenéticas en pacientes con diagnóstico de síndrome de Down. Revisión de 24 años (1986-2010) del Servicio de Genética del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga. 2013. *Bol Med Hosp Infant Mex*;70(1):31-37  
2.- Flores F, Palacios C, García C, Morales A, Cervantes A, et-al. Cytogenetic Profile in 1,921 Cases of Trisomy 21 Syndrome in Mexican Patients. 2015. *ELSERVIER ARCMED-D-15-00147*.  
3. González-Herrera L, Pinto y Ceballos J. Prevalencia de mosaicos en 100 individuos con diagnóstico de Síndrome de Down. 1998. *Rev Biomed*; 9:214-222  
4. Hook EB. Exclusion of chromosomal mosaicism: tables on 90%, 95% y 99%, confidence limits and comments of use. 1977. *Am J Hum Genet* 29:94-7.  
5. Papavassiliou P, et. al. The phenotype of persons having mosaicism for trisomy 21/Down syndrome reflects the percentage of trisomic cells present in different tissues. 2009. *Am J Med Genet Part A*. 149A:573-.

## DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME KLINEFELTER EN MOSAICO EN UN PACIENTE CON SÍNDROME DE MICRODELECCIÓN 22q11.2

Sandra Flores Casas<sup>1</sup>, Alan Cárdenas Conejo<sup>1</sup>, Juan Carlos Huicochea Montiel<sup>1</sup>, Luz María Garduño Zarazúa<sup>2</sup>, María Elena Rodríguez Palacios<sup>2</sup>, Paloma del Carmen Salazar Villanueva<sup>2</sup>, María de los Ángeles García Barrera<sup>2</sup>, Haydeé Rosas Vargas<sup>2</sup>, María Antonieta Araujo Solís<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Departamento Clínico de Genética Médica, <sup>2</sup>Unidad de Investigación en Genética Humana, UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.  
sfc1294@gmail.com

*Palabras clave:* Klinefelter, 22q11.2, micropene

**Introducción.** El síndrome de Klinefelter (SK) es la anomalía de cromosomas sexuales más común. Ocurre en 1:500 a 1:1000 recién nacidos vivos masculinos (1). La mayoría de los neonatos son aparentemente normales, sin embargo, existe una incidencia incrementada de criptorquidia y en algunos casos micropene. Por otro lado, el síndrome de microdelección 22q11.2 tiene una incidencia de 1:4000 recién nacidos vivos. Este locus corresponde al sitio de delección más común en la especie humana debido a la presencia de elementos repetidos en bajo número de copias (LCR). El fenotipo resulta ser muy variable, siendo las características clínicas principales las dismorfias faciales, defectos cardiacos, anomalías velopalatinas, retraso del crecimiento, del desarrollo psicomotor y trastornos psiquiátricos (1).

**Objetivo.** Describir la coexistencia de la anomalía numérica de cromosomas sexuales más frecuente y la microdelección más común en el caso índice.

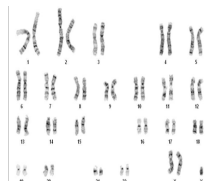
**Reporte de caso clínico.** Masculino de 2 años y 7 meses de edad referido a la consulta por sospecha de síndrome de microdelección 22q11.2 por el antecedente de crisis convulsivas secundarias a hipocalcemia y sus características faciales (fig 1 y 2). Genitales externos masculinos con testículos descendidos pero hipoplásicos.



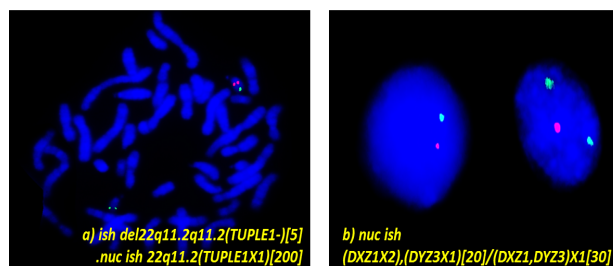
**Fig. 1 y 2. Características craneofaciales.**

Evaluación cardiológica normal. Potenciales auditivos con hipoacusia moderada derecha. Departamento de Endocrinología administró una dosis IM de testosterona por micropene con respuesta adecuada. USG testicular con volumen de 0.3cc bilateral (disminuido para la edad). La primer sospecha diagnóstica fue síndrome de microdelección 22q11.2 y debido al antecedente de micropene y volumen testicular disminuido se consideró necesario realizar cariotipo en sangre periférica bandas GTG y FISH para región 22q11.2, además se realizó FISH con sondas centroméricas de los cromosomas X y Y en células de mucosa oral para determinar el grado de mosacismo en otro tejido. El cariotipo del paciente fue mos 47,XXY[7]/46,XY[23]. Mediante FISH se confirmó la

delección de la región 22q11.2 el estado de mosaico de cromosomas sexuales.



**Fig. 3. Cariotipo bandas GTG, 47,XXY**



**Fig. 4. Estudios de FISH, a) FISH en SP para 22q11.2, b) FISH en células de mucosa oral para cromosomas sexuales**

**Discusión.** Solo existe un caso reportado en la literatura mundial con la coincidencia de estas condiciones cromosómicas (2), muy posiblemente debido a un evento aleatorio. Sin embargo, deseamos enfatizar la importancia de la detección temprana de ambas condiciones, en específico, sugerimos tomar en cuenta el antecedente de micropene y volumen testicular disminuido como datos clínicos que ameriten la solicitud de cariotipo para descartar SK.

**Conclusiones.** Se confirmó la coexistencia de ambos diagnósticos, ambos presentes de forma independiente, sin embargo, la confirmación de una condición cromosómica numérica o estructural, no es una razón justificada para excluir la sospecha de una segunda entidad sindrómica ya sea de origen cromosómico, monogénico o multifactorial.

**Agradecimientos.** Al IMSS, al paciente y su familia de quien se recabó el consentimiento informado.

### Bibliografía.

1. Firth H., Hurst J. Oxford desk reference (2017). Oxford Monographs on Medical Genetics. 624-628
2. Velagaleti, G. V., Kumar, A., Lockhart, L. H., & Matalon, R. Patent ductus arteriosus and microdeletion 22q11 in a patient with Klinefelter syndrome. (2000). *Annales de Génétique*, 43(2), 105–107.

## MOSAICISMO 45,X/47,XX,+13: PRIMER REPORTE DE CASO EN UMAE PEDIATRIA DEL CMNO DE DOBLE ANEUPLOIDIA.

Christian Florely Pérez-González, Eduardo Esparza-García, Horacio Rivera-Ramírez, Ana Isabel Velázquez-Velázquez, María Guadalupe Domínguez-Quezada, Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Unidad Médica de Alta Especialidad Pediátrica, Centro de Investigación Biomédica de Occidente  
[christianfpg1@hotmail.com](mailto:christianfpg1@hotmail.com), [eduardoesparzagenetica@gmail.com](mailto:eduardoesparzagenetica@gmail.com).

Palabras clave: Mosaicismo, Turner, Patau.

**Introducción.** El síndrome Patau es la 3ª aneuploidia autosómica más común, 0.41 – 1.4 por 10,000 recién nacidos vivos (1). El mosaicismo se ha reportado en 1 – 5% de los casos (2). Las aneuploidias múltiples comprenden dobles y triples aneuploidias y sus mosaicos (3). Sólo se han descrito 5 casos de mosaicos trisomía 13 con monosomía del X (mos 45,X/47,XX,+13) (4).

**Objetivo.** Presentar un caso de doble aneuploidía mos 45,X/47,XX,+13 de la UMAE pediátrica del CMNO.

**Presentación de caso.** Niña de 2 años 6 meses de edad. Al nacimiento peso 1605 gramos, talla 43 cm, Capurro 34 SDG, con foramen oval de 4mm de tipo ostium secundum, crisis convulsivas, hemorragia ventricular, sepsis y lesión renal aguda, trombocitopenia con sangrado de tubo digestivo que requirió transfusión de hemoderivados. Presenta retraso en el desarrollo psicomotriz, microcefalia, braquicéfalia, baja implantación de cabello, asimetría facial, frontal estrecho, pliegues infraorbitarios bilaterales, puente nasal deprimido, hipotelorismo, base de la nariz amplia, narinas antevértidas, filtrum grado II, comisuras labiales horizontales, paladar alto, macroglosia, microretrognatia, pabellones auriculares de baja implantación con sobreplegamiento del hélix, apéndices preauriculares, cuello corto con piel redundante en nuca, tórax simétrico, abdomen asignológico, genitales bien diferenciados, columna íntegra, nevo azul gigante sacro, extremidades superiores con pliegues palmares únicos y profundos en ambas manos, polidactilia postaxial en manos y pies (**Fig. 1**). Por las características clínicas se sospechó una trisomía 13 en mosaico.



**Fig 1. Características clínicas de la paciente.**

Paraclínicos: PEATC; normal bilateral. USG transfontanelar marzo 2017 sin hemorragia o dilatación ventricular. TAC cráneo: línea interhemisférica profunda, redondeamiento de astas frontales, paquigirias frontales derechas. EEG con actividad delta de mediano voltaje no paroxismos evidentes. 29/11/2018: TSH 9.05mU/L, T4L 1.06mu/l, T4T 12.6mu/l, T3T 2.9mu/l.

**Métodos.** Extracción de sangre periférica y análisis de

cariotipo con una resolución de 400-550 bandas con tinción de bandas GTG a.

Caso No.	Edad	Género	Características clínicas específicas	Parámetros de crecimiento	Desarrollo mental	Referencias
1	19 años	F	Amenorrea primaria, características sexuales secundarias ausentes, frente prominente, cuello corto, cubitus valgus.	Talla baja (148 cm)	Discapacidad intelectual moderada	Prieur et al, 1976
2	18 años	F	Glándula mamaria ausente, vello púbico y axilar disperso.	Talla baja (145 cm)	Normal	Eiben et al, 1989
3	8.5 años	F	Todas las características de síndrome de Turner. Utero bicorno. Pabellones auriculares prominentes. Enfermedad de Chron.	Pobre crecimiento	Normal	Knudtson et al, 1988
4	3 años	F	Cuello corto, hipotelorismo, dismorfias faciales. Defecto septal auricular. Hipocusia neurosensorial.	Debajo de la percentila 5	Pobre desarrollo	Tang et al, 2014
5	28 años	F	Talla baja, cuello corto, ángulo mandibular amplio, escasa formación de vagina, útero de tamaño pequeño, amenorrea secundaria.	Talla baja (143 cm)	Normal	Present case

**Información de "A rare case of mosaic 45,X/47,XX,+13 in 28 year old women with secondary amenorrhoea: a case report and literatura review", Mohit Kumar, Vandana Lal, Shilpa Chapadgaonkar, Saurabh Kumar Bhattacharya, 2014.**

**Resultados.** Se reportó mos 45,X[16]/47,XX,+13[16].

**Discusión.** Sólo hay 5 informes anteriores que describen mosaicismo de la trisomía 13 con la monosomía X (Tabla 1).

**Conclusiones.** La paciente presenta características del síndrome de Patau, no descrito en otros reportes de caso. Al presentar dos líneas celulares y no ser posible conocer la distribución de las líneas celulares por tejido específico se seguirá en vigilancia de complicaciones de ambos síndromes.

#### Bibliografía.

1. Crider KS, Olney RS, Cragan JD, 2008 Am J Med Genet Part A 146A: 820 – 826.
2. Wieser J, Wohlmuth C, Rittinger O, Fischer T, Wertaschnigg D. 2015. Am J Med Genet part A 167A:2294-2299.
3. Kumar M, Lal V, Chapadgaonkar S, Bhattacharya SK, Meta Gene 2015; 3:8-13. Carey, J.C.
4. Mohit Kumar, Vandana Lal, Shilpa Chapadgaonkar, Saurabh Kumar Bhattacharya, A rare case of mosaic 45,X/47,XX,+13 in 28 year old women with secondary amenorrhoea: a case report and literatura review, 2014.



## SÍNDROME DE TURNER 46,X,del(X)(p21.3→pter): REPORTE DE CASO

López Ramón Angélica<sup>1</sup>, Heidi Teresita Luna Valencia<sup>1</sup>, María de Jesús Gaytán García<sup>2</sup>, David Eduardo Cervantes Barragán<sup>2</sup>, Juana Inés Navarrete Martínez<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Facultad de Medicina, UNAM, <sup>2</sup>Hospital Central Sur de Alta Especialidad,

angelicalopezramon509@gmail.com, juanaban@yahoo.com.

*Palabras clave:* Síndrome de Turner, delección, Xp21.

**Introducción:** El síndrome de Turner es una anomalía cromosómica que se caracteriza por la ausencia total, parcial o una aberración estructural del cromosoma sexual X. La constitución cromosómica más frecuente en un 50% es 45,X, otro 20% mosaicismo 45,X/46,XX y el resto anomalías estructurales del cromosoma X como fragmentos del mismo, isocromosomas o anillos. Tiene una prevalencia de 1 en 4000 recién nacidos vivos femeninos(1).

Se manifiesta principalmente por talla baja, cuello alado, cubitus valgus, línea baja de implantación de pelo, retraso en la maduración sexual, estrías gonadales bilaterales(1), pecho en forma de escudo, teletelia y aumento del riesgo de presentar anomalías cardíacas (2) así como múltiples nevos pigmentados(3). Las dismorfias encontradas en las diferentes formas de presentación de síndrome de Turner no son fácilmente entendidas, sin embargo se ha visto que los pacientes con cariotipo 45,X, tienen presentación más severa en comparación con las diferentes variedades (4).

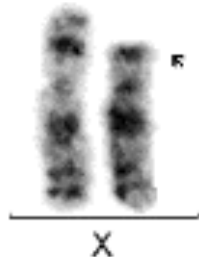
El objetivo de este trabajo es hacer una correlación entre el cariotipo y la expresión fenotípica de la paciente en estudio.

**Material:** Se reporta el caso de una paciente de 13 años de edad referida al servicio de genética por talla y peso bajos, amenorrea primaria, cubitus valgus y presencia de nevos pigmentados. A la exploración física la paciente se encuentra en buenas condiciones generales, cardiorrespiratorio sin complicaciones, abdomen sin datos de alarma, Tanner en mamas de 2 y Tanner de vello púbico de 2.

**Método:** Dentro del abordaje de Genética se solicitó cariotipo en sangre periférica e interconsulta a diferentes especialidades como endocrinología, cardiología pediátrica, ginecología y ginecobstetricia.

**Resultados:** Con bandas G se analizaron 120 células en metafase en dos diferentes frascos de cultivo, encontrando dos líneas celulares, una con delección en los brazos cortos del cromosoma X (fig. 1) y otra línea 46,XX una célula en cada frasco, teniendo así un cariotipo: 46,X,del(X)(p21.3→pter)[118].

La resonancia magnética pélvica reportó OD 72x23x18mm (5.8CC), OI 21x24x18mm (4.7CC) y útero de 56x20x32mm. Perfil tiroideo con TSH suprimida 0.01UUI/ml, T4 libre normal en 1.8 ng/dl, T3 elevada en 5.7 pg/ml, datos con



*Fig. 1 Cariotipo parcial Bandas G*

los que se hace el diagnóstico de hipertiroidismo y se reporta ecocardiograma sin defectos estructurales.

**Discusión:** Debido al fenotipo no característico de una paciente con síndrome de Turner y los hallazgos citogenéticos encontrados, la presencia de talla baja puede ser explicada por la delección del brazo corto del cromosoma X, donde se localiza el gen *SHOX*.

Con una lectura más amplia no pudimos determinar si existe o no mosaicismo ya que solo se encontraron 1 célula por cada frasco. Se hará la técnica de FISH del cromosoma X (gen *SHOX*) para descartar el mosaicismo y una técnica de replicación tardía del cromosoma X para conocer la inactivación que se presenta, así como un ultrasonido renal.

**Conclusiones:** Este caso ejemplifica la correlación entre el cariotipo y el fenotipo en esta paciente con los hallazgos encontrados.

**Agradecimiento:** Se agradece al Servicio de Genética del Hospital Central Sur de Alta especialidad, por facilitar la información de la paciente, haciendo posible este reporte.

### **Bibliografía:**

1. Jorde L, Carey J, Bamshad M, White R. Medical Genetics. 5ª edición, Estados Unidos de América: Elsevier; 2015.
2. Achermann J, Jameson J, Beeson P, et al. *Trastornos de desarrollo sexual*. En: Faucci As, editor. Principios de Medicina interna. 19ª edición. EUA: Mc Graw Hill; 2015. P. 2349-2357..
3. Ogata T, Muroya K, Matsuo N, Osamu S, Yorifuji T, et al. *Turner Syndrome and Xp Deletions: Clinical and Molecular Studies in 47 patients*. *JCEM*. 2001; 86(11). p 5498.
4. Noordman I, Duijnhouwer A, Kapusta L, Kempers M, Roeleveld N, et al. *Phenotype in girls and women with Turner syndrome: association between dysmorphic features, karyotype and cardiovascular malformations*. *EJMG*. 2018; 61(6):301-306.

## ANÁLISIS HISTÓRICO DE LA FRECUENCIA DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS ESPONTÁNEAS E INDUCIDAS EN INDIVIDUOS SANOS EN EL LABORATORIO DE CITOGENÉTICA

David Medina Sánchez, Bertha Molina Álvarez, Sara Frías Vázquez, Benilde García de Teresa Instituto Nacional de Pediatría, [davidmedshz@gmail.com](mailto:davidmedshz@gmail.com), [b.garciadeteresa@gmail.com](mailto:b.garciadeteresa@gmail.com)

Palabras clave: aberraciones cromosómicas, mutágenos

**Introducción.** El DNA es una molécula que se encuentra constantemente expuesta a daño, tanto endógeno como exógeno, lo que ha llevado a la célula a desarrollar mecanismos de reparación que le permiten salvaguardar la integridad del DNA. Cuando la reparación libre de error falla, el daño puede visualizarse como aberraciones cromosómicas (AC), visibles en metafase (1). Se sabe que la edad está directamente relacionada con la frecuencia de AC basales: a mayor edad, más alta la frecuencia. Existen enfermedades mendelianas en las que las AC se incrementan a temprana edad debido a una deficiencia intrínseca en la reparación del DNA, como la Anemia de Fanconi (AF) (2). Para su diagnóstico se utiliza el ensayo de fragilidad cromosómica que consiste en registrar la frecuencia de AC por célula, en condiciones de daño basal y compararla con la respuesta a algún agente clastógeno particular (3). Para el diagnóstico de AF, se utilizan agentes alquilantes bifuncionales que causan enlaces covalentes cruzados (ICL) como el diepoxibutano (DEB) y la mitomicina C (MMC) para retar a las células, este ensayo se acompaña de un control negativo y uno positivo (4). El laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional de Pediatría (INP) cuenta con 20 años de registros de resultados de ensayos de pacientes con sospecha de AF y de sus respectivos controles negativos y positivos.

**Objetivo.** Describir el comportamiento histórico de la frecuencia de AC basales e inducidas, en sujetos sanos estudiados por el ensayo de AC en el laboratorio de Citogenética del INP.

**Material.** Base de datos que alberga los resultados de pruebas de aberraciones cromosómicas para diagnóstico de AF en el laboratorio de Citogenética de 1999 a diciembre de 2018.

**Métodos.** En este estudio observacional, se analizaron los resultados históricos de las frecuencias de AC espontáneas e inducidas por MMC y DEB de los donadores sanos utilizados como controles negativos. Se obtuvieron promedios, mínimos y máximos por quinquenio de los resultados.

**Resultados.** Entre 1999 y 2018, se estudiaron 440 muestras de donadores sanos, con promedio de AC espontáneas de 0.0294 ab/cel, rango [0.0-0.35] ab/cel; AC inducidas con DEB, promedio de 0.0582 ab/cel, rango [0.0-0.44] y AC inducidas con MMC en 116 estudios, promedio de 0.2592, rango [0.0-4.4]. El comportamiento histórico se analizó en 4 periodos de 5 años cada uno, lo cual se reporta en la tabla 1.

Tabla 1. Promedio de aberraciones cromosómicas en el tiempo

Periodo	1		2		3		4	
Años	1999-2003		2004-2008		2009-2013		2014-2018	
Promedio AC	#	ab/cel	#	ab/cel	#	ab/cel	#	ab/cel
Espontáneas	81	0.0434	99	0.0343	108	0.0355	151	0.0143
iDEB	81	0.0756	97	0.0612	101	0.0585	150	0.0459
iMMC	26	0.2637	21	0.3447	69	0.2301	0	NA

**Discusión.** Castella et al. reportan un promedio de AC espontáneas e inducidas con DEB en individuos no AF, similares a lo que observamos en este estudio (5), en donde observamos frecuencias en un rango considerablemente menor comparado con las AC de los individuos AF estudiados por nosotros y por Castella, por lo que los individuos sanos y AF se distinguen claramente. La frecuencia de AC que nosotros observamos en las células expuestas a DEB *in vitro* es considerablemente mayor que lo observado en individuos expuestos ambientalmente a agentes inductores de ICL, quienes presentaron AC ligeramente por arriba de nuestras basales [0.019-0.045] ab/cel (6). Al analizar las AC en el tiempo, se observa que tanto las espontáneas como las inducidas tienden a ir a la baja, particularmente en el último quinquenio analizado, aunque se esperaría que en un individuo las AC aumenten con la edad. La disminución podría deberse a que: a) en dicho periodo, la cohorte de donadores sanos recurrentes fuera más joven b) el tamaño de la muestra de donadores recurrentes es pequeña por lo que el azar podría estar contribuyendo c) efecto del observador de las AC, pues llama la atención que en el análisis de las AC, se observa la disminución a través del tiempo en mismo individuo.

**Conclusión.** Nuestros resultados muestran que la frecuencia de AC se ha mantenido estable dentro de un rango normal de acuerdo a la literatura y que existen factores que pueden contribuir a la variación de las frecuencias históricas, detectarlos es importante para mantener la certeza del diagnóstico de la prueba de fragilidad cromosómica.

### Bibliografía.

- Juárez U, Ayala C, Reyes P, et al. 2018. Mens. Bioquim. (42):1-3.
- Steenland K, Carrano A, Ratcliffe J, Clapp D, Ashworth L, Meinhardt T. 1986. Mutat Res Toxicol. (170):60-151.
- Auerbach AD. 2015. Curr Protoc Hum Genet. (212):8.7.1-8.7.17.
- García-de Teresa B, Del Castillo V, Molina B, Frías S. 2012. Acta Pediátrica México. (33):38-43.
- Castella M, Pujol R, Callén E, Ramírez MJ, Casado JA, Talavera M, et al. 2011. J Med Genet. (48):242-50.
- Šrám RJ, Rössner P, Šmerhovský Z. 2004. Mutat Res - Rev Mutat Res. (566):21-48.

## EVALUACIÓN DE ABERRACIONES CROMOSÓMICAS EN INDIVIDUOS CON OLIGOSPERMIA Y POLISPERMIA EMPLEANDO BANDEO GTG

Jessica Oliver Gallegos, Elia Roldán Reyes

Citogenética y Mutagénesis UMIEZ- CII, Lab. 2 primer piso, FES Zaragoza, UNAM, [eliar@unam.mx](mailto:eliar@unam.mx).

Palabras clave: cariotipo, cromosomas humanos, densidad espermática

**Introducción.** En los últimos años se ha demostrado que del 30-50% de los problemas de infertilidad son causados por un factor masculino siendo el 5% por causas genéticas relacionadas con la presencia de aberraciones cromosómicas (AC) tanto numéricas (ACN) como estructurales (ACE) (1), estudios demuestran que hombres infértiles presentan translocaciones 10 veces más frecuentes que hombres fértiles (2), siendo más frecuentes a medida que se identifica alteraciones en la concentración de espermatozoides como en casos de oligospermia y polispermia (3). El objetivo de este trabajo es establecer la relación entre problemas de densidad espermática (oligospermia y polispermia) y la presencia de AC en jóvenes clínicamente sanos utilizando bandeado GTG.

**Material.** Muestras seminales de 10 individuos jóvenes estándares; 2 poliespermico y 3 oligospermicos (18-29 años). Tripsina/EDTA 0.05% (V/V) (Gibco Alemania) pH 7, Buffer Gurr pH 6.8 (Gibco Alemania), Giemsa (Sigma USA).

**Método.** A Todos los donadores se les aplicó un cuestionario de tamizaje y se realizó espermatobioscopia directa con valores de referencia de la OMS (2010) con repetición de 1 mes posterior a la primera evaluación, se realizó cultivo de linfocitos de sangre periférica y el material se sometió a un tren de bandeado tripsina/EDTA- Buffer Gür-Giemsa, se analizaron 30 metafases/individuo por dos observadores diferentes, para evitar falsos positivos se utilizaron los criterios para análisis cromosómicos (4), los resultados fueron validados con  $\chi^2$  con corrección de Yates ( $p < 0.05\%$ ).

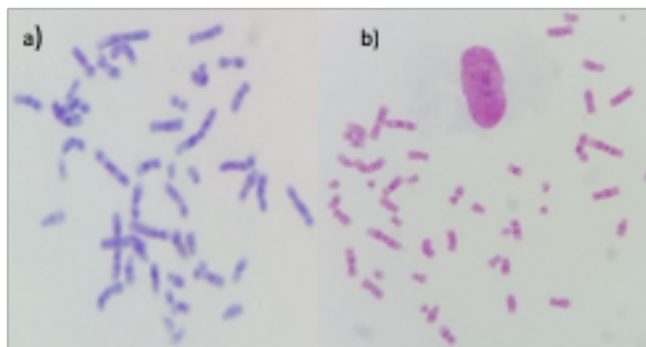
### Resultados.

Se analizó un total de 360 metafases mostrando un aumento significativo ( $p < 0.05$ ) de **aneuploidías** (ACN) (45, XY,-12; 45,XY,-16; 47,XY,+21, y 45,XY,-15) tanto del grupo de oligospermicos (14.44%) como poliespermicos (26.66%). Además, se observó una alta frecuencia de **inversiones paracéntricas** (46,XY,inv(16)(q)) en individuos con oligospermia (33.33%) ( $p < 0.05$ ).

**Tabla 1. Frecuencia y porcentaje de aberraciones cromosómicas de individuos NN Y NL.**

DE	CN	F(%)	ACN	ACE	F(%)	Total
CT	240(96)		9 (3.6)	1(0.4)		250
OL	47(52.22)		<b>13(14.44)*</b>	<b>30(33.33)*</b>		90
PO	22(73.33)		<b>8(26.66)*</b>	0(0)		30
<b>Total</b>	<b>305(84.72)</b>		<b>27(7.5)</b>	<b>28(8.33)</b>		<b>360</b>

DE: densidad espermática; CT: grupo control; OL: grupo con oligospermia; PO: grupo con polispermia; CN: cariotipo normal, F: frecuencia, \*p (0.05%)  $\chi^2$  - Yates.



**Figura 1. Bando GTG, a) normal; b) 47,XY,+21 (Oliver y Roldán, 2019; UMIEZ Lab. Citogenética y Mutagénesis).**

**Discusión.** Nuestros resultados mostraron un incremento de ACN y ACE que concuerda con otros trabajos como lo reportado por Martínez y col. (2008) (5), esto refleja que la prevalencia de AC estaría involucrada con daños en células gaméticas masculinas y con ello en la disminución o aumento de la cuenta espermática que podría implicar dificultades en la reproducción; sin embargo estas aberraciones se presentan en mosaicos ( $\approx 15$  metafases con cariotipo anormal de 30 leídas), junto con líneas celulares normales, que podrían mantener la espermatogénesis de estos individuos y con esto su capacidad de fertilidad.

**Conclusiones.** Los grupos analizados mostraron una relación entre los problemas de densidad espermática (oligospermia y poliespermia) y el incremento de AC en su cariotipo, lo que indica que alteraciones de la densidad espermática se relacionan directamente con la genética del individuo.

**Agradecimientos.** PAPIIT-UNAM, Proyecto Clave IN-221919

**Bibliografía.** (1) Poirot C., Cherruau B. Infertilidad masculina, Acta bioquím clín latinoam. 2005; 39(2) 225-41. (2) Luke S. Sperm DNA damage measured by the alkaline Comet assay as an independent predictor of male infertility and in vitro fertilization success. Fertility and Sterility. 2011; 95(2). (3) Barrios MA, Mendez RL. Enfoque de los principales factores causales en los trastornos reproductivos. Revista Cubana de Ginecología y Obstetricia. 2014;40(2). 246-257. Cuba. (4) Salas C., Frías S. Persistent genomic instability in peripheral blood lymphocytes from Hodgkin lymphoma survivors, Environmental and molecular mutagenesis. 2012; 53. 271-280 (5) Martínez GS, Gallegos RM, Vargas-Maciél M, Rubio RJ. Genetic screening in infertile Mexican men: chromosomal abnormalities, Y chromosome deletions, and androgen receptor CAG repeat length. 2008; 29:654-660.

## DISEÑO DE AULA VIRTUAL PARA EL ENSEÑANZA DEL MÓDULO DE GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR.

Coral Leyva Hernández, Claudia Fabiola Méndez Catalá, Melisa Rito Domingo, Bertha Irene Fuerte Flores, Namibia Guadalupe Mendiola Vidal, Cruz Carlos Castillo Camacho, José Glustein Pozo Molina.

Genética y Biología Molecular. Facultad de Estudios Superiores Iztacala. UNAM.

leyher.cooh@gmail.com

*Palabras clave: Aula virtual, enseñanza aprendizaje, genética y biología molecular.*

**Introducción.** El desarrollo de las tecnologías de la información y la comunicación (TICS) en la educación se han ido haciendo cada vez más frecuente y en la educación médica no es la excepción. Con la finalidad de facilitar la comunicación profesor-estudiantes hasta presentar y aportar información, o desarrollar entornos y aplicaciones específicas para la medicina como aulas virtuales. La genética es fundamental para las ciencias básicas en la educación médica y para la medicina clínica, salud pública y la investigación biomédica además provee de conceptos unificadores que iluminan e integran toda la práctica médica por lo cual es una disciplina con cierto grado de complejidad que se beneficia de la implementación de las TICS para su aprendizaje.

**Objetivo.** Construcción de plataforma virtual tipo Moodle para el módulo de genética y biología molecular.

**Material y métodos.** Utilizando el programa del módulo de genética y biología molecular se integró la metodología de trabajo para la elaboración de la plataforma tipo Moodle considerando los siguientes elementos: 1) Estructura del curso: el fin es aclarar al participante si éste está conformado por unidades, temas, si se abordará de lo particular a lo general, de los conceptos clave a la aplicación, si se debe estudiar en orden o sin una secuencia definida. 2) Materiales/recursos disponibles: videos, audios, tutoriales, fotografías, manuales. 3) Tipos de actividades: mencionar el tipo de actividades que se plantean en el curso; se pueden utilizar distintos criterios, por ejemplo, dependiendo del momento de aprendizaje: inicio desarrollo y cierre; con base en el producto: ensayos, cuestionarios, mapas mentales, por la acción cognitiva que se fomenta: análisis, identificación, evaluación; por su naturaleza: teóricas, prácticas, integradoras, de inducción, diagnósticas. 4) Autoevaluaciones: describir qué función o tipo de autoevaluaciones se incluyen en el curso. 5) Tiempo estimado de estudio: esto se deberá plantear a modo de sugerencia, para que el participante pueda orientar mejor sus esfuerzos.

**Resultados.** Se desarrolló un aula virtual tipo Moodle para el módulo de genética y biología molecular acorde al programa de estudio para apoyo a la enseñanza aprendizaje de dicha área la cual contiene las siguientes unidades secuenciales:

- 1.- Biología Molecular en Medicina
- 2.- Genoma Humano y Consideraciones Bioéticas
- 3.- Genética del Crecimiento y Desarrollo
- 4.- Genética Clínica
- 5.- Aspectos Psicosociales en Genética

Cada unidad está dividida en subtemas, contando con materiales como libros, glosarios, páginas web, url, videos, artículos. Además de actividades de retroalimentación que incluyen foros, encuestas, chat, cuestionarios, juegos como crucigramas, sopas de letras, ahorcado, sudoku, serpientes y escaleras.

**Discusión.** Múltiples estudios apoyan el uso de la tecnología como una fuente de apoyo al proceso de enseñanza aprendizaje, el desarrollo de un aula virtual del módulo de genética y biología molecular surge como una necesidad para mejorar el rendimiento académico en este módulo. Sin embargo su implementación tiene algunos limitantes sobretodos cuando no se tiene el acceso a servicios básicos como el internet o una computadora, lo cual impide a los alumnos realizar las actividades, o tienen que realizarlo durante los horarios de clases.

**Conclusiones.** El desarrollo de un aula virtual tipo Moodle puede ser de utilidad en el proceso de enseñanza aprendizaje del módulo de genética y biología molecular en comparación con las estrategias de enseñanza tradicionales. Futuras investigaciones permitirán valorar su impacto en el rendimiento escolar de los alumnos en los cuales se realiza su implementación.

**Agradecimientos.** Fuente de financiamiento proyecto PAPIME PE213118 FES Iztacala UNAM.

### Bibliografía.

- Méndez-Cruz AR, Novales-Castro XJ, Ramírez-García LI, Camarena-Ocampo E, Reyes-Realí J, Calderón-Abundes U, Amato D. Gac Med Mex. 2017 mayo-junio; 153 (3): 371-375.
- Rafael A. Chavarría Islas. Archivos de Medicina de Urgencia de México 2012;4 (2): 85-86
- Loria-Castellanos, Jorge. Revista Panamericana de Salud Pública. June 2014 35(5-6):378-383
- Memon AR1, Rathore FA2. J Pak Med Assoc. 2018 Jul;68(7):1076-1078.

## SESIÓN FOTOGRAFICA GENÉTICA APLICADA COMO HERRAMIENTA PARA IDENTIFICAR ALTERACIONES MORFOLÓGICAS EN CONSULTA DE PACIENTE PEDIÁTRICO

Jairo Walter Jimenez Rosales<sup>1</sup>, Abraham Ramírez Saavedra<sup>1</sup>, Estrella Del Carmen Gutiérrez Fernández<sup>1</sup>, María Georgina Arteaga Alcaraz<sup>2</sup>, D.C. Martha Elba González Mejía<sup>1,\*</sup> <sup>1</sup>Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. <sup>2</sup>Coordinadora Auxiliar Médica de Investigación en Salud, JSPM, Delegación estatal del IMSS en Hidalgo. (\*[elba.gonzalezmejia@gmail.com](mailto:elba.gonzalezmejia@gmail.com))

*Dismorfias, niños sanos, somatometría*

**Antecedentes:** El estudio del cuerpo humano como órgano simétrico se ha realizado desde décadas pasadas (1), sin embargo, es un proceso poco estudiado en la consulta pediátrica rutinaria de niños sanos. Entre las disimetrías menores en extremidades inferiores (>2 cm) se identifican escoliosis, alteraciones de la marcha, aplasia de fémur, pie plano, luxación de cadera, secuelas de traumatismos, lesiones o fracturas con dislocación de axis y traumatismos(2, 3) El objetivo de este estudio es evaluar el uso de la sesión fotográfica como herramienta auxiliar en la consulta pediátrica para la identificación temprana de alteraciones morfológicas.

**Metodología:** Estudio descriptivo, transversal, unicéntrico (consultorio Genética, FACMED-BUAP). Criterios de inclusión: pediátricos sanos, ambos sexos, entre 5 y 18 años de edad. Criterios de exclusión, pediátricos con patologías crónicas. Todos los padres o tutores firmaron el consentimiento informado, estipulando la utilización de los datos, manejo de confidencialidad, en acuerdo con la Declaración de Helsinki. Por cada pediátrico se integró un expediente que incluye elaboración de historia clínica y genograma. Posteriormente se inicia la sección fotográfica que consiste en fotografía de frente con brazada extendida cuerpo completo, facial de frente y perfiles derecho e izquierdo (con apego a normas éticas) y concluye con la exploración física completa. De haberse identificado alguna dismorfia/asimetrías durante la sección fotográfica, se realizará identificación de limitación de movimientos en la exploración física. Todo fue realizado por estudiantes de la licenciatura en medicina, bajo supervisión de médico especialista en genética. Análisis fotográfico: para confirmar dismorfias/asimetrías se determinaron longitudes de brazada, segmentos superior e inferior, miembro distal vs proximal, con la fotografía facial se determinó índice de waardernburg (IW) e implante bajo de pabellón auricular y/o rotaciones de los mismos.

**Resultados:** De un total de 100 participantes, 80 pediátricos cumplieron los criterios de inclusión, el resto fue excluido por contar patologías crónicas o alteraciones morfológicas sugerentes de síndromes. En la exploración física se identificó hiperflexibilidad 3.75% (n=3), escoliosis no severas 12.5% (n=10), Pie plano 3.75% (n=3). Alteraciones morfológicas de pabellón auricular 1.25% (n=1). Mientras que el análisis fotográfico de los 80 pediátricos identificó que contaban con

uno o más de los siguientes datos: en la fotografía de frente se identificaron asimetrías faciales 11.25% (n=9) con IW de  $1.3 \pm 2$ . En la fotografía de perfil: rotaciones auriculares >30°3.75% (n=3). En fotografía de cuerpo completo: proporción brazada/talla >1.05 1.25% (n=1), rotaciones humero-radio 37.5% (n=30), asimetrías de miembros inferiores 56.25% (n=45), genu valgum 25% (n=20), genu varum 2.5% (n=2), torsión tibial interna 10% (n=8). Ninguna de las rotaciones o asimetrías limitaron movimientos de extensión, flexión, abducción o aducción. Así mismo se identificaron un total de 30 niños sanos sin alteraciones morfológicas o anomalías sugerentes de síndromes.

**Discusión:** La aplicación de esta sesión fotográfica antes de iniciar con la exploración física, es un procedimiento rápido (5-10 min), sencillo y eficaz, que facilita al médico general, pediatras y genetistas para la identificación de rasgos y/o alteraciones morfológicas que requieran extra atención durante la exploración física para valorar limitación de movimientos y/o disminución sensorial entre otros. Adicionalmente el análisis fotográfico nos ayuda a precisar proporción segmentos superior/segmento, brazada/ talla, IW, rotaciones etc., que no son fácilmente identificables a simple vista. Cabe mencionar que todos estos pediátricos habían sido previamente valorados en sus consultas de rutina y ninguno había sido identificado como paciente positivo a dismorfias, pese al llenado adecuado de su expediente clínico. Por lo que proponemos que la adición de la sección fotográfica es una herramienta útil, que debe ser incluida como parte del expediente clínico pediátrico, aplicable en sus diversas consultas para valoración de crecimiento simétrico e identificación temprana de alteraciones corregibles en edad temprana en pacientes pediátricos.

**Conclusión:** La sesión fotográfica es una herramienta útil para la identificación de alteraciones morfológicas que no son evidentes durante la consulta rutinaria, permitiendo al personal de salud realizar una intervención temprana y adecuada para evitar un impacto negativo en el desarrollo del pediátrico.

### Bibliografía

1. Kondo s, wakatsuki e, shibagaki h. A somatometric study of the head and face in Japanese adolescents. Okajimas folia anatomica Japonica. 1999;76(4):179-85.
2. Calzadilla Moreira V, Castillo García I, Blanco Estrada J, González Martínez E. Desviaciones torsionales de los miembros inferiores en niños y adolescentes. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2002;18(5):355-61.

## ESCUULTURAS DE DISMORFOLÓGICOS

Elizabeth Ramos Raudry

Odry Neurogenética y Genética clínica/Hospital del niño de Durango Correo: [poetas.odry@hotmail.com](mailto:poetas.odry@hotmail.com)

Palabras clave: *relieves, dismorfias, condiciones humanas sindrómica*

### Introducción

Ante el desconocimiento por parte de la mayoría de la población general incluyendo personal de salud no relacionado al área Genética sobre la relevancia de las dismorfias para un diagnóstico oportuno y certero de las diversas condiciones genéticas las cuales en la actualidad se habla de más de 10 mil síndromes y que el 90% de ellos permanecen sin diagnóstico o con un diagnóstico erróneo, se elaboran esculturas que permiten identificar las características físicas de las condiciones genéticas, así mismo se aprovecha la capacidad humana de observación detallada hacia el arte para estimular la cualidad de observación de los detalles y permita tener sospechas en las personas o familiares que tienen las condiciones genéticas para que esto derive en consultas médicas que permitan a los genetistas diagnosticar un porcentaje mayor al actual y al grupo de especialistas multidisciplinario prevenir complicaciones y dar manejos más asertivos.

También al ser obras de arte se transmiten sentimientos e impresiones, al iniciar con una colección formada por relieves y modelados tridimensionales de bebés y niños, se pretende transmitir las impresiones de ternura, ilusión e inocencia propias de la edad y apartar el concepto erróneo de morbosidad hacia las personas condiciones genéticas para fomentar la inclusión social y la autoaceptación demostrando que en estos rasgos físicos también existe arte que puede ser representada sin generar sentimientos de rechazo como anteriormente se han plasmado en otras obras plásticas. **Material:** Plastilina de escultor, caucho, yeso de dentista, pinturas acrílicas y al óleo **Técnicas:** relieve y modelado. **Resultados:** 15 esculturas e imágenes. **Agradecimientos:** a mis profesores de Genética Clínica: Dra. Victoria del Castillo, Dra. Esther Lieberman, Dra. Emiy Yokoyama, Dr. Camilo Villarroel.



Relieve bebé con Síndrome de Down



Relieve bebé con Síndrome Marshall Smith

### Nanism



Relieve Niña con Mulibrey Nanism



Mano en Tridente bebé con acrodistria



Relieve bebé con Cornelia de Lange

## EL FENOTIPO, UNA EVIDENCIA CLÍNICA EN EL ARTE

Mario René Romero González, ciudad de México

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

*Palabras claves: fenotipo, evidencia, arte*

**Introducción.** La descripción clínica del fenotipo nos permite tener la evidencia para brindar en el aprendizaje de la genética, los elementos necesarios para sospechar un diagnóstico reuniendo las características que integran a cada entidad<sup>1</sup>. Enseñar medicina es todo un arte y si a esa enseñanza, se le une el gusto por la aventura de escudriñar en las expresiones del arte universal, podremos tener sorpresas diagnósticas. Esto nos permitirá a los clínicos experimentar otra visión de la medicina, particularmente de la genética. No por ello dejaremos de emplear correctamente los términos adecuados de los elementos de morfología<sup>2,4</sup>, evitando así confusión al describir el fenotipo en cuestión. Es por ello que presentamos una breve revisión de diversas expresiones en el arte, cuyo común denominador ha sido la evidencia de dismorfias en el fenotipo.

**Objetivo.** Describir el fenotipo del material histórico MH, con rasgos clínicos de dismorfias sugestivas de un diagnóstico clínico genético.

**Material.** La muestra abarca los periodos del 209 – 92 aC hasta el siglo XX de esculturas antropomorfas elaboradas en mármol, piedra, o barro, pinturas al óleo, de diversos museos de México y el extranjero.

**Método.** Descriptivo: revisión por observación del fenotipo basándonos en los elementos de morfología<sup>2</sup>, respetando la cronología en los periodos.

**Resultados.** Presentamos los hallazgos descriptivos del fenotipo de 16 personajes, cuya evidencia nos permite emitir un diagnóstico. Del periodo romano podremos identificar en una escultura de mármol un Hermafroditismo, de los periodos protoclásico y clásico mexicanos, una mujer bicéfala y una cabeza tolteca sugestiva de un síndrome de Down. De la cultura persa siglo XVI una mujer con sinofris. Del renacimiento, diversas pinturas al óleo de Boticelli mostrando: mujeres con barba hendida, o un labio inferior con prominencias paramedias sugestivas estas de un Van der Hove; de Massys una mujer adulta con Enfermedad de Paget; de Giovanni Caroto un niño con Síndrome de Agelman; del Barroco: de

Velázquez El Niño de Vallecas un hipotiroidismo congénito y, de autor desconocido una niña con Piebaldismo. Del barroco francés dos obras de Perronneau, una con labio hendido de bajo grado de expresividad y un Albino del Congo; del siglo XIX Vincent detallará la asimetría ocular de Agostina Segatori; de autor desconocido, dos fotografías del Síndrome de Proteus. Finalmente un cuadro de Fernando Botero, sugestivo de un Prader-Willi.

**Discusión.** Sabemos que cada una de las obras aquí citadas formó parte de una cultura o de un estilo en boga que las escuelas de arte dictaban, confiriéndole los rasgos distintivos respectivamente. La expresión artística es tomada en cuenta así como las evidentes manifestaciones de dismorfias de los personales en cuestión. Los maestros escultores así como los pintores nos legaron la evidencia observada, quizás sin proponérselo. Ellos, han pasado a formar parte de la galería de artistas involucrados en la historia de la medicina. Cada grupo de artistas tuvo en su formación el contacto con la anatomía.

**Conclusiones.** La evidencia clínica después de haber revisado el fenotipo nos permite confirmar algún diagnóstico, o en otros casos, emitir uno nuevo. La descripción de una baja expresividad en el fenotipo<sup>3,4</sup>, seguirá vigente pues nos topamos con ella en la práctica clínica. Las expresiones en el arte universal nos seguirán cautivando por su belleza y esplendor, cada una forma parte del Patrimonio Cultural de la Humanidad. Sigamos cultivando cada día el arte de ejercer una medicina de excelencia, disfrutando su estrecha relación con el arte mismo.

### **Bibliografía.**

1. Jons KL, Jones MC, del Campo M, Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 7 Edition, Elsevier, Saunders, 2013, USA.
2. Allanson JE, Cunniff C, Hoyme HE, McGaughran J, Muenke M, Neri G. 2009. Elements of Morphology: Standard of Terminology for the head and face. Am J Med Genet Part A 149 A: 6-28.
3. Carey JC, Cohen MM Jr., Curry CJR, Devriendt K, Holmes LB, Verloes A. 2009. Elements of Morphology: Standard Terminology for the Lips, Mouth, and Oral Region. Am J Med Genet Part A 149 A: 77-92.
4. Elements of Morphology. Human Malformation Terminology. National Human Genome Research Institute. 2009. FDNA.

## SECUENCIACIÓN DEL EXOMA COMPLETO DE CASOS FAMILIARES DE HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL.

María de la Luz Arenas-Sordo<sup>1</sup>, E. Paola Linares Mendoza<sup>1</sup>, Julia Doll<sup>2</sup>, Paulina Bahena<sup>2</sup>, Michaela Hofrichter<sup>2</sup>, Barbara Vona<sup>2</sup>, Karina Peñuelas-Romero<sup>1</sup>, Thomas Haaf<sup>2</sup>.

Servicio de Genética. Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra" México. Institute of Human Genetics, Julius Maximilians University, Würzburg, Germany.

[mlarenassordo@hotmail.com](mailto:mlarenassordo@hotmail.com)

*Palabras clave: Hipoacusia sensorial, exoma, hipoacusia familiar*

**Introducción.** La hipoacusia congénita es una de las enfermedades sensoriales más frecuentes y genéticamente heterogéneas en humanos. Su prevalencia es de 1-2 por cada 1000 recién nacidos vivos. A nivel mundial el gen *GJB2* es responsable de casi el 20% de las hipoacusias congénitas pero en México es menor. Mutaciones en cerca de otros 200 genes han sido asociados con diferentes formas de hipoacusia y con estudios actuales de secuenciación de nueva generación (SNG) en poblaciones con hipoacusia, alrededor del mundo se logra tasa de diagnóstico en alrededor del 40%. Una característica común entre los estudios recientes con SNG es que la tasa de casos resueltos (con mutaciones en genes de hipoacusia conocidos) depende de la población.

**Material y método.** Se estudiaron 10 casos familiares de hipoacusia neurosensorial bilateral, de severa a profunda, no sindrómica, con estudios audiológicos completos e imagen tomográfica del oído, secuenciación Sanger de *GJB2*, cuando no se encontraron variantes patogénicas en este gen se realizó secuenciación del exoma completo.

**Resultados.** 8 pacientes presentaban hipoacusia sensorial congénita bilateral, con predominio de severa /profunda; 2 la presentaban postlingual, de predominio moderada/severa. Solo uno de ellos presentó progresión de la hipoacusia. Las frecuencias con mayor afección fueron las altas. De los pacientes, solo 2 presentaron algunas dismorfias menores, que no permitían pensar en hipoacusia sindrómica.

**Estudios moleculares:** 1 probando presentó variantes patogénicas de *GJB2* (c.139G>T y c.551G>C), el resto de los resultados se muestran en la tabla 1. En 4 pacientes no se pudo determinar el origen de la hipoacusia.

**Discusión.** Los resultados encontrados, en su mayoría, son los esperados de acuerdo a lo informado en otras poblaciones, en especial que aparecieran variantes en genes que ocasionan

síndrome de Usher, sin embargo, sí fue inesperado el encontrar el gen asociado a Osteopetrosis y en el caso familiar del gen *TNC*, que la variante no se encontrara en uno de los hermanos afectados y que la madre la tuviera y no estuviera afectada. El estudio realizado tiene las limitantes propias del estudio y la limitante nuestra, no contar con la posibilidad de realizar los estudios completos en los familiares, solo en los probandos.

**Conclusiones.** El diagnóstico etiológico de la hipoacusia requiere el estudio clínico de los pacientes y sus familias y los estudios moleculares, iniciando con el de mayor prevalencia para pasar posteriormente a las diferentes posibilidades. No es posible hasta la fecha conocer la etiología en el 100% de los casos.

Tabla 1. Variantes Patógenicas encontradas

Gen	Variante	Proteína	Cigosidad	Patología relacionada
<i>GPR98</i>	c.5167C>G/ c.14939T>C	p.(Pro1723Ala)/ p.(Val4980Ala)	Heterocigoto compuesto	Síndrome de Usher tipo 2C
<i>LRP5</i>	c.442C>T	p.(Gln148*)	Heterocigoto	Osteopetrosis AD 1
<i>TNC</i>	c.5317G>A	p.(Val1773Met)	Heterocigoto	Hipoacusia AD 56
<i>HK1</i>	c.60+2T>A	p.?	Homocigoto	Neuropatía hereditaria motora y sensitiva (Tipo Russe)
<i>USH1G</i>	c.742C>T	p.(Gln248*)	Homocigoto	Síndrome de Usher tipo 1G

**Agradecimientos.** Institute of Human Genetics, Julius Maximilians University, Würzburg, Germany.

**Bibliografía.** Bademeci G, et al. Comprehensive analysis via exome sequencing uncovers genetic etiology in autosomal recessive nonsyndromic deafness in a large multiethnic cohort. *Genet Med* 18(4): 364-371. 2015 Jul 30. doi: 10.1038/gim.2015.89



## ESPECTRO CLÍNICO, MOLECULAR Y PROTEÓMICO DE PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA EN MÉXICO

Petra Yescas Gómez<sup>1</sup>, Jorge Luis Sánchez Torres<sup>1,2</sup>, María Elizabeth Álvarez Sánchez<sup>2</sup>, Marie Catherine Boll Woehrlen<sup>3</sup>, Daniel Efraín Molotla Torres<sup>1</sup>, Mayra Jazmín Morales Armenta<sup>1</sup>, Edwin Steven Vargas Cañas<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNNMVS). <sup>2</sup> Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México. <sup>3</sup> Laboratorio de Investigación Clínica, INNNMVS. <sup>4</sup> Clínica de Nervio y Músculo, INNNMVS.

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

Palabras clave: Esclerosis Lateral Amiotrófica, genes, proteínas.

**Introducción.** La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa caracterizada por la pérdida progresiva de neuronas motoras, conllevando a una parálisis y degeneración muscular progresiva. Se considera la tercera enfermedad neurodegenerativa más frecuente en el mundo. El diagnóstico se realiza en base a las características clínicas, electromiográficas, neuroimagen y genéticas. La mayoría de casos son esporádicos y la ELA familiar representa del 5 a 10%. Se considera una entidad biológicamente compleja con mutaciones en más de 20 genes que conllevan a síntomas y signos indistinguibles de casos esporádicos. Las funciones de los genes causantes de la enfermedad involucran: el plegamiento anormal de proteínas, el transporte axonal, el estrés oxidativo, la función mitocondrial y el metabolismo del RNA.

**Objetivo.** Un abordaje clínico, molecular para identificar las principales variantes genéticas en *SOD1*, *FUS*, *TARDBP*, *MATR3*, *GRN* y el análisis proteómico en plasma nos permitirán conocer mejor la patogénesis de la ELA en nuestro país.

**Material:** ACD Solución B (0,48% de ácido cítrico, 1,32% de citrato de sodio, 1,47% de glucosa); ReadyPred-2d Cleanut Kit, Master mix PCR, Big Dye Terminator V3.3, Sephadex, tiras IPG, geles SDS-PAGE (10%).

**Métodos:** Pacientes con probable ELA, que cumplieron con criterios de inclusión. Previo consentimiento informado para realizar la extracción de DNA y el análisis de los exones de cada gen amplificados por PCR y los productos analizados por secuenciación tipo Sanger. El análisis proteómico de proteínas de 20 plasmas de pacientes esporádicos y comparadas con controles sanos. Se eliminaron las proteínas abundantes y resueltas por isoelectroenfoque usando tiras IPG. Las proteínas se analizaron mediante geles SDS-PAGE (10%), teñidas con Azul Coomassie G-250 y los spots diferencialmente expresados se identificaron por espectrometría de masas (MS). La predicción y la posible participación de las proteínas en ELA y el análisis de electroferogramas se determinó mediante software bioinformáticos.

**Resultados:** La muestra fue de 154 pacientes (73 mujeres y 81 hombres), el 7.1% fueron formas familiares y 92.9% a casos esporádicos, rango de edad de 17 a 79 años. El tipo de presentación fue predominantemente braquial (70%), bulbar (20%) y crural (10%). El origen de los casos fue

CDMX y de 26 estados más de la república mexicana. Interesantemente, la presencia de antecedente demencia en el 6.5% de la muestra, 4 casos de inicio temprano, 2 formas juveniles y 4 con un inicio tardío. El análisis molecular permitió identificar 5 variantes patogénicas, 2 inciertas y 4 aparentemente benigna en *SOD1*, *TARDBP*, *FUS*, *MATR3* y *GRN*. El análisis proteómico del plasma pacientes esporádicos confirmo la presencia de 14 proteínas con diferente abundancia con respecto al plasma de individuos sanos, algunas previamente descritas como desreguladas en ELA, y 5 poco estudiadas como la Transtiretina (32.7%), Serpina (51.9%), Clusterina (30.3%), la proteína Asociada a Núcleo Accumbens (36.1%), y la Ankirina-1(44.2%).

**Discusión:** Se identificó una gran heterogeneidad clínica, la variable progresión y la presencia de demencia que confirma el espectro ELA/DFT en esta muestra estudiada, siendo aún complejo determinar un estado preclínico.

**Conclusiones:** La presencia de variantes génicas en *SOD1*, *TARDBP*, *FUS*, *MATR3* y *GRN* algunas aparentemente benignas afectan sitios críticos para la unión RNA o sitios de splicing, así como el transporte núcleo proteína-proteína. Seis proteínas diferencialmente expresadas en los pacientes con ELA que participación en procesos inflamatorio, transporte axonal, actividad proteolítica, procesos que conllevan al desarrollo de la ELA y su posibilidad de ser empleadas como biomarcadores más accesibles y menos invasivo

**Agradecimientos.** CONACYT 0262111, pacientes con ELA

### Bibliografía:

- Butti Z, Patten SA. RNA Dysregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Front Genet.* 2019; 22; 9:71202; Tomo 1: 41-62.
- Caballero-Hernandez, D., Toscano, M. G., Cejudo-Guillen, M., et al. The "Omics" of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Trends Mol Med.* 2016;22(1): 53-67.
- Coelho MB, Attig J, Bellora N, König J, Halleger M, Kaykci M, et al. Nuclear matrix protein Matrin3 regulates alternative splicing and forms overlapping regulatory networks with PTB. *EMBO J.* 2015;34(5):653-68.
- Costa, J. and Carvalho, M. Emerging molecular biomarker targets for amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Chim Acta.* 2016;455: 7-14
- Shahheydari H, Ragagnin A, Walker AK, Toth RP, Vidal M, et al. Protein Quality Control and the Amyotrophic Lateral Sclerosis/Frontotemporal Dementia Continuum. *Front Mol Neurosci.* 2017; 10:1



## SECUENCIACIÓN MASIVA DEL EXOMA COMO HERRAMIENTA DIAGNÓSTICA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE PADECIMIENTOS GENÉTICOS

Berenice Juárez<sup>1</sup>, Carmen Esmer<sup>1</sup>, Azyadeh Cobo<sup>2</sup>, Mónica Normendez<sup>3</sup>, Gino Noris<sup>1</sup>, Carla Santana<sup>1</sup>.

Biología Molecular Diagnóstica (BIMODI)<sup>1</sup>, Análisis Clínicos de León<sup>2</sup>

Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío<sup>3</sup>. bimodi@yahoo.com,

Palabras Clave: Exoma, NGS, Fenotipo-Genotipo, secuenciación masiva

**Introducción.** El uso exclusivo de criterios clínicos permite realizar el diagnóstico certero de enfermedades genéticas solamente en el 15-20% de los casos. Las técnicas de secuenciación masiva han mejorado la capacidad para identificar variantes genéticas o mutaciones, permitiendo asignar su asociación a ciertas enfermedades. Esto es de gran importancia para el diagnóstico y tratamiento adecuado de cada paciente.

**Objetivo.** Emplear la secuenciación del exoma para identificar variantes patogénicas en pacientes con síntomas heterogéneos, auxiliando en el diagnóstico del médico genetista para la clasificación del padecimiento.

**Material.** Los estudios se realizaron con muestras de 27 pacientes del bajío mexicano. El ADN se purificó con el estuche QIAamp DNA mini kit (Qiagen). El exoma se secuenció con los reactivos SureSelect (Illumina) y se analizaron en un secuenciador HiSeq 4000 (Illumina).

**Método.** Basándonos en el historial clínico y el diagnóstico realizado por el genetista y utilizando la información de las bases de datos OMIM y HPO (Human Phenotype Ontology), se estableció, para cada paciente, un panel de genes a analizar. Los resultados de la secuenciación se analizaron bioinformáticamente con la plataforma de BIMODI para la detección y priorización de variantes genéticas. Los softwares y bases de datos ClinVar, PolyPhen-2, MutationTester2, Provan/Sift y mirDNMR se usaron para la predicción de patogenicidad junto con revisiones bibliográficas.

**Resultados.** Se presentan casos con diferentes patologías para los cuales se identificaron las variables genéticas que pueden explicar los fenotipos descritos en el historial clínico y por lo tanto confirmar o modificar el diagnóstico clínico.

En 11 casos se logró una clasificación más específica del padecimiento, Tabla 1:

Dx clínico original	Dx específico tras NGS (gen)
Disgenesia cerebral y RGD	Mutación en BAZ1B y en IKBKG
Pancreatitis	Pancreatitis hereditaria (CTRC)
S. de sobre-crecimiento	S. Parkes Weber (RSA1)
Encefalopatía metabólica	Intolerancia a la Fructosa (ALDOB)
Ataxia	Paraplejía Espástica (AP5Z1)
Atrofia muscular espinal	Distroglicanopatía C4 (FKTN)
Hiperplasia Suprarrenal de aparición tardía	Hiperplasia adrenal congénita (CYP21A2)
Pancreatitis	Pancreatitis hereditaria (PRSS1)
Síndrome Ehlers-Danlos	S. Parecido a Ehlers-Danlos Clásico (TNXB)

En 4 casos el diagnóstico fue reclasificado tras el análisis del exoma, Tabla 2.

Dx clínico original	Reclasificación del Dx (gen)
Distrofia muscular de Emery Dreifuss	Distrofia muscular por deficiencia de merosina (LAMA2)
Hiperuricemia /Nefropatía	S. urémico hemolítico atípico (deleción de CFHR1 y CFHR3)
S. de Marfan	S. de Loeys-Dietz. (TGFB2)
Dilatación aórtica sindrónica	S. de Stickler tipo 2 (COL11A1)

En 10 casos el diagnóstico clínico fue confirmado al identificar la variante patogénica y el gen relacionado: S. Marfán (*TGFB2*), neurofibromatosis (*NF1*), osteogénesis imperfecta (2) (*COL1A2*), galactosemia (*GALT*), S. Alport (*COL4A4*), leucodistrofia (*ANBCD1*), neutropenia congénita (*G6PC3*), hiperplasia adrenal congénita (*CYP11B2*) y S. Rett (*MECP2*). Para 2 casos no fue posible encontrar una variante genética que explicase el fenotipo del paciente.

De las variantes genéticas encontradas, 4 no han sido previamente descritas en la literatura; sin embargo, el análisis *in silico* indica que son posiblemente patogénicas ya que alteran la estructura proteica, y explican el fenotipo del paciente.

**Discusión.** Para lograr un diagnóstico genético personalizado se requiere de: el historial clínico del paciente, establecer un panel de genes ha analizar y la interpretación bioinformática de los resultados de la secuenciación masiva. El análisis de paneles de genes basados en el fenotipo del paciente facilita la identificación de las mutaciones patogénicas causantes del padecimiento y son una herramienta valiosa cuando hay heterogeneidad en los criterios clínicos.

**Conclusión.** La adecuada comunicación entre el genetista clínico y el laboratorio de genómica es esencial para lograr una adecuada priorización de las variantes que permita un diagnóstico certero. La utilización de la secuenciación del exoma seguida del análisis de un panel de genes personalizado es una herramienta útil para resolver el diagnóstico en casos donde la clínica es insuficiente para esclarecer de qué padecimiento se trata.

**Agradecimientos.** Agradecemos al FIT de la SE y al CONAcYT por el apoyo al Proyecto 25954, a los colaboradores de BIMODI por su ayuda en la logística.

### Bibliografía.

- Shen T. *Frontiers in Genetics*. 2015. 6: 215.
- Schwarz JM, et al, 2014 *Nature Methods* Vol. 11, pp 361
- OMIM® and Online Mendelian Inheritance in Man®
- Jiang Y, et al 2017 *Nucleic acids research* Vol. 45 pp D796

## LOS POLIMORFISMOS EN LA REGIÓN PROMOTORA DEL GEN *CCL5* ESTÁN ASOCIADOS CON EL SÍNDROME ISQUÉMICO CORONARIO AGUDO Y LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE RANTES EN LA POBLACIÓN MEXICANA

Gabriel Herrera-Maya<sup>1</sup>, Gilberto Vargas-Alarcon<sup>1</sup>, Julian Ramirez-Bello<sup>2</sup>, Oscar Perez-Mendez<sup>1</sup>, Rosalinda Posadas-Sanchez<sup>1</sup>, Rebeca Lopez-Marure<sup>1</sup>, Julio Granados Arriola<sup>3</sup>, Betzabe Nieto-Lima<sup>1</sup>, Jose Manuel Frago<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. <sup>2</sup>Hospital Juárez de México. <sup>3</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de Nutrición Salvador Zubiran, Ciudad de México, México.

\* Correspondencia a: Departamento de Biología Molecular. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", Juan Badiano No. 1, Tlalpan 14080, Ciudad de México. Mexico

Teléfono: (52-55) 5573 2911 ext: 26302; Fax: (52-55) 5573 0926

Correo electrónico: mayadermata@ciencias.unam.mx, mfrago1275@yahoo.com.mx

**Introducción.** El síndrome isquémico coronario agudo (SICA) es una afección multifactorial que implica un fuerte componente inflamatorio(1). Mediado por quimiocinas que tienen un papel importante en el desarrollo de la placa aterosclerótica(2). En este trabajo, evaluamos si los polimorfismos del gen ligando (motivo C-C) 5 de quimiocina (*CCL5*) están asociados con la regulación en la activación, los niveles normales de células T expresadas y secretadas (RANTES) en plasma y la susceptibilidad al síndrome isquémico coronario agudo (SICA).

**Material.** Se utilizaron 625 pacientes con SICA, el diagnóstico de SICA se realizó de acuerdo con las pautas de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y el Colegio Americano de Cardiología (ACC), y 700 individuos control.

**Método.** Tres polimorfismos del gen *CCL5* ubicados en la región promotora [rs2280788, rs1800825 y rs2107538] se genotiparon mediante ensayos TaqMan de 5'exonucleasa. Para los niveles plasmáticos de RANTES se utilizó la prueba ELISA (RANTES Human Instant ELISA™ Kit, ThermoFisher Scientific, USA).

### Resultados.

Tabla 1. Distribución de los polimorfismos de *CCL5* en pacientes y controles.

	Frecuencias Genotípicas n (%)			Modelo	RM(95%IC)	Valor P
<b><i>CCL5</i> -109 C/T (rs1800825)</b>						
Control	AA	AG	GG			
(n=700)	547 (0.78)	137 (0.19)	9 (0.013)	Codominante	1.27 (0.98 - 1.65)	<b>0.04</b>
SICA				Dominante	1.33 (1.03 - 1.71)	<b>0.03</b>
(n=625)	460 (0.73)	148 (0.23)	16 (0.025)	Aditivo-Log	0.82 (1.06 - 1.67)	<b>0.02</b>
<b><i>CCL5</i> -403 G/A (rs2107538)</b>						
Control	GG	GA	AA			
(n=700)	353 (0.50)	292 (0.42)	48 (0.06)	Codominante	1.62 (1.08 - 2.4)	<b>0.04</b>
SICA				Recesivo	1.63 (0.96 - 1.35)	<b>0.01</b>
(n=625)	309 (0.49)	248 (0.39)	68 (0.19)			

SICA-Síndrome isquémico coronario agudo, FAM-Alelo de menor frecuencia, RM-Razón de momios, IC-Intervalo de confianza. Los valores P se calcularon con análisis de regresión logística, y la razón de momios fue ajustada por género, edad, presión arterial, IMC, glucosa, dislipidemia, hábitos en el consumo de tabaco y alcohol.

**Discusión.** De acuerdo con nuestros datos, Simeoni et al. reportaron que el alelo A -403 del polimorfismo *CCL5* -403 G/A puede aumentar el riesgo de desarrollar SICA (RM = 1.36) y enfermedad coronaria aguda (ECA) (RM = 1.30) en la población alemana (3). De manera controvertida, Herder et al., reportan recientemente que el polimorfismo *CCL5* -403 G/A no está asociado con ECA en la población caucásica (4). Por otro lado, el análisis del polimorfismo *CCL5* -109 G/A mostró que el alelo G

aumentó el riesgo de desarrollar SICA en nuestra población. En contraste con nuestros datos. Jabir et al., informaron que el *CCL5* -109 G/A SNP no estaba asociado con el riesgo de desarrollar ECA. Además, los autores informaron que este SNP no estaba asociado con los niveles plasmáticos de RANTES en la población de Arabia Saudita (5). Hasta donde sabemos, nuestro trabajo describe la asociación del polimorfismo *CCL5* -109 G/A con el riesgo de desarrollar SICA. En este contexto, sugerimos que las discrepancias observadas entre los polimorfismos del gen *CCL5* y el riesgo de desarrollar enfermedades coronarias en los diferentes estudios podrían deberse al origen étnico de las poblaciones. Es un hecho que los alelos de riesgo -109 G y -403 A se asociaron con el desarrollo de SICA en nuestra población, pero no con niveles más altos de RANTES, como se propuso en nuestra hipótesis inicial.

**Conclusión.** Nuestro hallazgo sugiere que los polimorfismos rs1800825 y rs2107538 están asociados con el riesgo de desarrollar SICA y con concentraciones plasmáticas más bajas de RANTES en la población estudiada.

**Agradecimientos.** Los autores agradecen a los participantes del estudio, a los técnicos Silvestre Ramírez-Fuentes y Marva Arellano-González por su participación en la recolección de muestras y extracción de ADN. Gabriel Herrera-Maya fue apoyado por una beca del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), número CVU: 545322. Por otro lado, este trabajo fue apoyado en parte por subvenciones del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Número de proyecto 233277), Ciudad de México, México.

### Bibliografía.

1. Libby P. Nature. 2002;420(6917):868-74.
2. Zerneck A, Shagdarsuren E, Weber C. Arter Thromb Vasc Biol. 2008;28(11):1897-908.
3. Simeoni E, Winkelmann BR, Hoffmann MM, Fleury S, Ruiz J, Kappenberg L, et al. Eur Hear J. 2004;25(16):1438-46.
4. Herder C, Peeters W, Illig T, Baumert J, de Kleijn DPV, Moll FL, et al. PLoS One. 6(12), 2011.
5. Jabir NR, Firoz CK, Kamal MA, Damanhour GA, Alama MN, Alzahrani AS, et al. J Clin Lab Anal. 31: e22092, 2017.

## BÚSQUEDA DE BIOMARCADORES GENÓMICOS ASOCIADOS AL SUICIDIO EN PACIENTES MEXICANOS CON SÍNDROME DEPRESIVO MAYOR

María Fernanda Serna Rodríguez<sup>1</sup>, Antonio Ovalle Carcaño<sup>1</sup>, Mario Alberto Hernández Ordoñez<sup>2</sup>, Iván Alberto Marino Martínez<sup>3</sup>, José Alfonso Ontiveros Sánchez de la Barquera<sup>4</sup>, Antonio Alí Pérez Maya<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> UANL, Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina.

<sup>2</sup> UANL, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Departamento de Medicina Forense.

<sup>3</sup> UANL, Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, Unidad de Terapias Experimentales.

<sup>4</sup> UANL, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Departamento de Psiquiatría.

Autor de Correspondencia: Dr.C. Antonio Alí Pérez Maya.

E-mail: bioquimicomty@gmail.com

*Palabras clave: Suicidio, polimorfismos, biomarcadores*

**Introducción.** Anualmente, cerca de 800,000 personas se quitan la vida y muchas más intentan hacerlo. El suicidio en 2015, fue la segunda causa de defunción en el grupo etario de 15 a 29 años en todo el mundo (1). En México, se registraron 6,291 suicidios en el 2016, lo cual representa una tasa de 5.1 fallecidos por cada 100 mil habitantes (2). El suicidio es un problema grave de Salud Pública, pero desgraciadamente su prevención y control no son tareas fáciles. Se estima que alrededor del 43% de la variabilidad en la conducta suicida pudiera ser explicada por la genética (3) y se han reportado diversos biomarcadores sanguíneos prometedores para predecir el suicidio, al menos en las poblaciones de pacientes psiquiátricos (4). En este contexto, la identificación y evaluación de variantes con probable asociación al suicidio en nuestra población, adquieren una enorme importancia como potenciales biomarcadores.

El objetivo de este trabajo fue identificar posibles biomarcadores asociados al suicidio en población mexicana.

**Material y Métodos.** Se obtuvieron 161 muestras de ADN extraídas de biopsias de personas que consumaron el suicidio, 45 aisladas de sangre periférica de pacientes con síndrome depresivo mayor con ideación suicida y 136 a partir de sangre periférica de sujetos controles. Se realizó una genotipificación mediante PCR-tiempo real con sondas *TaqMan*® diseñadas para la identificación de polimorfismos en los genes *SAT-1*, *IL-16* y *ABCA1* y se analizó su probable asociación con el suicidio.

**Resultados.** Los tres polimorfismos de *SAT-1* evaluados (rs6627980, rs5925934 y rs56258994), al ser analizados de forma independiente no mostraron asociación con el suicidio. Sin embargo, al analizarlos en conjunto, se encontró asociación del haplotipo A-T-T con el suicidio en mujeres ( $p < 0.0001$ ). También se evaluó el polimorfismo rs16944 de *IL-1B* y no se hallaron diferencias en cuanto a la frecuencia de genotipos entre casos y controles, observándose que en ambos grupos se encuentra principalmente el genotipo heterocigoto. Por otro lado, el análisis del SNP rs4149268 del gen *ABCA1* presentó una probable asociación con el suicidio, siendo que el genotipo homocigoto para el alelo variante T exhibió un odds ratio (OR) de 2 (CI 95%=1.18-

3.37) en la población general y particularmente, se presenta un riesgo 2.61 veces mayor en los hombres.

**Discusión.** El gen *SAT-1* está reportado en la literatura como el principal biomarcador asociado al suicidio. En este trabajo se analizaron tres polimorfismos en dicho gen, dos en el promotor y uno en la región 3' flanqueante. Debido a que estos SNPs de manera individual no presentaron asociación con el suicidio, se realizó un análisis de asociación por haplotipo, encontrándose que una de las 8 combinaciones probables, presentó asociación con el suicidio en mujeres, siendo esta: rs6627980 (A), rs5925934 (T) y rs56258994 (T) ( $p = < 0.0001$ ). Por otro lado, se ha reportado que un aumento en la capacidad de eflujo del colesterol mediada por la bomba *ABCA1* es un probable factor de riesgo asociado al suicidio, por lo cual variaciones que puedan conducir a cambios en la expresión de dicho gen cobran importancia. Con base a los resultados obtenidos, el alelo variante T parece ser un probable factor de riesgo asociado al suicidio, incrementando 2 veces el riesgo de consumir el suicidio sobre la población general y de 2.61 en hombres.

**Conclusiones.** El alelo variante T del polimorfismo rs4149268 en *ABCA1* es un probable biomarcador asociado al suicidio, siendo el riesgo mayor en hombres. Por otro lado, la combinación de los polimorfismos rs6627980, rs5925934 y rs56258994 en el haplotipo A-T-T de *SAT-1* presenta asociación con el suicidio en mujeres mexicanas. Este es el primer reporte genómico en el que se asocia un polimorfismo en el gen *ABCA1* y un haplotipo del gen *SAT-1* con el suicidio.

**Agradecimientos.** Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por su apoyo para la realización de este Trabajo de tesis que es parte del proyecto 5012 de la Convocatoria para atender problemas nacionales.

### Bibliografía:

1. Suicidio [Internet]. Who.int. 2019 Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/suicide>
2. Estadísticas a propósito del día mundial para la prevención del suicidio. Datos Nacionales [Internet]. Inegi.org.mx. 2019. Disponible en: [https://www.inegi.org.mx/contenidos/salade\\_prensa/aproposito/2018/suicidios2018\\_Nal.pdf](https://www.inegi.org.mx/contenidos/salade_prensa/aproposito/2018/suicidios2018_Nal.pdf)
3. Courtet P. Understanding Suicide. Cham: Springer; 2016.
4. Blasco-Fontecilla H et al. Predicting Suicidal Behavior: ¿Are We Really that Far Along? Comment on "Discovery and Validation of Blood Biomarkers for Suicidality". *Current Psychiatry Reports*. 2013;15(12).

# ALTA FRECUENCIA DE DEPRESIÓN MAYOR EN LA POBLACIÓN MAYA-MESTIZA DE YUCATÁN: IMPLICACIÓN DE LA VARIANTE GENÉTICA RS2428707 (*HTR2C*)

Marta Menjívar<sup>1,2,3</sup>, Erandi Bravo Armenta<sup>3</sup>, Barbara Peña-Espinoza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Genómica de la Diabetes, Campus Yucatán UNAM, Yucatán, México

<sup>2</sup>Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, UNAM, CdMx, México

<sup>3</sup>Unidad de Medicina Personalizada UNAM en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán

Autor para correspondencia: [menjivar@unam.mx](mailto:menjivar@unam.mx)

**Palabras clave:** depresión mayor, variante genética, maya-mestizo

## Introducción.

La depresión mayor es la enfermedad psiquiátrica más común. Tiene un origen multifactorial con determinantes genéticos, bioquímicos y psicosociales. Es la comorbilidad más asociada a enfermedades sistémicas, en las cuales modifica su pronóstico y sobrevida, además de ser un factor de riesgo para suicidio. La prevalencia de depresión en México es del 9.1%. La Península de Yucatán tiene una de las tasas más elevadas de muertes por suicidio (8.4%). La población de Yucatán se distingue por un componente ancestral maya único. La base genética de la depresión mayor se caracteriza por la presencia de polimorfismos en genes relacionados con la vía serotoninérgica. Estudios recientes en la población mexicana han relacionado las variantes rs7305115 (*TPH-2*) y el rs2428707 (*HTR2C*) con el riesgo de suicidio. El objetivo de este estudio fue determinar si estas variantes genéticas están asociadas con depresión mayor en la población adulta maya mestiza.

## Material y Métodos.

Estudio descriptivo, comparativo y transversal, en 352 adultos Maya-mestizos usuarios del Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY) de diciembre de 2017 a octubre de 2018. El diagnóstico de depresión mayor y riesgo suicida fue con los módulos A y C del MINI (Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional versión 5.0.0). Se contó con la autorización del Comité de Ética del HRAEPY y con el consentimiento informado firmado por los participantes. La extracción de DNA genómico se realizó a partir de sangre total mediante la técnica de Miller et. al., se cuantificaron en el espectrofotómetro *NanoDrop Lite*®, la integridad fue verificada en geles de agarosa al 1%. La genotipificación se llevo a cabo con sondas *TaqMan*® en el equipo de qPCR QS5 Marca Applied Biosystem. El 10% de las muestras fueron genotipificadas por duplicado. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 21, se compararon las variables paramétricas con t-Student y las variables no paramétricas con U Mann-Whitney. Se verificó el equilibrio de Hardy-Weinberg y se compararon las frecuencias alélicas con lo reportado en otras poblaciones mediante una prueba de Chi<sup>2</sup>, el análisis de asociación se realizó con la regresión logística multinomial con variables fijas.

## Resultados y Discusiones.

Se incluyeron 352 participantes (181 casos y 171 controles). La prevalencia de depresión mayor fue de 39% y riesgo

suicida de 25%. Se genotiparon las 352 muestras, las frecuencias genotípicas del polimorfismo rs7305115 (*TPH-2*) en población Maya-mestiza fueron: AA (0.38), AG (0.49) y GG (0.13) y las frecuencias alélicas A (0.62) y G (0.38), las cuales presentan diferencias estadísticas con respecto a la población europea (P=0.004) y africana (P=0.0018). Sin embargo, a pesar de estas diferencias, la variante rs7305115 del gen *TPH-2* no presentó asociación con depresión mayor en la población Maya-mestiza. Por otro lado, el polimorfismo rs2428707 del gen *HTR2C* mostró las siguientes frecuencias genotípicas: CC (0.93), CT (0.067) y TT (0.03) con una distribución alélica de C (0.96) y T (0.04), presentó diferencias estadísticamente significativas con la población europea (P=0.026) y africana (P=0.0001). Es de suma importancia resaltar que la variante rs2428707 de (*HTR2C*) se asoció con depresión mayor bajo el modelo de herencia dominante OR=2.674, 95%IC:1.101-6.496, (P=0.039). Los resultados encontrados son de suma importancia, debido a que este es el primer reporte que asocia a la variante rs2428707 del gen *HTR2C* con depresión mayor en la población mexicana Maya-mestiza.

## Conclusiones.

La frecuencia de depresión mayor en la población Maya-mestiza es mayor a lo reportado en la población general en nuestro país y a lo reportado en la literatura internacional, evidenciando la necesidad de programas dirigidos enfocados a un diagnóstico y tratamiento temprano, ayudando de esta manera a prevenir desenlaces fatales. Además, los resultados sugieren que existen variantes genéticas en la población Maya-mestiza que confieren mayor susceptibilidad para el desarrollo de depresión mayor. Es necesario hacer más estudios que ayuden a revelar el fondo genético de la depresión en esta población.

**Agradecimientos.** Apoyo DGAPA IT202217

## Bibliografía

- Miller S, Dykes D, Polesky H. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. 1988. *Nucleic Acids Research*. Vol 16: p 1215.
- López-Narváez ML, Tovilla-Zárate CA, González-Castro TB, Juárez-Rojop I, Pool-García S, Genis A, et al. Association analysis of TPH-1 and TPH-2 genes with suicidal behavior in patients with attempted suicide in Mexican population. *Compr Psychiatry*. 2015;61:72-7.

## SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INFANTIL: REPORTE DE DOS CASOS CON SÍNDROME DE BLAU Y UNO CON POLISEROSITIS

Carlos Córdova-Fletes<sup>1</sup>, Martha M. Rangel-Sosa<sup>2</sup>, Lizeth A. Martínez Jacobo<sup>2</sup>, Luis Eduardo Becerra-Solano<sup>3</sup>, Carmen Araceli Arellano-Valdés<sup>4</sup> y José E. García-Ortiz<sup>5,6</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>Vicerrectoría de Ciencias de la Salud, Departamento de Ciencias Básicas, Universidad de Monterrey, San Pedro Garza García, México. <sup>3</sup>Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, HGO 4 Luis Castelazo Ayala, Cd. México. <sup>4</sup>Departamento de Medicina Interna y Reumatología pediátrica, UMAE pediatría, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco, México. <sup>5</sup>División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. <sup>6</sup>Dirección de Educación e Investigación en Salud, UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia, CMNO-IMSS. Guadalajara, Jalisco, México.

[carlos.cordovafi@uanl.edu.mx](mailto:carlos.cordovafi@uanl.edu.mx); [jose.elias.garcia@gmail.com](mailto:jose.elias.garcia@gmail.com)

**Palabras clave:** Enfermedades inflamatorias, Secuenciación de exoma completo, NOD2, MEVF.

**Introducción.** El síndrome Blau (BS, OMIM #186580) es una enfermedad rara autoinflamatoria crónica con un patrón de herencia autosómico dominante. Clínicamente se caracteriza por la triada clásica de artritis granulomatosa, uveítis recurrente y dermatitis con inicio antes de los 4 años de edad. Por otro lado, la poliserositis (también conocida como fiebre mediterránea familiar, FMF), es un trastorno autoinflamatorio autosómico recesivo/dominante caracterizado por fiebre, serositis o sinovitis y erupciones cutáneas (OMIM #134610). Interesantemente, BS es parte del diagnóstico diferencial de la FMF. En este reporte presentamos 3 pacientes clínicamente heterogéneos diagnosticados inicialmente como BS; 2 de ellos presentaron variantes potencialmente patogénicas en *NOD2*, mientras el otro paciente exhibió una variante en *MEVF*, de acuerdo con datos de secuenciación de exoma completo (WES).

**Material.** ADN genómico de tres pacientes (1 masculino; 2 femeninas). Los pacientes presentan, entre otras características, lesiones dermatológicas, artritis granulomatosa en carpos, tobillos y rodillas; dos de ellos secuelas de uveítis crónica.

**Métodos.** A partir de 50ng de ADN genómico de cada paciente, se prepararon las bibliotecas de exoma con el kit TruSeq Rapid Exome Library Preparation (Illumina) que incluye sondas para la captura de 214,405 exones. Se realizó una secuenciación "pair-end" de 2x75 pb en el equipo MiSeq (Illumina). Las secuencias se alinearon contra el genoma de referencia GRCh37/hg19 con el algoritmo BWA Enrichment v2.1.0.0 y la llamada de variantes se realizó con el software GATK 1.6. Los datos fueron analizados en las plataformas BaseSpace y VariantInterpreter (Illumina).

**Resultados.** Para el paciente 1, encontramos una variante de nucleótido único (SNV) missense heterocigota en *NOD2* (c.1000 C>T, chr16:50744822) conduciendo al cambio p.Arg334Trp. La profundidad total y el GQX para esta

variante fueron 97 (alelo alternativo = 46) y 99, respectivamente. El paciente 2 también presentó una SNV heterocigota en *NOD2* (c.1538 T>C, chr16:50745360), causando el cambio p.Met513Thr. La profundidad total y el GQX para esta variante fueron 27 (alelo alternativo = 10) y 99, respectivamente. Interesantemente, el paciente 3, no exhibió variantes en *NOD2*, en cambio, presentó una SNV heterocigota en *MEVF* (exon 10, c.2084A>G, chr16:32934033243403), conduciendo al cambio p.Lys695Arg en la proteína codificada. *In silico*, las primeras dos variantes fueron predichas para ser deletéreas, mientras que para la última, sólo una plataforma la predijo como patogénica.

**Discusión.** Aunque el BS parece ser heterogéneo, este se caracteriza principalmente por la triada de artritis, uveítis y dermatitis, y se considera una entidad monogénica casi exclusivamente relacionada a mutaciones de ganancia de función (GF) en el gen *NOD2*. Estas mutaciones GF pueden conducir a una activación sostenida de NF- $\kappa$ B, disparando una producción excesiva de citosinas inflamatorias como IL-1b, IL-6, TNF $\alpha$  e IL-18<sup>1</sup>. Respecto al paciente 3, las mutaciones en el exon 10 de *MEVF* se han asociado a FMF. Notablemente, individuos que no presentan la variante p.Met694Val (en exon 10) se espera que sean ligeramente afectados (i.e., aquellos con ataques inflamatorios infrecuentes) (Genereviews). No obstante, este paciente exhibió la forma grave (incluyendo artritis) de FMF.

**Conclusiones.** Las SNV en *NOD2* y *MEVF* son las candidatas para explicar el fenotipo de los pacientes, lo que muestra la utilidad de la WES para diagnosticar enfermedades inflamatorias.

**Agradecimientos.** A los pacientes y sus padres por su colaboración. A CONACYT por el financiamiento del proyecto bajo el número de registro 268123. Registro ética UANL: B115-003. MMRS fue apoyada con una beca de CONACYT.

### Bibliografía.

1. Rose CD. 2017. *Pediatr Dermatol.* 34(2):216-218.

## HAPLOGENOTIPOS FUNCIONALES EN CD36 Y PERFIL LIPÍDICO EN PACIENTES CON LEG Y SUJETOS SANOS

Bertha Campos-Lopez<sup>1</sup>, José Francisco Muñoz-Valle<sup>1</sup>, Isela Parra-Rojas<sup>2</sup>, Luis Enrique Bernal-Hernández<sup>1</sup>, Luz Elena Ramos-Arellano<sup>2</sup>, Barbara Vizmanos-Lamotte<sup>3</sup>, Sergio Cerpa-Cruz<sup>4</sup>, Margarita Montoya-Buelna<sup>1</sup>, Edith Oregón-Romero<sup>1</sup>, Andrea Verónica Aviña-Díaz<sup>1</sup>, Jorge Hernández-Bello<sup>1</sup>, Ulises De la Cruz-Mosso\*<sup>1</sup>

1.- IICB, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara Jalisco, bertha.campos@live.com, \*ulises\_cdm@hotmail.com, 2.- LIOD, FCQB, Universidad Autónoma de Guerrero, 3.- UDG-CA-454 Alimentación y Nutrición en el Proceso Salud-Enfermedad, CUCS, Universidad de Guadalajara, 4.- Servicio de Reumatología, O.P.D. Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.

*Palabras clave: CD36, haplogenotipo, lupus eritematoso generalizado*

**Introducción.** El gen humano *CD36* (SR-B2) localizado en el cromosoma 7q21.11 codifica para el receptor *CD36*, en el cual se han descrito polimorfismos asociados con alteraciones en el metabolismo lipídico. De manera particular, los polimorfismos de nucleótido único (SNP) -33137 A/G, -31118 G/A y -22674 T/C contribuyen a la modulación del perfil lipídico en sujetos con normopeso, donde la presencia del haplotipo homocigoto (haplogenotipo) AAT se asoció con riesgo de presentar niveles de LDL >100 mg/dL y de colesterol >200 mg/dL, lo cual destaca su potencial contribución en las dislipidemias (1). Notablemente, niveles altos de LDL, triglicéridos y niveles bajos de HDL son comunes en pacientes con lupus eritematoso generalizado (LEG), donde las dislipidemias alcanzan una prevalencia del 60% en pacientes con más de 3 años de diagnóstico y son descritas como un "patrón lúpico" en pacientes con actividad clínica (2,3).

**Objetivo.** Determinar la asociación de los haplogenotipos en el gen *CD36* con el perfil lipídico en pacientes con LEG.

**Material.** Estudio de casos y controles con 112 sujetos control (SC) y 100 pacientes con LEG clasificados de acuerdo al ACR 1997.

**Métodos.** La genotipificación de los polimorfismos -33137 A/G, -31118 G/A y -22674 T/C fue por PCR-RFLPs y el análisis estadístico fue con STATA v 9.2.

**Resultados.** Las frecuencias haplotípicas no presentaron diferencias entre LEG y SC ( $p=0.094$ ). El haplotipo AAT fue el más frecuente (LEG=43% vs SC=42%) seguido por el GGC (LEG=15% vs SC=16%), AAC (LEG=9% vs SC=11%), AGT (LEG=6% vs SC=11%) y en menor frecuencia los haplotipos, GGT, GAT (LEG=6% vs SC=6%). Las frecuencias haplogenotípicas no mostraron

diferencias significativas por grupo de estudio ( $p=0.5$ ). El haplogenotipo AAT/AAT fue el más frecuente (LEG=27.84 % vs SC=20%), seguido de AGT/GAC (LEG=16.49% vs SC=20%), AGT/AAT (LEG=7.22% vs SC=12.73%), AAT/AAC (LEG=10.31 % vs SC=10 %) y otros con una frecuencia < 6% (LEG=38.13 % vs SC=37.27%). El perfil lipídico (Colesterol, Triglicéridos, LDL, y HDL) fue estratificado por haplogenotipos más frecuentes. En ambos grupos de estudio no se observaron diferencias significativas de acuerdo a esta estratificación. Sin embargo los pacientes con LEG presentaron una alta prevalencia de dislipidemias caracterizadas por un índice aterogénico elevado (74.4%).

**Discusión.** No se observaron diferencias significativas para las frecuencias haplotípicas y haplogenotípicas y al estratificar por haplogenotipos al perfil lipídico en ambos grupos de estudio.

**Conclusión.** Los polimorfismos -33137 A/G, -31118 G/A y -22674 T/C en su combinación en haplogenotipos no son marcadores de susceptibilidad genética para LEG o dislipidemias.

**Agradecimientos.** UDG-PTC 1401 (UDCM) Apoyo a la Incorporación de NPTC SEP-PRODEP 2018

### Bibliografía.

1. Ramos-Arellano, L. E., Salgado-Bernabé, A. B., Guzmán-Guzmán, I. P., Salgado-Goytia, L., Muñoz-Valle, J. F., & Parra-Rojas, I. (2014). CD36 haplotypes are associated with lipid profile. *Lipids in Health and Disease*, 12:167
2. Szabó MZ, Szodoray P, Kiss E. (2017). Dyslipidemia in systemic lupus erythematosus. *Immunol Res* 2017;65:543–50.
3. Tsokos, G 2011. Systemic lupus erythematosus. *N. Engl. J. Med.* 365(22):2.



## CARACTERIZACIÓN DE VARIANTES DE LA REGIÓN CLUSTER DE MUTACIONES DEL GEN APC CON BASE EN EL PROYECTO ENSEMBL

Helen Haydee Fernanda Ramírez Plascencia<sup>1\*</sup>, Melva Gutiérrez Angulo<sup>1,2</sup>, \*\*María de la Luz Ayala Madrigal<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera" y Doctorado en Genética Humana, CUCS, <sup>2</sup>CUALTOS, Universidad de Guadalajara. \*\*Luz.ayala@academicos.udg.mx

\*helen.ramirez@alumnos.udg.mx

**Palabras clave:** gen APC, variantes genéticas, bases de datos genómicos.

**Introducción:** El gen supresor de tumores APC se localiza en 5q22, mide 138.7 kb y contiene 20 exones. En el exón 15 se ubica una Región Cluster de Mutaciones (MCR), donde se concentran la mayoría de variantes patogénicas (1), pese a esto, la descripción de la MCR incluyendo su delimitación, distribución y tipo de variantes no se define claramente. En términos de secuencia genómica y variación, la información más actualizada la describe el proyecto Ensembl (2), sin embargo, se requieren curadores que integren datos de diferentes recursos bioinformáticos para desarrollar enfoques de recopilación y caracterización de variantes genéticas para el análisis de proyección de su posible efecto en la proteína (3).

**Objetivo:** Analizar la variación del hotspot mutacional del gen APC, conocido como Región Cluster de Mutaciones para su revisión y análisis sistemático.

**Material:** Se integró información para delimitar la MCR con base en selección de reportes de literatura. Las bases de datos seleccionadas para el análisis de variación fueron: Ensembl, SNP-Database NCBI, ClinVar database, Phosphosite Plus y COSMIC, con fecha de acceso agosto 2018.

**Métodos:** Se describieron las variantes considerando el tipo de cambio, clasificación, frecuencia, distribución, análisis de cambios puntuales y modificaciones postraduccionales (MPT). Se realizó el análisis *in silico* de la predicción funcional en la proteína APC de variantes *missense*, *nonsense* y *frameshift* y el modelaje tridimensional parcial de la región en la proteína. **Resultados:** Se definieron criterios para la delimitación de la región y se determinó que la MCR del gen APC mide 741 pb, se localiza en la posición 112, 839,391 - 112, 840,132 del cromosoma 5 en el genoma de referencia GRCh38.p12. En la proteína APC, esta secuencia corresponde a 247 codones, del 1,265 al 1,512, se caracteriza por la presencia de repeticiones de 20 aminoácidos que forman el dominio de unión a beta-catenina. El número total de variantes fue de 292, de

las cuales: 43% (n=125) son *missense*, 31% (n=90) son sinónimas, 8% (n=23) son *frameshift* y 7% (n=20) son variantes tipo *nonsense*. Por otra parte, se identificó que el 11% (n=34) correspondía a variantes multialélicas que presentaron conflicto de clasificación. Se determinó que el 89% de las variantes multialélicas tuvieron predicción deletérea mediante análisis *in silico* en los software SIFT-INDEL, Enterprise-X predictor y Polyphen-2. Adicionalmente, se modeló parte de la región de interés en su estado normal (secuencia de referencia) y la región incluyendo algunas variantes. Así se evidenció el efecto de las variantes en la estructura y propiedades bioquímicas de la proteína.

**Discusión:** A pesar de que la MCR fue descrita por primera vez en 1992 por Miyoshi *et al.* no definieron claramente los límites de la región; por lo que el análisis del *cluster* se vio sesgado en función de los discernimientos no unificados de cada grupo de trabajo que la analiza. En el presente proyecto, se conjuntaron los criterios de delimitación para su análisis integral.

**Conclusiones:** En promedio se encontró una variante cada 2.5 pb. Las variantes más frecuentes fueron *missense*. El 89% de las variantes multialélicas se predijeron deletéreas mediante su análisis *in silico*. Se localizaron 34 sitios dentro de la MCR susceptibles a MPT. Las variantes *frameshift* y *nonsense* fueron las que causaron mayor impacto en la estructura secundaria del polipéptido codificado por un segmento de la MCR de acuerdo al modelaje tridimensional.

**Agradecimientos:** Al Dr. en C. Benito Donato Minjarez Vega por su asistencia en el modelado de proteínas y a Josselyn Jiménez por su apoyo en la recolección de datos.

HHFRP es Doctorante en Genética Humana y cuenta con beca CONACYT.

### Bibliografía:

1. Miyoshi, Y., Nagase, H., Ando, H., Horii, A., *et al.* (1992). Hum Mol Gen et.1 (4):229-33.
2. Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., *et al.* (2015). Genet Med. 17(5):405-24.
3. Zhou, H., GA, M., Skolnick, J. (2018). PLoS One. May 3; 13(5):e0196849.

## FIRMA GENÓMICA EN CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO ASOCIADAS A LA RESPUESTA PATOLÓGICA COMPLETA EN QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE

Mónica Cantú-Martínez, Sandra Santuario-Facio, Gerardo Magallanes-Garza, Emmanuel Martínez-Ledesma, Víctor Treviño-Alvarado, Augusto Rojas-Martínez, Servando Cardona-Huerta, Rocío Ortiz.

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey, [ortizl@tec.mx](mailto:ortizl@tec.mx)

Palabras clave: Cáncer de Mama Triple Negativo, Firma Genómica, Respuesta patológica completa.

**Introducción:** El Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN) representa el 15-20% de todos los Cánceres de Mama y se caracteriza su difícil control y peor pronóstico en comparación con otros subtipos (1). Actualmente las pacientes con CMTN no se benefician de las terapias blanco dirigidas debido a que no se han identificado blancos moleculares apropiados que mejoren la supervivencia global. No obstante, el uso de quimioterapia neoadyuvante ha llevado a producir una respuesta patológica completa (pCR) en el 30% de las veces (2). El objetivo de este estudio fue identificar una firma genómica que sirva para identificar genes (biomarcadores) que ayuden en la predicción de pCR en CMTN.

**Material:** Se seleccionaron prospectivamente 40 pacientes con diagnóstico histopatológico de CMTN no metastásico programadas para quimioterapia neoadyuvante y que firmaron previamente el consentimiento de donación altruista de tejidos "Altru-Pro" (P000088-Altru-Pro-CI-Cr002) de las cuales se recolectó tejido tumoral fresco de la biopsia tipo trucut al momento del diagnóstico. Se utilizó kit comercial de extracción de RNA (Qiagen), y kit comercial para el análisis de microarreglos (Plataforma Affymetrix, kit GeneChip Human Genome U133 Plus 2.0.).

**Métodos:** Se realizó una revisión de expedientes para evaluar datos epidemiológicos, evolución clínica y respuesta patológica obtenida según los criterios de AJCC8. Se realizó extracción de RNA total del tejido tumoral y se procesó usando protocolo de microarreglos de expresión de Affymetrix. Para análisis estadístico de las variables clínicas se utilizó estadística descriptiva pruebas de t-test,  $\chi^2$  y ANOVA. La normalización de los datos se realizó utilizando Robust Microarray Algoritmo (RMA) y MAS5. Se evaluaron las diferencias en la expresión génica evaluando el Fold Change (FC) entre grupos, utilizando pruebas de T-test. La significancia estadística en todas las pruebas fue de  $p \leq 0.05$ .

**Resultados:** De las pacientes seleccionadas, 39 pacientes tuvieron la calidad adecuada para el análisis de microarreglos. Hasta el momento se conoce la respuesta patológica de 35 pacientes. De estas pacientes se encontró una pCR del 25.7% (9/35). De acuerdo a la expresión global se encontraron 27 sondas diferencialmente expresadas (Fold Change  $\pm 1$ ,  $p$  value  $< 0.01$ ) entre los grupos (pCR vs. no pCR), las cuales

representan a 25 genes. De estos 17 están sobre expresados (CCL21, GPR64, TMEM71, PTGS2, CCR7, XK, IL7R, SPINK6, HOXA2/HOTAIRM1, NAPS, GALNT12, HAS2, GPR183, LHX2, BACH2, C1QTNF2, y PPBP) y 8 están sub expresados (STARD10, KLHDC10, SPATA17, LONP2, PBX1, CCDC113, PARD6B, y LOC100507516) en las pacientes con pCR.

**Discusión:** Mediante el análisis de redes de genes, dos de los genes que se encuentran sobre-expresados, CCL21 y CCR7, y que están relacionados con alcanzar la pCR forman parte de los procesos del sistema inmunológico, en la actividad de células T. Por lo tanto, es posible que las pacientes con CMTN pueden tener un mejor pronóstico al tener sobre estimuladas vías inmunológicas (3, 4). No obstante, es necesario la validación de estos datos mediante qPCR y estudios funcionales.

**Conclusiones:** Este trabajo describe una firma genómica en pacientes con CMTN que alcanzaron una pCR, dentro de la cual se señalan posibles biomarcadores predictivos de pCR.

**Agradecimientos:** Fondos institucionales del Tecnológico de Monterrey. Grupo de Investigación con Enfoque Estratégico en Investigación Oncológica.

### Bibliografía:

1. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2007;13(15 Pt 1):4429-34. Epub 2007/08/03.
2. Foulkes WD, Smith IE, Reis-Filho JS. Triple-negative breast cancer. *The New England journal of medicine*. 2010;363(20):1938-48. Epub 2010/11/12.
3. Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, et al. STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic acids research*. 2019;47(D1):D607-D13. Epub 2018/11/27.
4. Li X, Warren S, Pelekanou V, et al. Immune profiling of pre- and post-treatment breast cancer tissues from the SWOG S0800 neoadjuvant trial. *Journal for immunotherapy of cancer*. 2019;7(1):88. Epub 2019/04/11.

# ESTUDIO DE ASOCIACIÓN A NIVEL DE GEN EN PACIENTES PSIQUIÁTRICOS CON INTENTO DE SUICIDIO

Thelma Beatriz González Castro<sup>1</sup>, José Jaime Martínez Magaña<sup>1,2</sup>, Alma Delia Genis Mendoza<sup>2</sup>, Carlos Alfonso Tovilla Zárate<sup>1</sup>, Isela Esther Juárez Rojop<sup>1</sup>, Rubicel Díaz Martínez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, <sup>2</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica  
estudiante: thebeagoncas@gmail.com; asesor: alfonso\_tovillaz@yahoo.com.mx

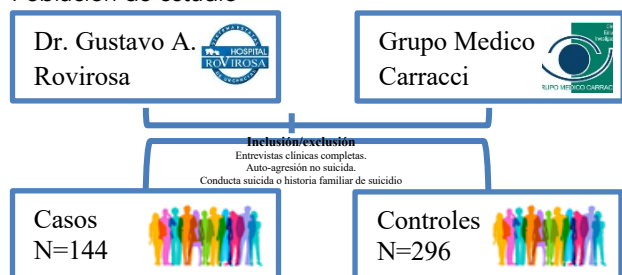
*Intento de suicidio, pacientes psiquiátricos, genoma completo*

**Introducción:** La conducta suicida se ha establecido que es parcialmente heredable, y está relacionada con trastornos psiquiátricos (1). Sin embargo, la mayoría de la información reportada se dirige a individuos caucásicos y asiáticos (2). Por lo tanto, nuestro objetivo era realizar un estudio de asociación a nivel de genes en individuos psiquiátricos mexicanos diagnosticados con intento de suicidio.

**Material:** La genotipificación se realizó con el microarreglo comercial Infinium PsychArray BeadChip, siguiendo el protocolo y las condiciones establecidas por el proveedor (3,4).

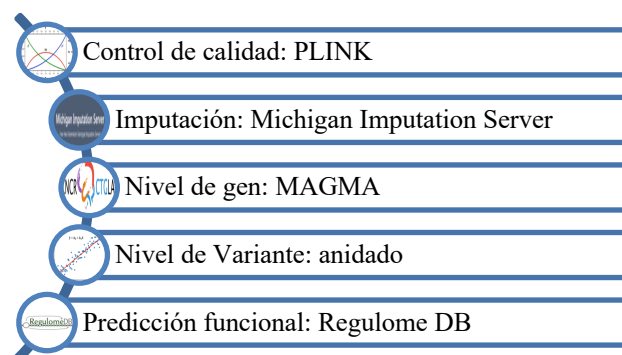
## Métodos:

Población de estudio



Esquema 1. Reclutamiento, criterios de inclusión/exclusión y número de muestra de la población de estudio.

Análisis



Esquema 2. Descripción general de los análisis realizados.

## Resultados

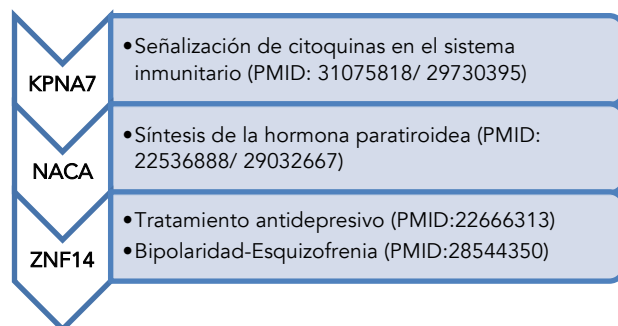
Gen	Region	SNPS	Z	p
KPNA7	7q22.1	156	5.988	1.06e <sup>-09</sup>
NACA	12q23-q24.1	29	5.575	1.23e <sup>-08</sup>
ZNF14	19p13.11	50	5.394	8.06e <sup>-08</sup>

SNP	a1/a2	a1fCas	a1fCon	p
rs2958149	A/G	0.2153	0.2027	0.00141
rs2926743	A/G	0.2153	0.2027	0.00141
rs2958127	A/T	0.3125	0.2584	0.02893
rs3214051	G/A	0.3091	0.2534	0.03044
rs11171951	G/A	0.3162	0.2618	0.03269

SNP	Puntaje	FT	eQTL
rs2958149	1f	POLR2A	SMARCC2
rs2926743	1f	GATA1	SMARCC2
rs2958127	1f	GATA1	PRIM1
rs3214051	4	POLR2A	
rs11171951	5		

\*Solo se presentan las principales variantes que mantuvieron la significancia estadística después del ajuste.

## Discusión



Esquema 3. Principales relaciones con la conducta de los genes asociados a suicidio.

## Conclusiones

Se propone una posible participación de los genes KPNA7, NACA, ZNF14 con el intento de suicidio.

## Agradecimientos

Al INMEGEN y la UJAT por financiar y colaborar en el proyecto de investigación de tesis doctoral de TBGC.

## Bibliografía

- (1) González-Castro TB, et al. 2019. *Metab Brain Dis.* 34(4):967-977.
- (2) González-Castro TB, et al. 2019. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 180(5):320-329.
- (3) González-Castro TB, et al. 2019. *BMJ Open.* 9(4):e025335.
- (4) Hawi Z, et al. 2018. *Transl Psychiatry.* 8(1):284.

## ANÁLISIS DE SECUENCIA DE CINCO EXONES DEL GEN *SLC6A4* EN MUJERES MEXICANAS CON ANOREXIA Y BULIMIA NERVOSA

Sandra Hernández Muñoz<sup>1,2</sup>, Beatriz Camarena Medellín<sup>1</sup>, Alejandro Azaola Espinosa<sup>3</sup>, Mónica Flores Ramos<sup>4</sup>, Alejandro Aguilar García<sup>1</sup>, Laura González Macías<sup>5</sup>, David Luna Domínguez<sup>5</sup>, Griselda Flores Flores<sup>6</sup>, Alejandro Caballero Romo<sup>5</sup>.

<sup>1</sup>Depto Farmacogenética Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz (INPRFM). <sup>2</sup>Estudiante de Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-Xochimilco. <sup>3</sup>Depto. Sistemas Biológicos, UAM-X. <sup>4</sup>Dirección de Enseñanza, INPRFM. <sup>5</sup>Clínica de Trastornos de la Conducta Alimentaria, INPRFM. <sup>6</sup>Hospital y Atención Psiquiátrica Continua, INPRFM. Ciudad de México CDMX, México.

Correo electrónico: [shernandez@unimontre.edu.mx](mailto:shernandez@unimontre.edu.mx).

Dra. Beatriz Camarena: [camare@imp.edu.mx](mailto:camare@imp.edu.mx)

Palabras clave: *SLC6A4*, Anorexia, Bulimia

**Introducción.** La anorexia nervosa restrictiva se caracteriza por el rechazo a mantener un peso corporal mínimo normal. En bulimia nervosa purgativa se observan conductas de atracón y purga. Estudios genéticos reportan que el gen *SLC6A4* es buen candidato para el desarrollo de AN-R y BN-P<sup>(1)</sup>. Nuestro grupo reportó asociación con la variante p.56Ala en mujeres con AN<sup>(2)</sup>, relacionado con ganancia de función en la proteína. Además, se reportó asociación entre p.Ile425Val en mujeres con OCD y AN<sup>(3)</sup>; el cual confiere poca afinidad al neurotransmisor.

**Objetivo:** Identificar variantes en exones del gen *SLC6A4* en AN-R y BN-P comparado con un grupo de controles sanos.

**Metodología:** La muestra consistió en 36 pacientes diagnosticados con AN-R (restrictivo), 50 con BN-P (purgativo), y 50 controles sanos. A los pacientes se les aplicó las escalas clínicas. Se realizó la amplificación por PCR de los exones 1, 2, 3 y 8 y 9. Los productos de PCR fueron purificados con el kit ExoSap. La secuenciación se llevó a cabo mediante el kit BigDye.

**Resultados:** La edad promedio de la muestra fue de 19±4.0, con una edad de inicio 14±2.5 y el tiempo de evolución de 262±36. En el grupo restrictivo reporto menor IMC (16±1.5 kg/m<sup>2</sup>) en comparación con el grupo purgativo (25±5.0 kg/m<sup>2</sup>). Las conductas psicopatológicas en TCA, fue menor en el grupo restrictivo (62±41) en comparación con el grupo purgativo (94±35). La impulsividad fue mayor en el grupo purgativo (27±6.2).

En el análisis de las secuencias, el grupo restrictivo presentó mayor número de variantes (n=12) en comparación con el grupo control (n=6). Además reporto variantes nuevas (g.130delA, c.1740G>A) no reportadas en el GenBank, variantes sinónimas (p.L137, p.383, p.G388) y no sinónima (p.G41A).

El grupo purgativo presentó mayor número de variantes (n=8) que el grupo control. Se observó variantes nuevas (g.295C>G, c.1725G>A) y no sinónima (p.I425V) Además

**Tabla 1. Variantes genéticas en cinco exones del *SLC6A4***

Exon	dbSNP	Cambio Nucleótido	Amino ácido	Predicción proteína PolyPhen	No. de sujetos		
					Grupo Restrictivo (n=36)	Grupo Purgativo (n=50)	Grupo Control (n=50)
1	New	g.130delA	-	-	0.03	0	0
1	New	g.136delC	-	-	1	1	1
1	New	g.144delA	-	-	1	0	1
1	New	g.295C>G	-	-	0	0.04	0
2	rs769651028	c.139_140InsAC	p.T47fsr	-	1	1	1
2	rs202152288	c.148G>C	p.V50L	Benign	1	1	1
2	rs1183088111	c.268T>A	p.L90F	Damaging	0.08	0	0
2	rs140436169	c.121C>T	p.G41A	Deleterious	1	1	1
3	rs34542731	c.1756dupA	p.V394fs	-	1	1	1
3	rs57172732	c.411G>A	p.L137	-	0.03	0	0
8	rs55908624	c.1149C>T	p.L383	-	0.03	0	0
8	rs74478645	c.1164G>A	p.G388	-	0.03	0	0
8	New	c.1740G>A	-	-	0.03	0	0
8	New	c.1725G>A	-	-	0	0.02	0
9	rs28914832	c.1848A>T	p.I425V	Benign	0	0.06	0

se identificó que el grupo restrictivo, purgativo y el grupo control compartieron seis variantes genéticas.

**Conclusiones** Se observó mayor número de variantes en el grupo restrictivo en comparación con sujetos control. Tres pacientes fueron heterocigotos de la variante c.268T>A, la cual es reportada como dañina.

En el grupo purgativo se observó menor número de variantes y se identificaron tres pacientes homocigotos a la variante p.425V que confiere ganancia de función a la proteína. Además esta variante ha sido asociada en hombres del espectro obsesivo-compulsivo. Nuestro estudio sugiere la presencia de variaciones en la secuencia del gen *SLC6A4* asociadas a la susceptibilidad a desarrollar en mujeres anorexia y bulimia.

**Agradecimientos.** Financiado por Pfizer, CONACyT proyecto 52272 y el Fondo de Apoyo a Proyectos de Investigación del INPRFM.

**Bibliografía** <sup>1</sup>Solmi M, Gallicchio D, Collantoni E, Correll CU, Clementi M, et al. Serotonin transporter gene polymorphism in eating disorders: Data from a new biobank and META-analysis of previous studies. The World Journal of Biological Psychiatry. 2016 May 18; 17(4):244-57. <sup>2</sup>Camarena B, González L, Hernández S, Caballero A. *SLC6A4* rare variant associated with eating disorders in Mexican patients. Journal of psychiatric research. 2012;8(46):1106-7. <sup>3</sup>Ozaki N, Goldman D, Kaye WH, Plotnicov K, Greenberg BD. Serotonin transporter missense mutation associated with a complex neuropsychiatric phenotype. Mol. Psych. 2003. Nov;8(11):933

## ANÁLISIS DEL EXOMA COMPLETO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TRANSPOSICIÓN DE GRANDES ARTERIAS

De Ita M<sup>1,2\*</sup>, Torres-González C<sup>3</sup>; Gaytán-Cervantes F<sup>3</sup>; Cisneros B<sup>1</sup>; Araujo MA<sup>4</sup>; Huicochea-Montiel JC<sup>4</sup>; Cárdenas A<sup>4</sup>; Lazo C<sup>5</sup>; Ramírez I<sup>5</sup>; Feria-Kaiser C<sup>6</sup>; Peregrino L<sup>7</sup>; Yáñez L<sup>8</sup>; Flores V<sup>9</sup> Rosas-Vargas H<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Dpto de Genética y Biología Molecular, CINVESTAV Zacatenco IPN; <sup>2</sup>UIMGH UMAE Hospital de Pediatría; <sup>3</sup>Laboratorio de Secuenciación, Centro de Instrumentos <sup>4</sup>Servicio de Genética Clínica; <sup>5</sup>Servicio de Cardiología, <sup>6</sup>Servicio de Lactantes; <sup>7</sup>UCIN, UMAE Hospital de Pediatría; <sup>8</sup>Servicio de Cardiopatías Congénitas UMAE Hospital de Cardiología, CMN Siglo XXI, <sup>9</sup>LANGEBIO CINVESTAV Irapuato

\*morgan\_lee77@hotmail.com

Palabras clave: Transposición de grandes arterias, exoma, semaforinas

**Introducción** La transposición de grandes arterias (TGA) es una malformación caracterizada por conexiones ventrículo-arteriales discordantes. Este defecto representa del 5-7% del total de cardiopatías congénitas y está asociada a una elevada morbimortalidad. A pesar de su relevancia clínica, en la actualidad la etiología de esta malformación de forma aislada aún es desconocida. Se ha asociado este defecto en forma sindrómica con genes involucrados en el establecimiento del eje izquierda-derecho, sin embargo, los reportes sobre la forma aislada son limitados y no son concluyentes. Hace falta, por tanto, información sobre la etiología de este defecto.

**Objetivo:** Identificar genes del desarrollo embrionario que pudieran estar asociados a la etiología de TGA.

**Material.** DNA genómico obtenido de muestras de sangre de 11 pacientes con diagnóstico de TGA aislada.

**Método.** A partir del gDNA generación de genotecas, enriquecimiento y la secuenciación masiva del exoma en la plataforma Nextseq500. El análisis bioinformático se llevó a cabo en las plataformas de Illumina *Basespace* y *Variant Interpreter*, se realizó la predicción de la patogenicidad de las variantes por *Polyphen2*, *SIFT* y *Mutation Assesor*, y se verificaron los resultados mediante línea de comandos. La frecuencia alélica en latinos se determinó por *ExAC* y la probabilidad de aparición se realizó por distribución binomial. Se identificó el papel de éstas mediante abordaje de la literatura y empleando *KEGG* y *String*.

**Resultados** Se obtuvieron alrededor de  $1.5 \times 10^6$  variantes/paciente. No se observaron variantes deletéreas (VD) de los genes previamente asociados a TGA. Se identificaron VD en genes de la vía de las semaforinas en 10 de 11 pacientes.

Paciente	Variación proteica	Frec. Alélica	Deletérea
T180201	HSPG2 G1634S	0.0003	Sí
	NRP1 S524L	0.0384	Sí
T181101	SEMA3C V337M	0.1461	Sí
	PLXNA2 V1536M	0.0122	Sí
T180801	SEMA3C V337M	0.1461	Sí
	GATA6 G15R	0.001	Sí

Frec. en paciente	Probabilidad de ocurrencia	Gen	Locus	Relacionado con DTSC
0.818182	1.22E-06	SEMA3C	7q21	Sí
0.090909	3.8E-03	HSPG2	1p36	Sí
0.090909	1.08E-02	GATA6	18q11	Sí
0.181818	7.3E-03	PLXNA2	1q32	Sí
0.090909	2.7E-2	HSPG2	1p36	Sí

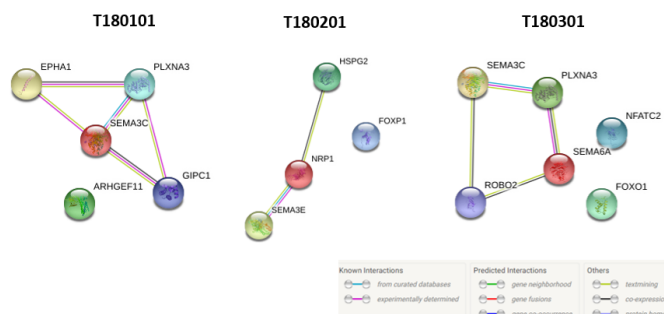


Imagen1.- Interactoma representativo en los genes que presentan variantes deletéreas en pacientes seleccionados.

**Discusión** Las variantes *SEMA3C* Val337Met ya se ha asociado a alteraciones como enf. de Hirschprung y *GATA6* G15R en el caso de malformaciones cardíacas. La delección de *Nrp1* y *Hspg2* se han asociado a etiología de TGA en modelos animales, mientras que ratones *knockout* de *Plxna2* presenta alteraciones del tracto de salida del corazón, lo que hace sugerir el papel que tienen estas durante el desarrollo cardíaco y su posible asociación con este defecto. Hace falta validar los resultados en el análisis del trío y la funcionalidad de las variantes reportadas. Los hallazgos sugieren que TGA es una malformación con heterogeneidad genética y alélica

**Conclusión.** Los pacientes con TGA arterias presentan un agregamiento en variantes génicas deletéreas en miembros de la familia de las semaforinas, Cada uno de los pacientes presenta un grupo distinto de genes afectados.

**Agradecimientos:** A los familiares y pacientes por su donación de muestra. De Ita, M tiene una beca posdoctoral CONACyT (390453)

## PARTICIPACIÓN DE LAS VARIANTES GENÉTICAS PPARG, FTO Y HNF4A SOBRE LOS CAMBIOS METABÓLICOS DESPUÉS DE UNA INTERVENCIÓN CON UN SUPLEMENTO ALIMENTICIO EN NIÑOS MAYAS CON MALA NUTRICIÓN

Barbara Itzel Peña-Espinoza<sup>1</sup>, Chrisenedina Shérilin May-Kim<sup>1</sup>, María de los Ángeles Granados Silvestre<sup>2</sup>, María Guadalupe Ortiz-López<sup>3</sup>, Marta Menjivar<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Genómica de la Diabetes, Campus Yucatán UNAM, Yucatán, México <sup>2</sup>Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, UNAM, CdMx, México <sup>3</sup>Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México, CdMx, México

Autor para correspondencia: [menjivar@unam.mx](mailto:menjivar@unam.mx)

*Palabras clave: Mala nutrición, variantes genéticas, niños maya*

**Introducción.** México se enfrentan a una doble carga de mala nutrición, caracterizada por la coexistencia de desnutrición crónica y deficiencia de micronutrientes, aunado a sobrepeso/obesidad (1). La mala nutrición es resultado de la pobreza alimentaria transgeneracional y las zonas indígenas son las más afectadas. Esta condición en los niños conduce a un retraso en el crecimiento, deterioro de la función cognitiva, resistencia a la insulina (RI), síndrome metabólico (SM) y aumenta la susceptibilidad de desarrollo de diabetes y enfermedad cardiovascular en la edad adulta (2, 3). Considerando que la mala nutrición es causada por la interacción entre factores ambientales y genéticos, el objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto metabólico de la intervención con un suplemento alimenticio en niños mayas con mala nutrición portadores de las variantes rs1801282 (*PPARG*), rs9939609 (*FTO*) y rs1800961 (*HNF4A*).

**Material y Métodos.** Estudio de intervención en 84 niños de tercero y cuarto grado de primaria (8 a 9 años). La intervención se realizó durante 2 meses con una galleta enriquecida con un formulado (código FV-UNAM), el cual contiene vitaminas, minerales, antioxidantes y omega-3. Se contó con la autorización del Comité de Ética, Investigación y Bioseguridad del Hospital Juárez de México, el consentimiento de los padres de familia y el asentimiento de los niños. En la evaluación pre y post intervención se determinaron parámetros somatométricos, bioquímicos y cognitivos; nutricionales solo durante la pre-intervención. Se realizó la extracción de DNA a partir de sangre total por técnica de Miller (4). Los polimorfismos fueron genotipificados usando sondas *TaqMan*® en qPCR (QS5 de Applied Biosystem). Se verificó el equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W). Las frecuencias alélicas fueron comparadas con lo reportado en el estudio de 1000genomas a través de la prueba de  $\chi^2$ . Se utilizó t-Student pareada o Wilcoxon dependiendo de la normalidad, se realizó el análisis de ANCOVA ajustada por edad, sexo, Tanner, z-score de IMC.  $P < 0.05$  significativo.

**Resultados y discusión.** Datos pre-intervención: El 42% de los niños presentaron sobrepeso/obesidad, 16% desnutrición crónica y más del 50% dislipidemia. Los resultados de las pruebas cognitivas revelan que el 20% se encuentra entre el rango limítrofe y deficiente. Además el

85% tiene una dieta inadecuada con desbalance en la ingesta de hierro, calcio, vitamina A y E.

Datos genéticos: Las variantes estudiadas cumplieron con el H-W ( $P > 0.05$ ), al comparar las frecuencias alélicas, las tres variantes presentaron diferencias significativas con respecto a la población Africana ( $P < 0.05$ ).

Para evaluar los efectos de la intervención con base en las variantes genéticas se utilizó el modelo de herencia dominante. Los portadores de la variante 12A1a de *PPARG* y 13011e de *HNF4A* presentaron mayor disminución en la cantidad de masa grasa ( $P = 0.002$  y  $P = 0.0001$ , respectivamente); solo los portadores de 12A1a de *PPARG* disminuyeron las concentraciones de glucosa ( $P = 0.05$ ). Cuando se estratificó por la presencia de sobrepeso/obesidad, los niños portadores de la variante rs9939609 (*FTO*) muestran un mayor aumento en la cantidad de masa grasa, además de un mayor percentil de presión arterial sistólica y diastólica ( $P < 0.05$ ). En contraste los portadores de 12A1a de *PPARG* y 13011e de *HNF4A* presentaron una mayor disminución de las concentraciones de colesterol ( $P = 0.018$  y  $P = 0.05$ , respectivamente). Estos resultados revelan el efecto de la intervención sobre el perfil de lípidos y glucosa en los portadores de las variantes rs1801282 de *PPARG* y rs1800961 (*HNF4A*), además, exhibe la influencia del rs9939609 de *FTO* sobre la composición corporal (adiposidad) y la presión arterial, componentes clave en el desarrollo de SM.

**Conclusiones.** La intervención nutricional mediante un producto de consumo habitual a edades tempranas podría mejorar el desarrollo físico, cognitivo, perfil glucémico y lipídico de los niños con susceptibilidad genética, así como, a largo plazo, contribuir a retrasar la aparición de diabetes.

**Agradecimientos.** Apoyo DGAPA IT202217.

### **Bibliografía**

1. Kroker-Lobos M. et al. 2014. The double burden of undernutrition and excess body weight in Mexico. *Am J Clin Nutr.* Vol 1: p 1652-8.
2. Burgio E. et al. 2014. Obesity and Diabetes: from genetics to epigenetics. *Mol. Biol. Rep.*
3. Pedroza-Tobías A. et al. 2016. Usual Vitamin Intakes by Mexican Populations. *J Nutr.* Vol9: p1866S-73S.
4. Miller S, Dykes D, Polesky H. 1988. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Research.* Vol 16: p 1215.

## ESTUDIO GENÓMICO Y CLÍNICO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER CON CARIOTIPO 45,X

Julián Avilés López<sup>1,2</sup>; Rehotbevely Barrientos<sup>1</sup>; Bertha Molina<sup>1</sup>; Silvia Sánchez<sup>1</sup>; Camilo Villarroel<sup>3</sup>; Betsabé León<sup>4</sup>; Ana Paula González<sup>4</sup>; Lorena Orozco<sup>5</sup>; Alessandra Carnevale<sup>5</sup>; Nelly Altamirano<sup>4</sup>; Sara Frías<sup>1,6</sup>; Leda Torres<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Laboratorio de Citogenética, INP. <sup>2</sup>Biología, UAM-X. <sup>3</sup>Depto. Genética, INP. <sup>4</sup> Servicio Endocrinología, INP. <sup>5</sup>INMEGEN. <sup>6</sup>IIBM, UNAM.

[jul9440@gmail.com](mailto:jul9440@gmail.com) [ledactorres@gmail.com](mailto:ledactorres@gmail.com)

*Síndrome de Turner, CNV, fenotipo-genotipo.*

**Introducción.** El Síndrome de Turner (ST) es una de las alteraciones cromosómicas más frecuentes en humano, con una incidencia de 1 en 2500 nacidas vivas. El cariotipo más frecuente es el 45,X, Las pacientes con ST presentan un amplio espectro clínico, entre las manifestaciones más frecuentes se encuentran talla baja y disgenesia gonadal, además, presentan diferentes patologías que deterioran su calidad de vida como malformaciones cardíacas, renales, endócrino-metabólicas como tiroiditis y densidad mineral ósea baja (1). Pacientes con el mismo cariotipo no presentan las mismas manifestaciones, por lo que no existe una clara correlación entre el fenotipo clínico en ST y el cariotipo (2,3). El fenotipo clínico podría influenciarse por la presencia de variantes de número de copia (CNV) y regiones de homocigosidad (ROH). Por lo anterior, el objetivo del presente trabajo fue asociar el fenotipo de pacientes con Síndrome de Turner y cariotipo 45,X con las variantes en el genoma.

**Material y métodos.** Estudio descriptivo y comparativo. Previo consentimiento informado estudiamos 24 pacientes con diagnóstico clínico de ST, con cariotipo 45,X, sin mosaicismo comprobado por FISH en interfase, así como 20 controles femeninos, sanos, los datos clínicos se tomaron del expediente, con especial énfasis en las manifestaciones cardíacas, autoinmunes y renales. Se analizó el DNAg por microarreglos SNP/CN de alta resolución (Affymetrix), se analizaron mediante el programa Chromosome Analysis Suite (Affymetrix) para detectar CNV y regiones con homocigosidad (ROH). Los hallazgos en el genoma se asociaron con el fenotipo clínico.

**Resultados y discusión.** Todas las pacientes presentaron talla baja, 16 pacientes presentaron malformaciones cardíacas, 4 malformaciones renales, 17 densidad mineral ósea baja, 9 tiroiditis autoinmune y 10 malnutrición (sobrepeso, obesidad, desnutrición). En la tabla 1 se muestra las regiones con variantes en

el número de copia (CNV) encontradas en el análisis genómico de las pacientes.

En el análisis genómico de los controles y las pacientes ST encontramos CNV frecuentes como CN=3 o CN=4 en 14q32.33, y CN=1 en 8p11.22, consideradas como benignas. 9/16 pacientes con manifestaciones cardíacas mostraron CNV en 8p23.1, 12p13.31 y 15q11.2 [4]. 10/18 pacientes presentan CNV en 1q21.1 y 16p11.2, regiones relacionadas con alguna condición de malnutrición [5]. Solo una paciente con manifestaciones renales presentó CNV asociado y una paciente con tiroiditis presentó CNV en 18p11.21. El análisis de las ROH no mostró asociación con el fenotipo. Es necesario aumentar en número de pacientes estudiadas para fortalecer el análisis.

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas y CNV en las pacientes ST 45,X**

Manifestaciones clínicas	Pacientes ST 45,X (n=32) (%)	Variantes en el número de copia (CNV) (n)
Talla baja	32/32 (100)	Xp22.33 (4)
Malformaciones cardíacas	16/30 (53.3)	8p23.1 (5) 12p13.31 (5) 15q11.2 (7)
Malformaciones renales	4/30 (13.3)	21q22.3 (1)
Densidad mineral ósea	17/23 (73.9)	3q22.1 (4) 4q13.2 (4)
Tiroiditis autoinmune	9/25 (36)	18p11.21 (1)
Malnutrición	10/18 (55.5)	1q21.1 (2) 16p11.2 (4)

**Conclusiones.** Nuestros resultados sugieren que las CNV pueden participar en la variabilidad fenotípica en pacientes con ST.

**Agradecimientos.** Financiamiento: Recursos fiscales INP 057/2015 INP 84/2010. FONCICYT 95419. FOSISS 142040.

### Bibliografía.

- 1.- Davenport, ML. 2010. *J Clin Endocrinol Metab.* 95:1487-1495.
- 2.- Sybert, VP y McCauley, E. 2004. *N Engl J Med.* 351: 1227-1238.
- 3.- Bispo, AVS ; dos Santos, LO; Burégio-Frota, P; Galdino, MB; Duarte, AR, et al. 2013. *Genet Mol Res.* 12:4243-4250.
- 4.- Petterson, M; Viljakainen, H; Loid, P; Mustila, T; Pekkinen, M, et al. 2017. *J Clin Endocrinol Metab.* 102:3029-3039.
- 5.- Soemedi, R; Wilson, IJ; Bentham, J; Darlay, R; Töpf, A, et al. 2012. *Am J Hum Genet.* 91:489-501.

## MODELO DE AJUSTE PARA DISTRIBUCIÓN DE RIESGO POLIGÉNICO DE DIABETES T2 CON DATOS DE POBLACIONES NO RELACIONADAS

Luiz Cruz Jaramillo, Roberto Galindo Ramírez, Lorenza Haddad Talancón

Código 46®, [ljaramillo@codigo46.com.mx](mailto:ljaramillo@codigo46.com.mx)

*Estudios Genómicos y Enfermedades Complejas*

**Introducción.** El método de cálculo del riesgo poligénico consiste en recuperar información resumida de Estudios de Asociación de Genomas Completos (GWAS por sus siglas en inglés) sobre el poder de efecto y el alelo de riesgo entre estudios de casos respecto a controles. A pesar que la información contenida del GWAS puede ser procesada basándose en los efectos por cada variante asociada a una característica en casos de estudio, la selección de una población suficientemente diversa (o en un caso particular, suficientemente parecida) a la diversidad genotípica de una muestra ha sido necesaria para minimizar un posible sesgo poblacional.

**Material.** Extracción de Ácidos Nucléicos: Agencourt DNAdvance (Beckmann Coulter) , Genotipificación de muestras: Método de Microarreglo DNA: Versión Personalizada basada en Beadchip Global Screening Array-24+ V1.0 / HTS (Illumina).

**Métodos.** La extracción de DNA se realizó con el kit referido usando el protocolo del fabricante. A partir del DNA, se realizó cuantificación de ácidos nucleicos y calidad. El método de hibridación para el microarreglo se realizó con el protocolo del fabricante. A partir de los genotipos, se realizó el cálculo de riesgo poligénico en los siguientes pasos: 1) Faseo e Imputación de Genotipos en formato VCF, 2) Preparación de Instrumentos de Riesgo obtenidos de MRBase para Diabetes T2 [1], 3) Cálculo con la paquetería de Plink del riesgo poligénico [2] 4) Análisis con librerías data.table, dplyr, MASS, stat4 y hist en la consola de R.

**Resultados.** Asumiendo hipotéticamente que, en una población suficientemente diversa, el

riesgo genético por padecer Diabetes se encuentra normalmente distribuido (es decir, la mayoría de la población tenderá a tener el mismo riesgo de padecerla), se demuestra un método de ajuste para cálculos de riesgo poligénico de Diabetes T2 con datos de GWAS no necesariamente relacionadas con la diversidad con casos y controles del estudio original.

**Discusión.** El instrumento empleado (la información sumaria del estudio de GWAS) refiere un fuerte componente europeo en el estudio original, pero aplicando este método de ajuste, se puede normalizar la distribución original a un intervalo de aplicabilidad con datos muestra.

**Conclusiones.** Se demuestra la aplicabilidad de información parcialmente mixta en datos con una composición poblacional, relativamente distinta, a la de origen.

**Agradecimientos.** Al Área de Genotipificación de Código 46, y a su responsable Ma. de Lourdes Anzures Cortes por gestionar la parte de laboratorio para el presente estudio.

### Bibliografía.

[1] Morris, et al. 2012 *Nat Genet.* 44(9):981-90.

[2] Chang, et al. 2015 *GigaScience* 4(1)



# PRIMERA FAMILIA CON LA MUTACION p.(Ser201Arg) EN EL GEN *IDS* Y RECURRENCIA DE SÍNDROME DE HUNTER DE UNA MADRE "NO PORTADORA" EVIDENCIA DE MOSAICISMO GERMINAL "PURO"

Venegas-Vega Carlos Alberto<sup>1,2</sup> Berumen-Campos Jaime<sup>2</sup>

[cavene@yahoo.com](mailto:cavene@yahoo.com)

<sup>1</sup>Servicio de Genética, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"

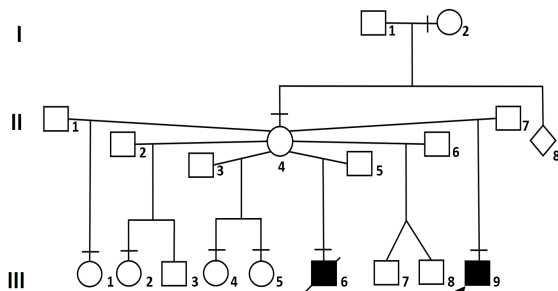
<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, UNAM.

**Palabras Clave:** Síndrome de Hunter, Mutación p.Ser201Arg, Mosaicismo Germinal

**Introducción.** El síndrome de Hunter o Mucopolisacaridosis tipo II (MPSII, MIM#309900) es una entidad recesiva ligada al cromosoma X; causada por mutaciones en el gen *IDS* (MIM#300823) que codifica la enzima, iduronato-2-sulfatasa (I2S, EC: 3.1.6.13). Los pacientes con MPSII presenta un amplio rango de fenotipos clínicos, que van desde las formas atenuadas a las graves; dependiendo del tipo mutación y la actividad enzimática residual. <sup>(1)</sup> Recientemente se publicó el espectro mutacional de *IDS* en 25 familias mexicanas, no relacionadas con MPSII. Identificaron que en 80% de los casos (n=20) las madres eran portadoras y en el restante 20% (n=5), ocurrieron de novo. Además, se caracterizó en (1/25 familias) mosaico somático y de línea germinal. A nuestro conocimiento, el mosaicismo somático y germinal, sólo se ha informado en otras 2 familias <sup>(2)</sup> No obstante, aún no se ha reportado mosaicismo germinal "puro"

**Objetivo.** Describir las características clínicas, bioquímicas y moleculares de una familia mexicana con 2 hermanos afectados con MPSII por la mutación p.(Ser201Arg) de una madre aparentemente no portadora.

**Material.** Propósito: Masculino de 2 años 6 meses, producto de la 9.<sup>a</sup> gesta de 7.<sup>a</sup> pareja (III-9). **Fig.1** Enviado a nuestro servicio por presentar retraso en el desarrollo psicomotor. Somatometría: Peso y talla (percentil 90) y PC (percentil 97). A la EF: facies tosca con cejas anchas, puente nasal deprimido, nariz bulbosa, labios gruesos y caries dental múltiple. Abdomen con hernia umbilical, sin aparente hepato-esplenomegalia, limitación articular en manos y mancha mongólica en tronco posterior. **Fig.2** Cuenta con el antecedente de un hermano mayor con características clínicas similares; finado a los 8 años por neumonía. (III-6) **Fig.1**



**Fig. 1** Se realizó secuenciación del gen *IDS* en abuela materna (I-2), madre (II-4), 2 hermanos afectados (III-6 y III-9) y 4 hermanas asintomáticas (III-1, III-2, III-4 y III-5)

**Métodos.** Se realizó en III-6 y III-9 valoración multidisciplinaria, determinación de I2S por fluorimetría y estudio molecular del gen *IDS* mediante Secuenciación Masiva basada en amplicones (SMba) en leucocitos de sangre periférica, Centogene, Inc. (Rostock, Alemania). Se analizó mediante SMba a la abuela materna (I-2), madre (II-4) y 4 hermanas asintomáticas (III-1, III-2,

III-4 y III-5) y secuenciación dirigida tipo Sanger en sangre periférica (s.p) y mucosa oral (m.o) en la madre (II-4) "portadora obligada" **Fig.1**



(Se obtuvo carta de consentimiento informado para la presentación del caso)

**Resultados.** En III-6 y III-9 las evaluaciones de Cardiología, Oftalmología y Audiología, fueron normales. La determinación de I2S mostró actividad baja en III-6 (1.1µmol/1/h) y III-9 (<2.8µmol/1/h) / (referencias: ≥4 y ≥5.6 µmol/1/h); respectivamente. En ambos pacientes se identificó una variante hemigigota en exón 5: *IDS* ChrX(GRCh37): NM\_000202.5:c603C>G p.(Ser201Arg) y presentaron fenotipo atenuado. En II-4, III-1, III-2, III-4 y III-5, no se identificaron variantes patogénicas. **Fig.1**

**Discusión.** Reportamos 2 hermanos con la mutación p.(Ser201Arg); la cual es patogénica (clase-1) según las recomendaciones de ACMG y no ha sido reportada en gnomAD, 1000G, Cento-MD y mps2database. <sup>(4)</sup> No se identificó esta variante por secuenciación dirigida en s.p y m.o en la madre (II-4). Sin embargo, es necesario analizar otros tejidos (fibroblastos, folículos pilosos y sedimento urinario) con el fin de descartar mosaicismo somático. El propósito inicio terapia de reemplazo enzimático.

**Conclusiones.** Reportamos la primera familia con la mutación p.(ser201arg) en el gen *IDS* y recurrencia de síndrome de Hunter de una madre aparentemente "no portadora" Esta familia podría representar el primer caso de MPSII con mosaicismo germinal "puro".

**Agradecimientos.** A TAKEDA, México

#### Bibliografía.

- <https://OMIM.org>
- Alcantara-Ortigoza et al: Clin Genet 2016;89:574-583.
- Moreira da Silva I et al: Clin Genet 2001;60:316-318.
- <https://mps2database.org>

## ANÁLISIS DEL GEN *IDS* EN 169 PACIENTES MEXICANOS CON SÍNDROME HUNTER Y LA IDENTIFICACIÓN DE 94 MUJERES PORTADORAS DE VARIANTES PATOGENÉTICAS

Carlos Manuel Juaristi Manrique, Pilar Guatibonza Moreno, Luis Alberto Vélez, Arndt Rolfs

Centogene AG, carlos.manrique@centogene.com

Enfermedad de Hunter, Mucopolisacaridosis tipo II, IDS

**Introducción.** La enfermedad de Hunter (EH) o mucopolisacaridosis tipo II (MPSII) es un trastorno genético con afectación multisistémica progresiva. El trastorno resulta de mutaciones en el gen *IDS* (Xq28) que ocasionan deficiencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa (I2S), con la acumulación de heparán y dermatán sulfato en múltiples tejidos como consecuencia. La EH presenta un patrón de herencia ligado al X con una incidencia global estimada entre 1/100,000 a 1/170,000 varones nacidos vivos.

**Material.** Se analizaron muestras de gotas de sangre seca (GSS) desde mayo 2011 hasta junio 2019, provenientes de México para realizar el diagnóstico bioquímico y/o molecular de EH.

**Métodos.** En muestras de probandos masculinos se realizó la determinación de actividad enzimática en GSS de la I2S con valores de referencia ajustados por edad. En caso de encontrarse anormales se continuó con el análisis genético del gen *IDS* utilizando secuenciación de Sanger cubriendo las regiones codificantes completas incluyendo los límites exón/intrón y la secuencia del promotor. Posteriormente se realizó el análisis de delección/duplicación (MLPA o qPCR) y el análisis de conversión génica entre *IDS* y el pseudogen *IDSP1*. En mujeres se realizó directamente el análisis genético de *IDS*. Las variantes fueron clasificadas utilizando las recomendaciones de la ACMG, y consultando las bases de datos ClinVar, HGMD® y CentoMD®.

**Resultados.** Se analizaron un total de 687 muestras, 247(36,5%) correspondieron a varones con sospecha diagnóstica de EH y 440 a mujeres (63,5%) probablemente afectadas o posibles portadoras. De los 247 varones en 169 (68.4%) se confirmó el diagnóstico de EH, encontrándose un alelo patogénico o probablemente patogénico en todos ellos. En total se identificaron 80 variantes patogénicas distintas, de éstas 33 fueron identificadas en más de uno de los afectados correspondiendo al 72% de los afectados. De las 440 mujeres se encontraron 94 (21.3%) portadoras de variantes patogénicas en *IDS*.

Tabla 1: Variantes patogénicas y probablemente patogénicas más frecuentes en varones mexicanos con EH (n=169)

cDna	Proteína	Región	%(n)
c.1403G>A	p.R468Q	exón 9	5% (9)
c.922G>T	p.D308Y	exón 7	4% (7)
c.418+1_1007-1conNG_001149.3	p.?	i3_i7	4% (7)
c.1406C>A	p.P469H	exón 9	3.5% (6)
c.285G>C	p.R95S	exón 3	3% (5)
c.1327C>T	p.R443X	exón 9	3% (5)
c.1402C>T	p.R468W	exón 9	3% (5)

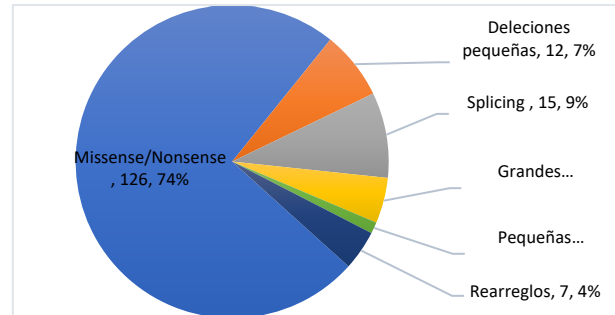


Fig. 1. Proporción de tipos de variantes detectadas en pacientes mexicanos con EH.

Tabla 2: Variantes patogénicas y probablemente patogénicas en IDS más frecuentes en portadoras mexicanas (n=94)

cDna	Proteína	Región	%(n)
c.1587_1588del	p.L530Afs*7	exón 9	11.7% (11)
c.1402C>T	p.R468W	exón 9	7.4% (7)
c.514C>T	p.R172X	exón 5	6.3% (6)
c.709G>T	p.E237X	exón 6	4.2% (4)
c.1007-2del	p.?	intrón 7	4.2% (4)

**Discusión.** Se describen los hallazgos moleculares y las variantes patogénicas más frecuentes en la población mexicana, basados en las pruebas de diagnóstico genético realizadas en Centogene en un lapso de 8 años. La tasa diagnóstica de variantes patogénicas en IDS correspondió al 100%. El presente corresponde a la cohorte más grande reportada de pacientes mexicanos con EH.

**Conclusiones.** La EH es una enfermedad genética rara, que requiere la confirmación diagnóstica por análisis enzimático y/o molecular. El conocimiento estadístico y epidemiológico de las características genéticas inherentes a cada región permiten la elaboración de estrategias diagnósticas y de actuación para los profesionales de la salud acorde a los requerimientos locales, permitiendo mejorar la atención y costos de los servicios sanitarios.

**Agradecimientos.** Este estudio fue realizado por Centogene AG, Rostock. Todos los autores de la presentación son empleados de CENTOGENE AG, Rostock, Alemania.

### Bibliografía.

- 1.- Scarpa M. Mucopolysaccharidosis Type II [Internet]. GeneReviews® [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1274/>
- 2.- Bunge S, Rathmann M, Steglich C, Bondeson M-L, Tytki-Szymanska A, et al. 1998. *European Journal of Human Genetics*. volume 6, pages492–500.
- 3.- Kosuga M, Mashima R, Hirakiyama A, Fuji N, Kumagai T, et al. 2016. *Molecular genetics and metabolism*. Volume 118, Issue 3, Pages 190-197.
- 4.- Lualdi S, Regis S, Di Rocco M, Corsolini F, Stroppiano M, et al. 2005. *Human Mutation*. 25:491–497.

## ENFERMEDAD DE POMPE INFANTIL: DEL DIAGNOSTICO AL PRONÓSTICO A TRAVÉS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO ENZIMÁTICO

Norma Elena de León Ojeda, Maylin Gil Riquenes. Hospital Ninnus de Guadalajara, Hospital Pediátrico Willam Soler de La Habana.

*enfermedad de Pompe; terapia de reemplazo enzimático; alglucosidasa alfa.*

**Introducción:** La enfermedad de Pompe (OMIM 232300) o glucogenosis tipo II con herencia autosómica recesiva es causada por deficiencia de la enzima alglucosidasa alfa, codificada por un gen mapeado en el cromosoma 17q25. Por el acúmulo de glucógeno la variedad infantil es la de mayor mortalidad antes del primer año de vida. El diagnóstico precoz y comienzo de la terapia de reemplazo enzimático (TRE) modifica el curso clínico de la enfermedad. (1)

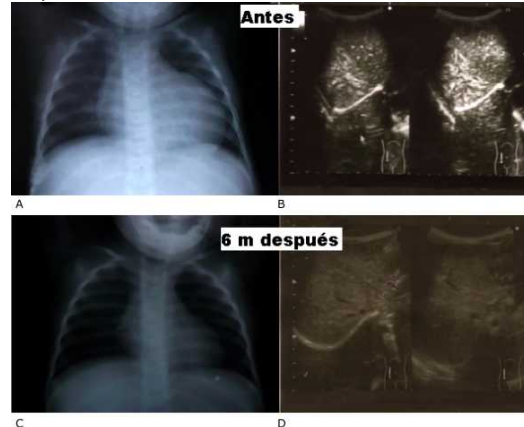
El objetivo del trabajo es mostrar elementos diagnósticos de la variante infantil, las particularidades de la TRE y el seguimiento a largo plazo de uno de los casos.

**Material:** 3 pacientes con enfermedad de Pompe variedad infantil con resultados de actividad enzimática y de estudio molecular. Una de las pacientes mantiene TRE con alglucosidasa-alfa-bimensual.

**Métodos:** Se comparan resultados de actividad enzimática, hemoquímica, mutaciones génicas, ecocardiografía y sonograma abdominal evolutivamente. Se presentan los detalles a tener en cuenta en la terapia de reemplazo enzimático y se edita video con los hitos en la ganancia de habilidades motoras según los días de tratamiento. Se presentan las complicaciones y soluciones clínicas evolutivamente en este caso.

**Resultados:** Las 3 pacientes debutaron con miocardiopatía hipertrófica, visceromegalia e hipotonía generalizada. Las actividades enzimáticas se comportaron muy bajas y hubo dos afroamericanas homocigóticas para la mutación *p.Arg854X*. La otra paciente es heterocigótica compuesta para dos mutaciones menos frecuentes y es la que se mantiene en tratamiento. El comienzo de la TRE a los 8 meses resultó en ganancia de habilidades motoras, reducción de la visceromegalia y de la infiltración miocárdica a los 6 meses de tratamiento. (Figura 1) La combinación con elementos dietéticos y la prevención han favorecido su calidad de vida.

**Figura 1: Cardiomegalia e infiltración hepática antes y 6 meses después de la TRE**



**Fig. 3 A, B, C y D.** Evolución de la cardiomegalia en radiografías de tórax y de infiltración hepática por ultrasonido de la paciente 4 con la variedad infantil, antes (A y B) y 6 meses después del tratamiento (C y D).

**Discusión:** Los hallazgos clínicos y bioquímicos en estas 3 pacientes con fenotipo clásico infantil son similares (2), sin embargo difieren los resultados moleculares que pueden indicar pronóstico. (3) El comienzo de la TRE con alglucosidasa alfa a los 8 meses cambió la evolución clínica y neurológica de una paciente que aún permanece en tratamiento con 4 y medio años de vida. El cuidado de los detalles en el esquema de tratamiento, la rehabilitación y la cirugía oportuna evolutivamente favorecen el éxito de la TRE. (2)

**Conclusiones:** En pacientes con enfermedad de Pompe la identificación precoz de la enfermedad y su tratamiento con una dieta rica en proteínas y terapia de reemplazo enzimático, mejora la función muscular y cardiovascular con un impacto beneficioso en la supervivencia a largo plazo.

**Agradecimientos:** A Sanofi Genzyme por todo el apoyo en el diagnóstico, tratamiento y presentación de estos casos. A todos los especialistas, enfermeras y personal de apoyo del Hospital Pediátrico William Soler que han contribuido a este logro.

### Bibliografía:

- Gutiérrez-Rivas E, et al. Guía para el seguimiento de la enfermedad de Pompe de inicio tardío. *Rev Neurol.* 2015;60:321-8.
- de León Ojeda NE, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Pompe. *Rev Cub Ped.* 2016; 88 (3): 375-87
- Pompe Center. Molecular aspects: mutations [homepage en Internet]; 2015 [citado 10 de julio de 2019]. Disponible en: <http://cluster15.erasmusmc.nl/klgn/pompe/mutations.html>

## DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO DE SÍNDROME SLY (MPS-VII) EN UN CENTRO DE REFERENCIA MEXICANO

Sandra del Carmen Mendoza-Ruvalcaba, Jesus Alejandro Juarez 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 Sly, diagnóstico bioquímico*

**Introducción.** La enfermedad de Sly (MPSVII, OMIM 253220) es un desorden lisosomal, autosómico recesivo, causado por mutaciones en el gen *GUSB* localizado en 7q21-q22, que reducen o eliminan la actividad de la enzima  $\beta$  Glucuronidasa condicionando la acumulación de los glucosaminoglucanos: dermatan sulfato (DS), heparan sulfato (HS), y condroitin sulfato (CS) en diversos tejidos.

### Cuadro 1. Hallazgos clínicos en MPS VII

Prenatal	Neonatal
Hidropesía fetal	Dismorfismo facial, hernias umbilicales o inguinales, hepatosplenomegalia, pie equino varo, disostosis, hipotonía severa, discapacidad intelectual, estatura baja

La incidencia estimada es de <1/1,000,000 nacidos vivos. El diagnóstico se basa en las características clínicas del paciente (cuadro 1) y requiere de estudios bioquímicos (leucocitos y plasma) y análisis genético para su confirmación.

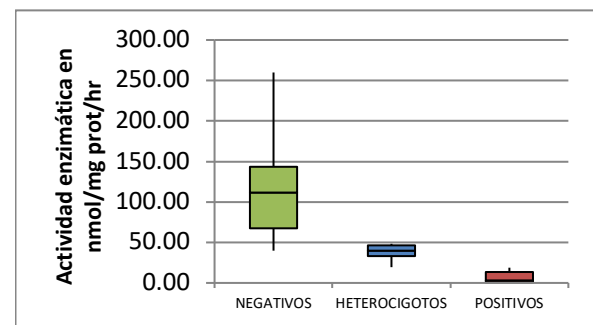
**Objetivo.** Determinar la actividad enzimática residual en leucocitos de pacientes con sospecha clínica de enfermedad de Sly

**Material.** Sangre periférica de 61 individuos con sospecha de MPS VII referidos por su médico al Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisosomales, buffer acetato de sodio 0.5M pH 3, sustrato 4-MU  $-\beta$ -D glucuronido 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. La actividad residual fue medida usando modificaciones de Beaudet método ya publicado: cada reacción se realizó con la adición de buffer, sustrato fluorogénico y lisado de leucocitos, se incubó por 60 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 junio 2014 a junio 2019 se recibieron 61 muestras de individuos con sospecha de MPS VII. El 75.4% (46/61 individuos) presentaron actividad enzimática normal, 8.19% (5/61 individuos) se detectó actividad en rango de heterocigoto y el 16.39% (10/61 individuos) mostraron deficiencia de  $\beta$  glucuronidasa (Figura 1). Los valores de referencia en leucocitos fueron  $\mu \pm 2\sigma = 131.9406 \pm 2(34.2685)$  nmol/mg prot/hr con un rango 63.40-200.47 nmol/mg prot/hr

Figura 1. Actividad enzimática de  $\beta$  glucuronidasa.



**Discusión.** El diagnóstico bioquímico en enfermedades lisosomales se considera estándar de oro. La actividad enzimática de  $\beta$  Glucuronidasa en leucocitos distingue en forma robusta una muestra deficiente de una normal. En un estado heterocigoto disminuye su actividad que se confirma con el análisis molecular al igual que para los deficientes para esta enzima. La determinación de enzima  $\beta$  Glucuronidasa en plasma permite identificar pacientes deficientes para después confirmarlos con leucocitos.

**Conclusiones.** Este es el primer estudio en analizar la actividad enzimática para el diagnóstico de MPS VII en individuos sospechosos en nuestro centro de referencia. A pesar de tener una incidencia baja, se identificaron 10 individuos con la deficiencia, lo cual puede ser un sesgo de muestras o reflejar una incidencia mayor a lo esperado.

**Agradecimientos.** A los médicos y pacientes y por su colaboración

**Bibliografía.** Beudet AL, DiFerrante NM, Ferry GD, Nichols BL Jr, Mullins CE. J Pediatr. 1975 Mar; 86(3):388-94. Variation in the phenotypic expression of beta-glucuronidase deficiency

## MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV-B: REPORTE DE UN CASO

María Magdalena Tinajero-Esquivel<sup>1</sup>, José Pedro Martínez-Asención<sup>2</sup>, José Luis García-Navarro<sup>2</sup>, Carlos Leonel Rodríguez-Palacios<sup>3</sup>, Carlos Francisco Morales Flores<sup>2</sup>

UMAE Hospital de Traumatología y Ortopedia del Centro Médico Nacional "Manuel Ávila Camacho" Puebla. <sup>1</sup>Médico Genetista, <sup>2</sup>Médico Ortopedista, <sup>3</sup>Médico Radiólogo

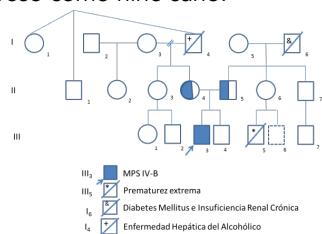
[magdalena.tinajero@imss.gob.mx](mailto:magdalena.tinajero@imss.gob.mx)

Palabras clave: *Mucopolisacaridosis, Morquio, MPS IV-B*

**Introducción.** La mucopolisacaridosis tipo IV (MPS IV) es una enfermedad de depósito lisosómico con displasia espondilo-epifisometafisaria, inteligencia normal y manifestaciones extraesqueléticas con formas A y B con cuadros clínicos similares (1). Causada por deficiencia de  $\beta$ -D-galactosidasa (*GLB1*, gen en 3p24.3), prevalencia de 1/75,000 – 1/640,000 para la MPS IV A, la MPS IV B es aún más rara (2). La deficiencia enzimática en leucocitos o fibroblastos cultivados confirma el diagnóstico (3).

**Objetivo:** Presentar el caso de un paciente con Mucopolisacaridosis tipo IV-B confirmada por mutación en el gen *GLB1*.

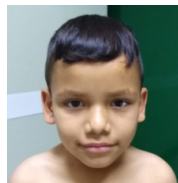
**Caso Clínico:** Masculino de 9 años de edad producto de gesta 1 de 2 de padres jóvenes, sanos y no consanguíneos, 1 hermano de 8 años, sano. (Fig.1). Control prenatal regular, hiperémesis gravídica. Parto eutócico, 2250 g., 50 cm., Apgar 8/9. Egresó como niño sano.



**Fig. 1** *Árbol Genealógico*

**Padecimiento Actual:** Desarrollo y crecimiento normal hasta los 3 años. Infecciones de vías áreas superiores de repetición y bronquitis, sinusitis crónica e hipoacusia derecha (disfunción tubárica). Limitación para sus actividades cotidianas. Ortopedia: dolor en columna lumbar, dolor en ambas rodillas y tobillos así como caídas frecuentes con alteraciones en la marcha.

**Exploración física:** Neurológicamente íntegro, facies discretamente infiltrada con dismorfias que pueden observarse en Fig.2. Cuello corto, tórax amplio, en quilla, hepatomegalia, hiperlordosis, genu valgo bilateral grado III, doloroso, (Fig 3). Marcha con valgo, aducto de antepie y varo de retropie bilateral; conserva fuerza, reflejos y sensibilidad, mantiene balance coronal, balance sagital alterado y negativo con mecanismos compensatorios (discreta flexión de rodillas y extensión de caderas).

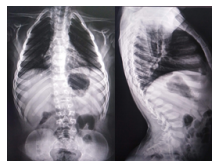


**Fig. 2.** *Fenotipo Facial*



**Fig.3 Fenotip Corporal**

Radiografías: Genu varo bilateral grado III. TAC: hipoplasia de cuerpos vertebrales, platispondilia, hemivértebra de L1 y T12, xifosis de 42° con lordosis de 78° (Fig 4). Hipoplasia de cabezas femorales (Fig. 5) RMN sin alteraciones medulares.



**Fig. 4** *Hiperlordosis lumbar*



**Fig.5.** *Hipoplasia cabezas femorales y coxa valga*

**Genética:** Sospecha clínica MPS IV. Estudio molecular: mutación exón 9 gen *GLB1*: confirma MPS IV-B. Se dio asesoramiento genético (mamá con OTB).

**Manejo:** Hemiepifisiodesis en cóndilo femoral medial bilateral con colocación de grapas de Blount en Julio de 2019. Vigilancia, con evolución se normalizará conducta quirúrgica en columna.

**Discusión:** Paciente con fenotipo clínico sugestivo de MPS IV con diagnóstico molecular de tipo IV-B por mutación de variante patogénica ya conocida.

**Conclusiones:** La sospecha clínica de MPS IV en pacientes con genu valgo y alteraciones en columna vertebral, determinante para el diagnóstico y para manejo terapéutico, quirúrgico y ortésico. Imperativo el asesoramiento genético.

### Bibliografía:

1. Wraith JE.2013.Mucopolysaccharidoses.Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics. 6th ed. Philadelphia, Chapter 102. Elsevier.
2. Jorge Luis Suárez Guerrero,Angie Katherine Bello Suárez, María Carolina Vargas Santos,Gustavo Adolfo Contreras García.Caracterización Clínica, estudios genéticos, y manejo de la Mucopolisacaridosis tipo IV A.2016. Médicas UIS. 26(2):43-50
3. Jorge Luis Suárez Guerrero, Pedro José Ivan Gómez Higuera, Juan Sebastián Arias Flórez. Gustavo Adolfo Contreras García. Mucopolisacaridosis: características clínicas, diagnóstico y de manejo.. 2015. RChiPe. Vol.87 (4): 295-304.

## ENFERMEDAD DE FABRY. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL O COEXISTENCIA CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE? UNA NUEVA MUTACIÓN IDENTIFICADA

Alejandra Camacho Molina<sup>1</sup>, Nancy Monroy Jaramillo<sup>1</sup>, Yerye Gibrán Mayén Lobo<sup>1</sup>, Katuska Cásares-Cruz<sup>2</sup>, Marisol Molina Medina<sup>1</sup>, José de Jesús Flores Rivera<sup>3</sup>,

1. Departamento de Genética, 2. Departamento de Neuroimagen, 3. Subdirección de Neurología.

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS [dralejandrigenetica@gmail.com](mailto:dralejandrigenetica@gmail.com)

Palabras clave: Fabry, MLPA, esclerosis múltiple

**Introducción:** La enfermedad de Fabry (EF) es un trastorno de almacenamiento lisosomal ligado al X que afecta a múltiples sistemas incluyendo sistema nervioso central con cambios micro-macroangiopáticos con lesiones progresivas en sustancia blanca (WML). Böttcher<sup>1</sup> identificó once pacientes con EF de 187 diagnosticados inicialmente como esclerosis múltiple (EM). Rost<sup>2</sup> publicó las lesiones en imagen de pacientes EF, tales como WML, isquemia cerebral, ectasias vertebrobasilares, etc. Nosotros presentamos a una familia con EF, que fue identificada a través del caso índice con diagnóstico de EM.

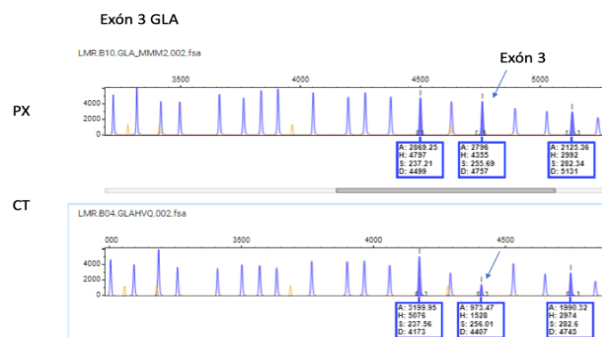
El objetivo es destacar la relevancia de los diagnósticos diferenciales y exponer una presentación atípica de la EF, identificando una nueva mutación en el gen *GLA* por MLPA.

**Material:** Caso Índice (CI): Femenino de 52 años, en 2010 sufre un evento de parestesia izquierda, dismetría y debilidad, y al realizarle los paraclínicos cumple criterios de McDonald. Tx con glatiramer, nuevo episodio en 2012 y 2013, que prescribiéndole esteroide e interferón. 2018 nuevo episodio en RMI presenta hiperintensidades en secuencias T2 y FLAIR, de carácter desmielinizante localizadas en sustancia blanca periventricular, subcortical y profunda de los centros semiovais y corona radiada. Llama la atención una hermana diagnosticada con EM, por lo que el CI es valorado por Genética que observa datos de intolerancia al calor y distensión abdominal, angioqueratomas en todo el cuerpo, edema de pierna derecha y una tasa de Filtración Glomerular de 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>

**Métodos:** El ADN se extrajo de tarjetas de FTA mediante procedimientos estándar en la paciente y dos controles femeninos (FC) sanos y no relacionados. La secuenciación no mostró variantes del gen *GLA*, se estandariza la amplificación de la sonda de ligadura múltiple (MLPA) utilizando la sonda P159 (MRC-

Holland) y el software Coffalyser. Para validar los resultados de MLPA, la dosificación de exón 2 y exón 3 de *GLA* se realizó por QPCR. Los genes *HSA* y *GAPDH* se utilizaron como genes de referencia y el método  $2^{-\Delta\Delta CT}$  para los cálculos. El ADN del paciente, dos FC como controles negativos y un control sin plantilla se analizaron por triplicado.

**Resultados:** El MLPA reveló una duplicación heterocigótica del exón 3 del gen *GLA* ( $1.6 \pm 0.3$ ). Los exones restantes mostraron dosis normales. Los resultados de MLPA fueron confirmados por PCR en tiempo real. La dosis del exón tres fue de  $1.6 \pm 0.3$ , mientras que la dosis del exón dos fue normal ( $0.8-1.004$ ).



**Discusión y Conclusiones:** Se describe la primera familia mexicana con EM y EF con la presencia de una variante genética en *GLA* no descrita previamente en la literatura. EF suele considerarse como un diagnóstico diferencial de EM, sin embargo, actualmente hay autores que proponen que en realidad se trate de la coexistencia de los dos padecimientos. No obstante, falta la descripción histopatológica de otros casos similares y la propuesta de la fisiopatología en presentaciones clínicas como el caso presentado.

### Bibliografía:

Böttcher T, Rolfs A, Tanislav C, Bitsch A, Köhler W, et al. (2013) Fabry Disease – Underestimated in the Differential Diagnosis of Multiple Sclerosis? PLoSONE 8(8): e71894.

2Jurašić MJ, Bašić Kes V, Zavoreo I. Multiple sclerosis and Fabry disease - diagnostic "mixup". Mult Scler Relat Disord. 2019 Jun 15;34:112-11

## IDENTIFICACIÓN DE 4 PACIENTES CON SÍNDROME DE MORQUIO EN UNA POBLACIÓN ENDOGÁMICA DEL ESTADO DE OAXACA

Elvira Silvet Chiñas López, Esther Patricia Fenton Navarro, Karla García Helmes.

Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" SSO, Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Oaxaca

Email: [s\\_chinas@hotmail.com](mailto:s_chinas@hotmail.com)

Palabras clave: *enfermedad de Morquio, mucopolisacaridosis IV-A, endogamia*

**Introducción:** La enfermedad de Morquio (mucopolisacaridosis tipo IV), es una enfermedad por depósito lisosomal autosómica recesiva. Su incidencia general va de 1 en 75,000 a 1 en 200,000. La MPS IV-A es el resultado de mutaciones en el gen que codifica para la enzima lisosomal N-acetylgalactosamina-6-sulfato sulfatasa (GALNS) lo que deriva en la disminución o ausencia del catabolismo de 2 glucosaminoglicanos: el condroitín sulfato y el queratán sulfato, debido a que estas 2 macromoléculas son el mayor componente de proteoglicanos en cartílago y huesos, la manifestación, más evidente de la MPS IV-A es la displasia esquelética y la talla baja. Las complicaciones varían de acuerdo a la severidad y a la edad del paciente.

La consanguinidad y la endogamia son reconocidos como factores que incrementan las posibilidades de que dos progenitores portadores de un alelo alterado tengan un descendiente con una enfermedad autosómica recesiva.

**Material y métodos:** A la consulta externa de genética fue referida una paciente de 9 años con el diagnóstico clínico de síndrome de Morquio confirmado por medio de determinación enzimática reportada la N acetil galactosamina 6 sulfato sulfatasa en leucocitos de 0.00nmol/mg prot/18h y con un estudio molecular que revela una mutación en el intrón 1, al realizar la genealogía el padre refiere que en su comunidad de origen de nombre Santiago Clavellinas Oaxaca habitan otras 3 personas con características fenotípicas similares a su hija, y que por rama materna

otra prima también presenta el mismo cuadro clínico, por lo que se decide acudir a la población a realizar tomas de muestra de sangre en papel filtro para análisis enzimático y molecular.

**Resultados:** Al llegar a la población de Santiago Clavellinas de 850 habitantes y con el apoyo de la autoridad municipal se contacta a las 3 familias referidas, clínicamente con los datos clínicos típicos de la enfermedad de Morquio, se toman muestras de sangre en papel filtro de las 3 pacientes identificadas, encontrándose la alteración molecular antes descrita en la paciente inicial variante patogénica en homocigosis en el gen *GALNS*, c.-33+4A>G, lo que confirma que dicha mutación está siendo segregada en la población, en el estudio actual de las 3 pacientes dicha mutación es referida como patogénica clase 1. Una quinta paciente originaria de la misma población fue mencionada por la familia sin embargo no accedió a que se tomara muestra para su análisis.

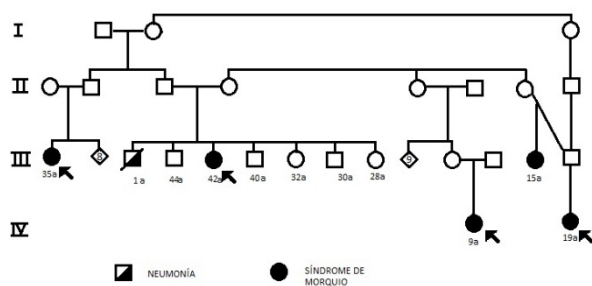
Las pacientes de la población presentan ya graves afectaciones esqueléticas y una de ellas una insuficiencia cardiaca importante.

**Discusión:** La enfermedad de Morquio o MPS IV es una enfermedad autosómica recesiva rara, sin embargo, en poblaciones endogámicas como en nuestro caso de estudio la incidencia puede incrementarse de forma importante.

**Conclusiones:** Consideramos de suma importancia contar con acceso a los servicios de salud en las comunidades, así como la capacitación al personal de salud de primer contacto sobre las enfermedades hereditarias. En la actualidad se cuenta ya con un tratamiento de reemplazo enzimático para el síndrome de Morquio, sin embargo, en esta población tristemente solo una de las pacientes es candidata a recibirlo debido a su edad y manifestaciones.

### Bibliografía:

Abarca H, Chávez M, Trubnycova M, La Serna J, et al. Factores de riesgo en las enfermedades genéticas. (2018). *Acta Med Peru.*;35(1):43-50.  
Politei J, Schenone A, Guelbert N, Fainboin A, Szlagó M Enfermedad de Morquio (mucopolisacaridosis IV-A): aspectos clínicos, diagnósticos y nuevo tratamiento con terapia de reemplazo enzimático (2015). *Arch Argent Pediatr*;113(4):359-364.



## REPORTE DE UNA NUEVA VARIANTE DEL GEN GALNS, EN PACIENTE CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IVA CON FENOTIPO INTERMEDIO

Adrián Saddam López Chávez Estudiante de medicina, Araceli Valencia Hernández, Miriam Margot Rivera Ángles, Norma Gómez Sandoval citogenética, Rubicel Díaz Martínez Adscrito al servicio de genética, Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón, Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, adrian.chavezl@hotmail.com, rubistein@gmail.com

**Palabras clave:** Mucopolisacaridosis tipo IVA, GALNS, Heterocigoto compuesto, Variante de significado incierto.

**Introducción.** La mucopolisacaridosis tipo IV A (MPS IVA) es un desorden del catabolismo de los mucopolisacaridos ocasionado por mutaciones del gen GALNS localizado en el cromosoma 16q24. Las mutaciones en el gen producen una deficiencia de la enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa, que se relacionan al acumulo de condritin-6-sulfato (C6S) y keratan sulfato (KS) en el organismo(1). La incidencia general es de 1 en 201,000 recién nacidos vivos, variando dependiendo de la población estudiada (2). A la fecha se han reportado 300 diferentes mutaciones del gen GALNS.

**Objetivo.** Reportar el caso de una paciente del sur de México, que presenta se presenta como heterocigoto compuesto, con una variante no reportada con anterioridad para contribuir a la comprensión de la fisiopatología de la enfermedad de Morquio en nuestro país.

**Reporte de Caso.** Se trata de paciente femenino valorada por el servicio de pediatría a partir de los 8 años por talla baja, se realiza cariotipo con resultado 46, XX descartando síndrome de Turner. Inicia a los 9 años con desarrollo de alteraciones óseas caracterizadas por tórax ancho y corto y genu valgo, se sospecha entonces de una displasia espondiloepifisiaria. En la serie ósea se observa xifosis lumbar debido a platispondilia, no realizan intervenciones por parte de ningún servicio. A los 12 años se envía al servicio de genética para valoración debido talla baja y dismorfias, exploración: talla 130 cm (-2STD), peso 40kg (1.25 STD), cuello corto, tórax ancho con pectus carinatum, hiperlaxitud de articulaciones, abdomen sin megalias, genu valgo ligero. Motivo por el cual se solicita estudio de mucopolisacaridos en orina, así como estudio enzimático y molecular para GALNS. Se reporta nivel en sangre de GALNS 2,0 umol/L/h (referencia  $\geq 2.0$  umol/L/h), estudio molecular de GALNS reporta estado de heterocigoto para 2 variantes c.1441C>A p.(His481Asn) Exón 14 y c.1214A>G p.(Lys405Arg) Exón 12, en cuanto al estudio en orina se reporto una transmitancia lumínica de 98% en la orina de la paciente (Referencia  $\geq 98\%$ ).

**Discusión.** Las variantes reportadas por parte del laboratorio se clasificaron como variantes de significado incierto, sin reportes en la literatura hasta el momento. En este caso ambas variantes parecen ser patogénicas, aunque relacionadas a una forma intermedia de la enfermedad, con un buen nivel de actividad enzimática residual, esto ultimo sustentado en las características clínica de la paciente (Tabla 1), además de los niveles enzimáticos encontrados en sangre y la falta de glucosaminoglicanos en orina. El fenotipo relacionado a las mutaciones es diferente por lo cual se han podido clasificar en fenotipo leve, intermedio y severo(5). Se ha reportado que un dato fundamental para poder clasificar el tipo de mutación es la estatura, encontrando que en las formas severas de la

**Tabla 1. Características clínicas de pacientes con distintos fenotipo de MPS IV comparados con nuestra paciente.**

Fenotipo Clínico		Severo	Intermedio	Leve	Paciente
Edad de Inicio		5 meses	18 meses	6 a 9 años	2 años
Síntoma Inicial	Pectus carinatum	30%			No
	Genu Valgum	25%			Si (leve)
	Xifosis	22%	50%	60%	Si
	Marcha Anormal	12%		100%	No
	Escoliosis	1%	50%	30%	Si
	Baja Estatura	10%			Si
Edad de Diagnóstico		2-24 meses	25 meses a 5 años	>5 años	12 años
Hepatoesplenomegalia		62%	0%	0%	No
Enfermedad Valvular Cardíaca		62%	50%	0%	No
Hipoacusia		55%	0%	0%	No
Opacidad Corneal		77%	100%	30%	No
Hiperlaxitud Articular (Muñecas)		90%	100%	100%	Si
Cirugía Ortopédica		60%	0%	0%	No

enfermedad esta casi detenida para los 8 años, mientras que en las formas leves permite un desarrollo en pubertad por encima de 150 cm. (3) Los fenotipos atenuados de MPS IVA se han reportado cuando un alelo permite la actividad enzimática residual (3). En cuanto a las disostosis óseas, se reporta que la xifoesceliosis es la alteración ósea mas frecuentemente encontrada en las formas leves el geno valgo característico de las formas severas puede presentar un retraso en su aparición por encima de los 10 años (3).

**Conclusiones.** Presentamos el caso de una paciente de 13 años de edad en la que se encontró 2 variantes nuevas no reportadas con anterioridad, ambas posiblemente patogénicas, aparentemente ambas con relación a un fenotipo intermedio. Considerando que la variante c.1214A>G presentaba un reporte con anterioridad, consideramos que la variante c.1441C>A esta ligada a un fenotipo leve que permitió el fenotipo intermedio observado en la paciente.

### Bibliografía

- Lina Johanna Moreno Giraldo et al. Clinical and molecular characteristics of colombian patients with mucopolysaccharidosis IVA, and description of a new galns gene mutation. Mol Genet Metab Rep. 2018 Sep; 16: 53-56.
- Leadley R.M. et al A systematic review of the prevalence of Morquio a syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. Orphanet J. Rare Dis. 2014;9.
- Beyhan Tüysüz et al. Mutation spectrum and pivotal features for differential diagnosis of Mucopolysaccharidosis IVA patients with severe and attenuated phenotype. Gene. 2019 Jul 1;704:59-67.
- Montano, A.M et al. Effect of attenuated mutations in mucopolysaccharidosis IVA on molecular phenotypes of N-acetylglactosamine-6-sulfate sulfatase. J. Inherit. Metab. Dis. 30, 758-767.
- Khan, S., et al . Mucopolysaccharidosis IVA and glycosaminoglycans. Mol. Genet. Metab. 2017. 120, 78-95.



## FRECUENCIA DE DELECCIONES EN EL GEN IDURONATO-2-SULFATASA EN PACIENTES CON SÍNDROME HUNTER

Ramírez Hernández María Angélica<sup>1,2</sup>, Figuera Luis Eduardo<sup>1,2</sup>, Rizo de la Torre Lourdes del Carmen<sup>3</sup>, García Ortiz José Elías<sup>1</sup>, Mendoza Ruvalcaba Sandra del Carmen<sup>1</sup>, Briseño Zuno Christian Jovany<sup>1,2</sup>, Gallegos Arreola Martha Patricia<sup>1</sup>

1. División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jal.
  2. Doctorado en Genética Humana, IGH, CUCS, Universidad de Guadalajara. Guadalajara, Jal.
  3. División de Medicina molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jal.
- [angelicaramhdz@gmail.com](mailto:angelicaramhdz@gmail.com), [marthapatriciagallegos08@gmail.com](mailto:marthapatriciagallegos08@gmail.com)

síndrome Hunter(MPS II), IDS, MLPA

**INTRODUCCIÓN:** El síndrome Hunter o mucopolisacaridosis tipo II (MPS II) (OMIM #309900) es un error innato del metabolismo, causado por deficiencia de la enzima lisosomal iduronato-2-sulfato-sulfatasa, lo que provoca acumulación progresiva de heparán y dermatán sulfato en diversos órganos y tejidos. Tiene una incidencia mundial aproximada de 0.69 a 1.19/100,000 nacidos vivos. Su modo de herencia es ligado al X cromosoma recesivo y el gen que se encuentra afectado es *IDS*. Hasta el momento, se han descrito mutaciones de sentido equivocado, mutaciones sin sentido y deleciones; estas últimas se clasifican por su tamaño en grandes y pequeñas, encontrándose en 14-20% y 4-10% de los pacientes respectivamente. En algunos pacientes con fenotipos más graves se han observado deleciones totales o rearrreglos entre el gen *IDS* y el pseudogen *IDS2*.

El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de deleciones en el gen *IDS* y del pseudogen *IDS2* en pacientes con síndrome Hunter

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se incluyeron 12 muestras de ADN genómico de pacientes entre 4 y 12 años de edad con diagnóstico clínico de Síndrome Hunter. Las muestras fueron analizadas mediante sondas de ligandos múltiples

(MLPA) con la salsa MLPA probemix P164-B2 específica para MPS II. Analizadas por el programa Coffalyser.

**RESULTADOS:** El 16.6% (2/12) de las muestras de los pacientes con síndrome Hunter presentó la deleción completa del gen *IDS* y del pseudogen *IDS2*.(Fig.1)

**DISCUSIÓN:** La frecuencia de deleciones del gen *IDS* y del pseudogen *IDS2* del 16.6% observada en los pacientes concuerda con lo descrito en la literatura. Sin embargo, estas deleciones se han asociado con fenotipos graves a nivel neurológico, lo cual difiere en el presente estudio al observarse en pacientes con retraso psicomotor moderado.

**CONCLUSIONES:** En pacientes con enfermedades de depósito lisosomal, el estándar de oro para el diagnóstico es el estudio bioquímico; sin embargo; es necesario conocer la caracterización de las deleciones presentes en estos pacientes en nuestra población; ya que se ha demostrado en estudios previos las diferencias que se pueden encontrar en distintas poblaciones; además que se ha observado que en deleciones grandes el fenotipo clínico es de mayor severidad, por lo que resulta importante para el pronóstico de estos pacientes.

**AGRADECIMIENTOS:** A los pacientes y familiares.

**FINANCIAMIENTO:** FIS/IMSS/PROT/G17/1661

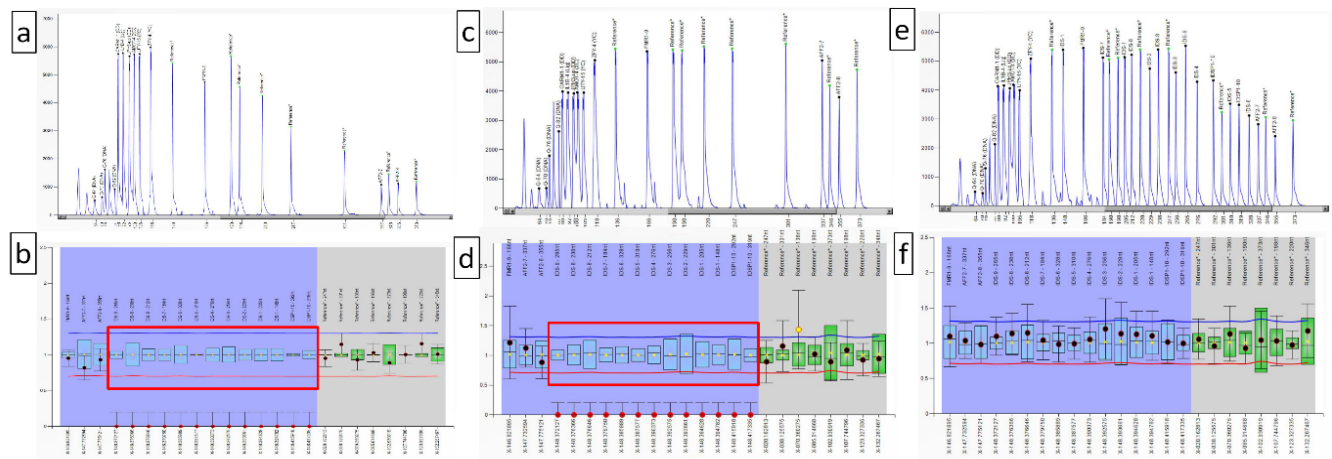


Figura 1. Representación esquemática de los electroferogramas y ratio calculado para las sondas utilizadas. Para ejemplificación se tomaron sólo las imágenes correspondientes a los 2 pacientes que presentaron la deleción y un paciente sin la deleción. a, b) Paciente 1 con deleción del gen *IDS* y del pseudogen *IDS2*, c, d) Paciente 2 con deleción del gen *IDS* y del pseudogen *IDS2*, e, f) Paciente sin deleción. a, c) en ambos casos podemos observar ausencia de señal de las sondas correspondientes a diversos exones del gen *IDS*, b, d) En la disposición de las sondas por localización cromosómica se observa una deleción hemigota del gen *IDS* y del pseudogen *IDS2*, con una relación de sonda de 0 (puntos rojos). En color rojo se enmarca el área correspondiente a la deleción.

## MANEJO DE LA VÍA AÉREA Y COMPLICACIONES ANÉSTESICAS EN NIÑOS CON MUCOPOLISACARIDOSIS EN UN HOSPITAL DEL NORESTE DE MÉXICO

Sánchez-Sánchez Luz María, Morgado-Pérez Jesús, Gutiérrez-Mendoza Gustavo Edén, Castro-Coronado Melissa. Reta-Guerrero Sarahí

Hospital de Especialidades UMAE 25. Departamento de Anestesiología y Pediatría.

Correo: [luzsanchez68@hotmail.com](mailto:luzsanchez68@hotmail.com)

Palabras clave: Vía aérea, complicaciones anestésicas, Mucopolisacaridosis

**INTRODUCCIÓN.** La alta prevalencia de obstrucción de la vía aérea y enfermedades pulmonares restrictivas de los pacientes con mucopolisacaridosis (MPS), en combinación con manifestaciones cardiovasculares, plantean un alto riesgo anestésico para estos pacientes.<sup>1</sup>

El objetivo de este trabajo fue conocer el manejo de la vía aérea y complicaciones anestésicas en niños con MPS en un hospital del Noreste de México.

**MATERIAL Y METODOS:** Previa aceptación del protocolo del comité local de ética e investigación, se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo que incluyó pacientes con MPS tipo I, II, IV y VI menores de 18 años que fueron sometidos a procedimientos anestésicos durante los años 2008 al 2018 en la UMAE 25 de Monterrey, N.L. Se utilizó estadística descriptiva: frecuencias, porcentajes, medianas y rangos.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 18 pacientes con una mediana de edad de 11 años (2-18 años), de los cuales 12 (66.6%) eran tipo I, 2 (11%) tipo II, 3 (16.6%) tipo IV y uno (5.5%) tipo VI. Seis (33.3%) tenían patología valvular cardíaca, 7 (38.8%) apnea obstructiva grave, y 10 (55.5%) retraso mental. Los pacientes fueron sometidos a 23 procedimientos anestésico-quirúrgicos, principalmente colocación de catéter puerto y amigdalectomía. La intubación endotraqueal fue el manejo de primera elección en 11 (47.8%) de las anestесias, pero fue fallida en 2 (18%). En 11 procedimientos (47.8%) el dispositivo supraglótico fue de primera elección, especialmente para cirugías de corta duración. Se requirió broncoscopio de fibra óptica en una ocasión. De los 11 pacientes que fueron intubados, el 72% requirieron 1 o 2 intentos, pero un 18% ameritaron 3 o más intentos y en uno hubo fracaso total y se suspendió la cirugía. La clasificación de Cormack Lehane que predice el grado de dificultad para la intubación fue grado II en 6 niños (54%), grado III en 3 (27.7%) y grado IV en 2 (18%). La

complicación más frecuente durante y después de la anestesia fue el broncoespasmo en 4 (17.3%).

**DISCUSIÓN:** Frawley y Walker.<sup>1-3</sup> en sus estudios reportan que la lograr la intubación es sumamente difícil en estos pacientes, hasta en 25% de los casos, y que puede ser imposible en algunos pacientes, así mismo, la ventilación con mascarilla también es difícil hasta en un 15% de los pacientes, concordando con lo reportado en nuestro estudio. En un estudio de revisión de Moretto y cols reportan que los procedimientos quirúrgicos más comunes en pacientes con MPS son las de oídos, nariz y garganta, y que lograr acceder y mantener la vía aérea es el reto al que se enfrenta el anesthesiólogo.<sup>4</sup> La mascarilla laríngea (dispositivo supraglótico) es una buena opción para cirugías cortas, y el uso de broncoscopio de fibra óptica puede facilitar la intubación. Estos resultados son similares a lo encontrado en nuestros pacientes.

**CONCLUSIONES:** La vía aérea de los pacientes con MPS es sumamente difícil y un verdadero reto para el anesthesiólogo. La mascarilla laríngea es una buena opción para procedimientos de corta duración. La intubación endotraqueal es difícil, y en ocasiones son necesarios varios intentos, o el uso de broncoscopio de fibra óptica. El broncoespasmo es la complicación más frecuente.

### BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Walker R, Belani KG, Braunlin EA, y cols. Anaesthesia and airway management in mucopolysaccharidosis. *J Inher Metab Dis.* 2013 Mar;36(2):211-9.
- 2.- Walker RW, Darowski M, Morris P, Wraith JE. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children. *Anaesthesia.* 2014;49(12):1078-84.
- 3.- Frawley G, Fuenzalida D, Donath S, Yapliito-Lee J, Peters H. A retrospective audit of anesthetic techniques and complications in children with mucopolysaccharidoses. *Paediatr Anaesth.* 2012; 22(8):737-44.
- 4.- Moretto A, Bosatra MG, Marchesini L, Tesoro S. Anesthesiological risks in Mucopolysaccharidoses. *Ital J Pediatr* 2018; 44 (2): 116

## NUEVA VARIANTE PATOGENICA DE NIEMANN PICK TIPO C1. REPORTE DE CASO

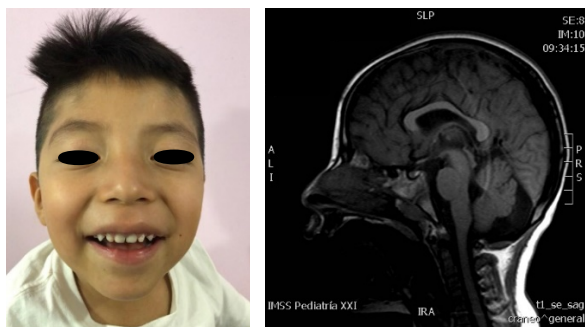
Vianey Ordoñez Labastida<sup>1</sup>, Alan Cárdenas Conejo<sup>1</sup>, Juan Carlos Huicochea Montiel<sup>1</sup>, María Antonieta Araujo Solís<sup>1</sup>. 1. Departamento de Genética UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI.

vianeyordonezl@gmail.com, alancardenasconejo@hotmail.com

Palabras clave: Niemann Pick, NPC1

**Introducción.** El gen *NPC1* se localiza en 18q11.2 y codifica para una proteína transmembrana endosómica, necesaria para el transporte de colesterol libre al exterior del lisosoma (1,2). En el 95% de los casos, variantes patogénicas en estado homocigoto o heterocigoto compuesto de dicho gen causan un tráfico celular anormal del colesterol que origina la acumulación lisosomal de este mismo en su forma no esterificada, de esfingolípidos y glucolípidos que provocan las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Niemann Pick tipo C (3). Es una enfermedad neurodegenerativa en la que más del 60% de los pacientes presentan síntomas antes de los 5 años, los cuales pueden ser: hepatoesplenomegalia, disfagia, hipotonía, cataplexia gelástica, parálisis supranuclear de la mirada, regresión del desarrollo, problemas del comportamiento y ataxia (4).

El objetivo de este trabajo es describir el caso de un paciente con una nueva variante patogénica en estado homocigoto en *NPC1*.



**Figura 1 A. Características clínicas del paciente.**

**B. RMN cerebral del paciente.**

**Reporte de caso clínico.** Masculino de 5 años con antecedente de endogamia, retraso en el desarrollo psicomotor desde los 6 meses e hipotonía progresiva. A los 4 años inicia con disfagia que requirió gastrostomía, cataplexia posterior a eventos de risa, dificultad para la marcha con caídas frecuentes, pérdida de los hitos del desarrollo y del lenguaje. A la exploración física se observaron movimientos lentos y poco coordinados, ptosis palpebral bilateral, extremidades delgadas con disminución de fuerza muscular e hiporreflexia. En un ultrasonido abdominal a los 5 años se identificó esplenomegalia, la RMN mostró un aumento del espacio

subaracnoideo en la región temporal izquierda. El estudio de neuroconducción resultó con neuropatía axonal en nervios peroneos. La electromiografía tuvo un patrón miopático y la evaluación oftalmológica fue normal.

Los datos encontrados sugieren el diagnóstico de probable enfermedad de Niemann Pick tipo C. Se realizó secuenciación de exoma dirigido mediante NGS donde se identificó una nueva variante de sentido equivocado probablemente patogénica en estado homocigoto en *NPC1* c.3514C>T, p.Thr1205Ile.

**Discusión.** La variante encontrada no ha sido reportada en bases de datos, por lo que no tiene una clasificación clínica. Sin embargo, al analizar los resultados se reportó como variante probablemente patogénica ya que se localiza en un dominio proteico funcional y las predicciones *in silico* la clasifican como variante deletérea. Las características clínicas del paciente se correlacionan con aquellas encontradas en la enfermedad de Niemann Pick tipo C1 causada por variantes patogénicas en *NPC1*. Aunque se infiere el estado heterocigoto de la variante en los padres, deberá confirmarse dicha situación con secuenciación tipo Sanger, para que con base en ello sea posible otorgar un asesoramiento genético integral.

**Conclusiones.** Las características clínicas del paciente nos permitieron proponer como primer diagnóstico la enfermedad de Niemann Pick tipo C1, por lo que el informe de la nueva variante probablemente patogénica en *NPC1* encontrada por exoma dirigido explicaría el cuadro clínico del paciente. La sospecha clínica temprana de esta condición permite el diagnóstico, tratamiento y asesoramiento genético oportuno de la familia.

**Agradecimientos:** al IMSS, al paciente y su familia de quienes se recabo el consentimiento informado.

### Bibliografía:

1. Newton J., Milstein S., Spiegel S. Niemann-Pick type C disease: The atypical sphingolipidosis, *Advances in Biological Regulation*. 2018, 70:82-88.
2. Scott, C., & Ioannou, Y. A. The NPC1 protein: structure implies function. *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular and Cell Biology of Lipids*. 2004, 1685: 8-13.
3. Mengel E., et al. Differences in Niemann-Pick disease Type C symptomatology observed in patients of different ages. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2017, 120:180-189.
4. Vanier, M. T., et al. Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C): A critical review. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2016, 118(4):244-254.

## HIPERMETIONINEMIA POR DEFICIENCIA DE MAT1A: REPORTE DE CASO

Alexandra V. Zea-Rey, Ariadna Martínez-Avelino, Consuelo Cantú-Reyna, René Gómez-Gutiérrez. Genomi-k. azea@genomi-k.com

*Palabras clave:* deficiencia de MAT I/III, hipermetioninemia, tamiz metabólico.

**Introducción.** La deficiencia de metionina adenosiltransferasa (MAT) I/III (OMIM 250850) es un error innato del metabolismo causado por mutaciones en el gen *MAT1A*. MAT cataliza la formación de S-adenosilmetionina a partir de la metionina, por lo que la deficiencia de esta enzima resulta en hipermetioninemia aislada. Esta condición presenta un patrón de herencia autosómico recesivo o dominante. (1, 2). La mayoría de los pacientes con deficiencia de MAT I/III autosómica dominante, particularmente aquellos con la variante c.791G>A (p.R264H) en estado heterocigoto, tienen una elevación de la metionina plasmática y un curso relativamente benigno (2). Debido a que muchos de estos pacientes son asintomáticos, se desconoce la frecuencia de esta enfermedad, por lo que la mayoría de los casos se han detectado mediante el tamiz metabólico neonatal ampliado (TMNA) (1).

Este trabajo tiene como objetivo describir el caso clínico de un paciente recién nacido diagnosticado con hipermetioninemia por deficiencia de MAT I/III gracias al programa de tamiz metabólico.

**Material y Métodos.** Descripción de un caso clínico, abordaje diagnóstico y revisión de la literatura.

**Resultados.** Presentamos un reporte de un recién nacido varón producto de un embarazo normoevolutivo, madre de 31 años, gesta 3, obtenido por cesárea a las 38 semanas de edad gestacional por oligohidramnios, con peso al nacer de 3100 gr (p.52) y talla 49 cm (p.59). Alimentado con leche materna, tolerando la vía oral, manteniéndose eutérmico con micciones y evacuaciones de características normales. A las 39 hrs de vida se le tomó el TMNA, encontrando valores elevados de metionina (Tabla 1). Por lo que se llevó a cabo el re-análisis encontrando persistencia de la alteración. Posteriormente, se efectuó el análisis cuantitativo de aminoácidos en plasma, mediante la técnica de cromatografía líquida acoplada a espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) y se inició suplementación con piridoxina, hidroxibalamina y ácido fólico. Además, se solicitaron pruebas de función hepática (normales).

	Primer TMNA	Segundo TMNA	Aminoácidos en plasma
Valor de Metionina	0.97 mg/dL	0.96 mg/dL	222 nmol/ml
Valores de Referencia	< 0.80 mg/dL	< 0.80 mg/dL	11-35 nmol/ml

Finalmente, se realizó secuenciación de los genes relacionados con desórdenes de metilación: *CBS*, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, *AHCY*, *GNMT* y *MAT1A* mediante la Secuenciación de Nueva Generación (NGS) con análisis de deleciones y duplicaciones. Se encontró en el gen *MAT1A* la variante dominante con cambio de sentido R264H en estado heterocigoto, confirmando así el diagnóstico de hipermetioninemia secundaria a deficiencia de metionina adenosiltransferasa I / III (*MAT1A*) (Tabla 2).

Tabla 2. Resultado de secuenciación del gen *MAT1A*

Gen	Mutación	Cambio protelco	Cigosidad
<i>MAT1A</i> (NM_000429.2)	c.791G>A	p. Arg264His	Heterocigoto

A la fecha, el paciente continúa con alimentación a base de leche materna, asintomático, con adecuada ganancia ponderal y desarrollo neurológico normal.

**Discusión.** La mutación R264H dominante en estado heterocigoto es la más común y no requiere tratamiento, ya que los pacientes generalmente no muestran síntomas (2). Este paciente se ha mostrado asintomático para la deficiencia de MAT I/III, al igual que otros pacientes reportados (3). A diferencia de otros pacientes homocigotos o heterocigotos compuestos, que pueden tener repercusiones neurológicas asociadas a mielinización del cerebro (1). No se recomienda un tratamiento de restricción dietaria de metionina mientras los valores plasmáticos se mantengan por debajo de 500 - 600  $\mu\text{mol/L}$ , sin embargo, se sugiere realizar estudios cognitivos y neurológicos periódicos en todos los pacientes (4). Además, llama la atención el antecedente de un hermano mayor que permanece a la fecha en estudio por hipermetioninemia detectada posterior al diagnóstico del presente caso, y quien presenta trastorno global del desarrollo.

**Conclusiones.** La presentación del caso pretende enfatizar la necesidad de incluir la Deficiencia de MAT I/III en el TMNA, así como la importancia de contar con un programa de TMNA que incluya tecnologías de alta precisión y seguimiento médico especializado.

**Agradecimientos.** Genomi-k SAPI de CV.

**Bibliografía.** 1. Couce M, Bóveda M, García C, Balmaseda E, Vives I, et al. 2013. Molecular genetics and metabolism. 2013. 110(3), 218-221.

2. Huemer M, Kožich V, Rinaldo P, Baumgartner M, Merinero B, et al. 2015. J Inherit Metab Dis. 38(6), 1007-1019.

3. Furujo M, Kubo T, Kinoshita M, & Nagao M. 2018. Neuropsychiatry. 1564-1570.

4. Barić I, Staufner C, Augoustides P, Chien Y, Dobbelaere D, et al. 2017. J Inherit Metab Dis. 40 (1), 5-20.

## RESPUESTA POSTPRANDIAL DE TRIGLICÉRIDOS EN FAMILIAS MEXICANAS

Eira Eliana Huerta Ávila<sup>1,2</sup>, Angélica Martínez-Hernández<sup>1</sup>, Francisco Martín Barajas Olmos<sup>1</sup>, Fabiola Escalante Araiza<sup>1,3</sup>, Humberto García-Ortiz<sup>1</sup>, Cecilia Contreras-Cubas<sup>1</sup>, Raúl Bastarrachea<sup>4</sup>, Grupo GEMM, Lorena Orozco

<sup>1</sup> Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas, Instituto Nacional de Medicina Genómica,

<sup>2</sup> Posgrado en Ciencias Biomédicas, UNAM. <sup>3</sup> Posgrado en Nutrición Clínica, Universidad Anáhuac Norte. <sup>4</sup>

Departamento de Genética, Instituto de Investigación de Biomedicina de Texas, San Antonio, EUA.

[lineeha920609@gmail.com](mailto:lineeha920609@gmail.com) y [amartinez@inmegen.gob.mx](mailto:amartinez@inmegen.gob.mx)

Palabras clave: Postprandio, Triglicéridos, familias mexicanas

**Introducción:** Existe evidencia de que una de las formas más eficaces de caracterizar el riesgo cardiometabólico es a través de la determinación de los niveles posprandiales de metabolitos (1, 2). En este sentido, aunque algunos cuántos se han enfocado a evaluar la respuesta postprandial de triglicéridos, este parámetro ha sido de gran utilidad (3). Es por ello que el objetivo fue caracterizar la respuesta postprandial de triglicéridos en familias mexicanas. Este es el primer estudio realizado en familias.

### Material y Método

Este es un estudio familiar multicéntrico realizado por GEMM (Genética de las enfermedades metabólicas en México) (4). Se examinó el metabolismo posprandial de 88 individuos aparentemente sanos, pertenecientes a 8 familias. Se tomaron mediciones antropométricas, clínicas y bioquímicas basales y postprandiales de triglicéridos en 10 tiempos (0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 180, 240 y 300 min). También se recolectó información acerca del estilo de vida. Los participantes se dividieron en 3 grupos: sano, prediabéticos y diabéticos. Para evaluar las diferencias entre los grupos se utilizó la prueba de anova de una vía y post hoc de Bonferroni, mediante el software estadístico STATA v14.

**Resultados:** Los niveles basales y postprandiales de triglicéridos fueron significativamente más elevados en los hombres que en las mujeres ( $p < 0.05$ ), en todos los tiempos evaluados. Esta diferencia fue aún más evidente cuando se compararon los tres grupos. Los individuos masculinos con prediabetes presentaron una curva postprandial de los niveles de triglicéridos, incluso más elevadas que aquellos con diabetes (Fig. 1A). En las mujeres, las diferencias significativas se encontraron solamente entre los grupos con diabetes o prediabetes en comparación con el grupo de mujeres normales (Fig. 1B).

Interesantemente, los hombres con prediabetes y una curva postprandial de triglicéridos alterada, también presentaron una circunferencia de cintura  $> 102$  cm, mientras que esto no se observó en las mujeres.

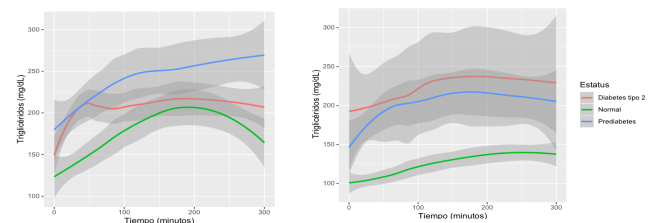


Figura 1. Curvas postprandiales de triglicéridos en a) hombres y b) mujeres.

**Discusión:** La adiposidad visceral juega un papel clave en la alteración del metabolismo de los triglicéridos y glucosa. El acúmulo excesivo de ésta precede al desarrollo de resistencia a la insulina que se asocia estrechamente con el metabolismo de los quilomicrones, los cuales transportan triglicéridos a diferentes tejidos (2). Existen diferencias claras en la respuesta postprandial entre hombres y mujeres, siendo los individuos con prediabetes los que presentaron niveles de lipemia mayores a expensas de un incremento en adiposidad visceral.

**Conclusiones:** Así, el estudio postprandial de los triglicéridos puede ser una estrategia útil para detectar factores de riesgo cardiometabólico.

**Agradecimientos:** CONACyT: PN 2016-3251.

### Bibliografía:

- Saxena, R. Madhu, S, Shukla, R. Prabhu, K, Gambhir, J.. Postprandial hypertriglyceridemia and oxidative stress in patients of type 2 diabetes mellitus with macrovascular complications. 2005. *Clin. Chim. Acta.* 359, 101–108.
- Salemi S, Di Francescomarino S, Cadeddu C, Acquistapace F, Maffei S, Gallina S. The different role of sex hormones on female cardiovascular physiology and function: not only oestrogens. 2015. *Eur J Clin Invest.* 45:634–45.
- Leon-Acuña A, Alcalá-Díaz J, Delgado-Lista J, Torres-Peña J, López-Moreno J, Camargo A, et al. Hepatic insulin resistance both in prediabetic and diabetic patients determines postprandial lipoprotein metabolism: from the CORDIOPREV study. 2016. *Cardiovasc Diabetol.* 15:68.
- Bastarrachea RA, Laviada-Molina HA, Nava-Gonzalez EJ, Leal-Berumen I, Escudero-Lourdes C, Escalante-Araiza F, et al. Deep Multi-OMICs and Multi-Tissue Characterization in a Pre- and Postprandial State in Human Volunteers: The GEMM Family Study Research Design. 2018. *Genes (Basel).* 9: 532.

## ESTUDIO DE ASOCIACIÓN ENTRE EL GEN DEL RECEPTOR A SEROTONINA Y LA RESPUESTA A FLUOXETINA EN PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Beatriz Camarena, Deni Álvarez-Icaza, Sandra Hernández, Alejandro Aguilar, Lucía Münch, Consuelo Martínez, Claudia Becerra-Palars. <sup>1</sup>Departamento de Farmacogenética, <sup>2</sup>Dirección de Servicios Clínicos, <sup>3</sup>Procuraduría de Atención a Víctimas de Delitos, <sup>4</sup>Clinica de Trastornos del Afecto, <sup>5</sup>Clinica de Genética Psiquiátrica. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, Calzada México-Xochimilco 101 Col. San Lorenzo Huipulco, México, D.F. [camare@imp.edu.mx](mailto:camare@imp.edu.mx).

*Palabras clave:* SLC6A4, farmacogenética, respuesta.

**Introducción.** El trastorno depresivo mayor (TDM) constituye un problema de salud pública y se ha estimado que es la cuarta causa de incapacidad mundial y podría convertirse en la segunda causa después de las enfermedades cardiovasculares, dentro de las siguientes dos décadas. La discapacidad producto de este trastorno, puede verse afectada por la falta de respuesta al tratamiento. Estudios farmacogenéticos han identificado variantes asociadas con la respuesta a fluoxetina en pacientes con el TDM. El transportador de serotonina es el principal sitio de acción de los inhibidores de la recaptura de serotonina. Estudios previos que han analizado variantes del gen que codifica al transportador de serotonina (*SLC6A4*), muestran resultados inconsistentes, resultado de la gran variabilidad entre poblaciones,<sup>2</sup> o producto de las diferentes definiciones del fenotipo de estudio.<sup>3</sup> El objetivo del estudio fue analizar la asociación entre el polimorfismo trialélico 5-HTTLPR/rs25531 y la respuesta a fluoxetina en pacientes mexicanos con trastorno depresivo mayor.

**Material.** Escalas clínicas: Aplicación del MINI para diagnóstico de TDM; MADRS y HAM-D para calificar la respuesta al medicamento. Kit de extracción ADN Promega. Sonda TaqMan 4331349, primers y condiciones descritas por Gudayol-Ferré et al., 2010.

**Métodos.** La muestra fue obtenida de la Clínica de Trastornos Afectivos. Se incluyeron pacientes que cumplieran con los criterios diagnósticos del DSM5 para TDM y que iniciaran tratamiento con fluoxetina. En la valoración inicial se les aplicó las escalas de MADRS y la HAM-D, y la obtención de 5 ml de sangre periférica para el análisis genético. A las 8 semanas de tratamiento se volvió aplicar los instrumentos clínicos. La respuesta se definió como una disminución  $\geq 50\%$  de la sintomatología con base a la aplicación de las escalas MADRS y HAM-D. Análisis genético: se llevó a cabo la genotipificación

mediante PCR punto final y mediante el método fluorogénico 5'-exonucleasa.

**Resultados.** Se enrolaron un total de 181 pacientes, de los cuales 150 completaron el estudio (35 hombres y 115 mujeres). A las 8 semanas de tratamiento 103 pacientes (68.7%) presentaron una reducción del  $\geq 50\%$  en la calificación de MDRAS y HAM-D, clasificándolos como respondedores; mientras que 47 (31.3%) no respondieron al tratamiento de ocho semanas.

El análisis del polimorfismo 5-HTTLPR/rs25531 mostró una frecuencia elevada de los alelos S/L<sub>G</sub> en los pacientes no-respondedores comparado con los respondedores (68% vs 57%); sin embargo, no mostró diferencias significativas entre alelos ( $\chi^2=3.4$ ,  $df=1$ ,  $p=0.0637$ ) y genotipos ( $\chi^2=3.6$ ,  $df=2$ ,  $p=0.165$ ).

Finalmente, el análisis de la gravedad mostró que los pacientes no-respondedores a fluoxetina que presentaron una mayor gravedad de la sintomatología antes del tratamiento, tenían una mayor frecuencia de los alelos S/L<sub>G</sub> comparado con los respondedores.

**Conclusión.** Nuestros hallazgos muestran una asociación entre los alelos de baja actividad transcripcional (S/L<sub>G</sub>) del gen *SLC6A4* y la no respuesta a fluoxetina en pacientes que presenta una mayor gravedad de la sintomatología depresiva ( $p=0.0102$ ), demostrando la importancia de analizar subtipos homogéneos del fenotipo en estudio.

**Agradecimientos.** FOSISS-CONACYT proyecto No. 261459.

**Bibliografía.** <sup>1</sup>Fabbri C, Porcelli S, Serretti A. From pharmacogenetics to pharmacogenomics; the way toward the personalization of antidepressant treatment. *Can J Psychiatry*. 2014; 59:62-75.

<sup>2</sup>Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, et al. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998;3(6):508-511.

<sup>3</sup>Peters EJ, Slager SL, McGrath PJ, et al. (2004) Investigation of serotonin-related genes in antidepressant response. *Mol Psychiatry* 2004; 879-889.

## INFLUENCIA DE CHAT Y NR112 EN LA RESPUESTA A DONEPEZILO Y GALANTAMINA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE ALZHEIMER.

Marisol López López<sup>1</sup>, Blanca Estela Pérez Aldana <sup>2,3</sup>, Tirso Zúñiga Santamaría <sup>3</sup>; Ingrid Fricke Galindo <sup>1</sup>; Catherine Boll Woerhrlen <sup>4</sup>; Zoila Trujillo de los Santos <sup>5</sup>; Margarita González González <sup>6</sup>; Alberto Ortega Vázquez <sup>1</sup>; Petra Yescas Gómez <sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Departamento de Sistemas Biológicos, UAM-X; <sup>2</sup>Maestría en Ciencias Farmacéuticas, UAM-X <sup>3</sup>Departamento de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNNMVS); <sup>4</sup>Investigación Clínica, INNNMVS; <sup>5</sup>Servicio de Geriatría, INNNMVS; <sup>6</sup>Unidad de Cognición y Conducta, INNNMVS.

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

Palabras clave: Farmacogenética, Alzheimer, acetilcolinesterasa

**Introducción.** La enfermedad de Alzheimer (EA) es un padecimiento neurodegenerativo, caracterizado clínicamente por el deterioro progresivo e irreversible de múltiples funciones cognitivas. Desde hace más de dos décadas se han utilizado donepezilo, galantamina y rivastigmina (inhibidores de acetilcolinesterasa) y memantina (inhibidor no competitivo de los receptores N-metil D aspartato) (1). No obstante, la efectividad de estos fármacos es baja y se ha calculado una tasa de respuesta de 30% para los tres fármacos inhibidores de acetilcolinesterasa (2) y una gran variabilidad interindividual en la presentación de reacciones adversas a medicamentos (RAM). Esto se puede deber, en parte, a variantes en genes codificantes para enzimas implicadas en la vía colinérgica (CHAT) (3) y para receptores nucleares asociados con la expresión de CYP3A4 (NR112) (4).

El objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto de variantes en CHAT y NR112 en la respuesta y la ocurrencia de RAM a donepezilo (DPZ) y galantamina (GAL) en pacientes con EA en etapas de leve a moderada.

**Material:** StepOne Plus®, Sondas alelo específicas tipo Taqman® y KAPA probe fast ABI Prism qPCR kit (2X)®.

**Métodos:** Previo consentimiento informado y siguiendo las consideraciones éticas se analizaron 66 muestras de pacientes con diagnóstico de EA, se realizó la genotipificación de las variantes descritas en la Tabla 1 mediante PCR en tiempo real y el uso de sondas alelo específicas tipo Taqman®. La evaluación de la respuesta se realizó mediante las pruebas neuropsicológicas Mini Mental State Examination, Clock I Test, fluencia verbal semántica, fluencia verbal fonológica, índice de Katz, escala de deterioro global y escala de Lawton-Brody. Se consideraron como respondedores a quienes mantuvieron o mejoraron los puntajes en pruebas neuropsicológicas y como no respondedores a quienes disminuyeron dichos puntajes. En cuanto a la evaluación de aparición de RAM se determinó mediante un cuestionario aplicado al paciente y/o cuidador primario. El análisis de asociación se realizó mediante X<sup>2</sup> y prueba exacta de Fisher.

**Resultados:** El análisis de asociación para los grupos de pacientes bajo tratamiento DPZ y GAL, no mostró

diferencias significativas entre el genotipo y la respuesta. Por otro lado, el análisis de RAM, se encontró asociación en el grupo de DPZ con las variantes rs3793790 de CHAT y rs7643645 de NR112 con un valor de p= 0.04 y 0.047 respectivamente.

Tabla 1. Variantes analizadas en este estudio.

Fármaco	Gen	Referencia NCBI	No. de sonda
Donepezilo, galantamina	CHAT	rs2177370	C_224405_10
		rs2461817	C__15803606_20
Donepezilo	NR112	rs7643645	C__1834250_10
		rs3814055	C__27504984_30
		rs2276707	C__15882324_10
		rs3814058	C__11231740_10

**Discusión:** A pesar de que algunas de las variantes analizadas no mostraron asociación con la respuesta o la ocurrencia de RAM estos datos resultan controversiales, ya que en algunos estudios (5) se han analizado estas variantes y han mostrado asociación., mientras que otras investigaciones coinciden con el resultado de nuestro estudio (4), estas similitudes o diferencias pueden deberse a la estructura genética de la población o incluso al tamaño de la muestra.

**Conclusiones:** Se identificaron dos variantes genéticas, rs3793790 de CHAT y rs7643645 de NR112, como posibles biomarcadores para la predicción de la ocurrencia de RAM a DPZ y para confirmar los datos obtenidos es necesario ampliar el tamaño de la muestra para confirmar los datos obtenidos.

**Agradecimientos:** CONACYT #3099.

#### Bibliografía:

- Kumar K, Kumar A, Keegan R, Deshmukh R. 2018. "Recent advances in the neurobiology and neuropharmacology of Alzheimer's disease". Biomed Pharmacother; 98: 297-307.
- Miranda L, Gomes K, Silveira J, Pianetti G, Byrro R. et al. 2015. "Predictive factors of clinical response to cholinesterase inhibitors in mild and moderate Alzheimer's disease and mixed dementia: a one-year naturalistic study". J Alzheimers Dis; 45(2): 609-620.
- Scacchi R, Gambina G, Moretto G, Corbo R. 2009. "Variability of AChE, BChE, and ChAT genes in the late onset form of Alzheimer's disease and relationships with response to treatment with donepezil and rivastigmine". Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet; 150B (4): 502-507.
- Noetzi M, Guidi M, Ebbing K, Eyer S, Wilhelm L, et al. 2014. "Population pharmacokinetic approach to evaluate the effect of CYP2D6, CYP3A, ABCB1, POR and NR112 genotypes on donepezil clearance". Br J Clin Pharmacol.; 78(1): 135-144. 5.Yoon H, Myung W, Lim S, Kang H, Kim S, et al. 2015. "Association of the choline acetyltransferase gene with responsiveness to acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease". Pharmacopsychiatry; 48(3): 111-117

## DETECCIÓN DE MARCADORES GENÉTICOS ASOCIADOS CON LA RESPUESTA A MEDICAMENTOS EN POBLACIONES MEXICANAS

Akram Méndez, Roberto Galindo, Lorenza Haddad

Código 46<sup>®</sup>, [amendez@codigo46.com.mx](mailto:amendez@codigo46.com.mx)

Farmacogenómica, Genotipación

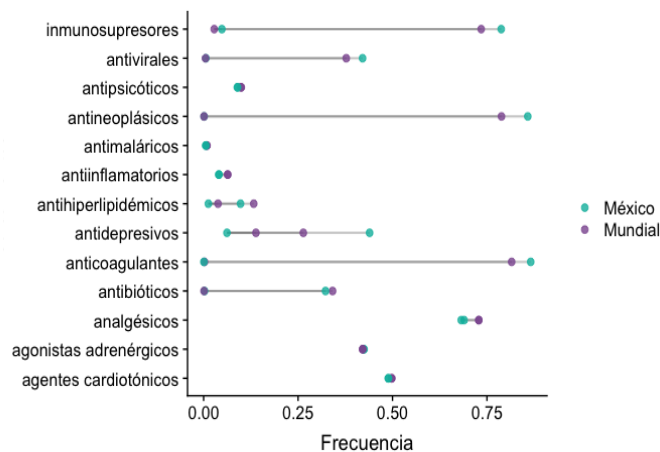
**Introducción.** Las reacciones adversas y baja respuesta a los medicamentos comprometen la salud y calidad de vida de millones de personas en el mundo. La farmacogenómica es una de las herramientas más útiles para prevenir la incidencia de efectos nocivos a los medicamentos gracias al estudio de variaciones en genes que alteran el metabolismo, disponibilidad y respuesta a los mismos. Determinar la susceptibilidad a efectos farmacológicos nocivos para brindar tratamientos eficaces y menos costosos (1).

**Materiales.** Se utilizó el kit Agencourt DNAdvance (Beckmann Coulter) para la extracción de ADN. microarreglo de ADN Beadchip Global Screening Array-24+ V1.0 / HTS CODIGO46 de Illumina<sup>®</sup>.

**Métodos.** A partir de un conjunto de 1500 personas Mexicanas con un perfil de ancestría predominantemente mixto se extrajo el ADN empleando el kit Agencourt DNAdvance, Beckman Coulter<sup>®</sup>, siguiendo las instrucciones del fabricante. Se cuantificó y analizó la calidad del ADN extraído por medio de tres técnicas diferentes; relación de concentración, relación de absorbancia y electroforesis. Las muestras se genotipificaron siguiendo el Protocolo Infinium HTS Automated de Illumina<sup>®</sup>. Se seleccionó un conjunto de 42 marcadores en farmacogenes conocidos por su participación en la respuesta a distintas clases de medicamentos a partir de la base de datos PharmGKB (2). A partir de los datos genotípicos, se realizó un análisis exploratorio de las frecuencias alélicas de las muestras con la frecuencia reportada a nivel mundial utilizando el lenguaje de programación R.

**Resultados.** El análisis de las frecuencias alélicas de distintos farmacogenes muestra una amplia variabilidad en la presencia de los marcadores analizados, siendo los más prevalentes en las muestras analizadas aquellos relacionados con al menos un efecto farmacológico no deseado para anticoagulantes, antineoplásicos, inmunosupresores, antibióticos, antivirales, entre otros.

**Discusión.** Los resultados de este análisis permitieron identificar marcadores de riesgo más



prevalentes en la población Mexicana, lo que podría tener un papel relevante en la incidencia de efectos adversos a algunos de los medicamentos comúnmente prescritos en el sector de salud pública. La implementación de un mayor número de estudios farmacogenómicos en diversas poblaciones en México puede brindar información útil en el planteamiento de estrategias de prevención y farmacovigilancia que contribuyan a mejorar la calidad de vida de las personas en el país.

**Conclusiones.** Existen alelos relacionados con por lo menos un efecto farmacológico no deseado con una alta prevalencia en el conjunto de muestras analizado, siendo de especial interés los relacionados con la respuesta a antidepresivos, antineoplásicos y antivirales.

**Agradecimientos.** Agradezco al comité organizador y a Claudia Velázquez por el procesamiento de las muestras en el laboratorio utilizadas en este estudio.

### Bibliografía.

- Greden JF, et al. Impact of pharmacogenomics on clinical outcomes in major depressive disorder in the GUIDED trial: a large, patient-and rater-blinded, randomized, controlled study. *Journal of psychiatric research*. 2019 Apr 1;111:59-67.
- Whirl-Carrillo M, et al. . Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012 Oct;92(4):414-7.



## IMPACTO DE LAS VARIANTES EN CYP1A2 Y CYP2D6 EN EL METABOLISMO DE CLOZAPINA EN PACIENTES CON TRASTORNOS PSICÓTICOS

<sup>1,4,5</sup>Yerye Gibrán Mayén Lobo, <sup>1</sup>David J. Dávila Ortiz de Montellano, <sup>2</sup>Luis Antonio Tristán López, <sup>3</sup>Carlos L. Aviña Cervantes, <sup>1</sup>Blanca Alejandra Motilla Frías, <sup>4</sup>Alberto Ortega Vázquez, <sup>2</sup>Luis Camilo Ríos Castañeda, <sup>4</sup>Marisol López López, <sup>1</sup>Nancy Monroy Jaramillo.

Departamentos de <sup>1</sup>Neurogenética, <sup>2</sup>Neuroquímica y <sup>3</sup>Neuropsiquiatría del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez" (INNNMVS). <sup>4</sup>Dpto. de Sistemas Biológicos y <sup>5</sup>Maestría en Ciencias Farmacéuticas de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

[yeryegibrán@hotmail.com](mailto:yeryegibrán@hotmail.com), [nancy97@unam.mx](mailto:nancy97@unam.mx)

*Farmacogenética, clozapina, citocromos*

**Introducción:** El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-5) considera a la esquizofrenia (ESQ) y al trastorno esquizoafectivo (TEA) como parte de los trastornos psicóticos (TP). Los TP se caracterizan por delirios, alucinaciones, pensamiento desorganizado, aislamiento social y manifestaciones catatónicas. El trastorno bipolar (TBP) está catalogado como un puente entre el espectro esquizofrénico y la depresión (1). El manejo clínico de la ESQ y el TEA incluye tratamiento psicológico y farmacológico con antipsicóticos (AP). En el TBP se ha demostrado que los AP son efectivos en el tratamiento de los episodios maníacos. La clozapina (CLZ) es uno de los fármacos más eficaces para los pacientes con TP resistentes al tratamiento. Sin embargo, su uso se ha limitado debido a efectos secundarios como la desregulación metabólica y el riesgo de agranulocitosis en 1% de los pacientes (3). La farmacogenética es una herramienta que permite la predicción de la respuesta al tratamiento farmacológico y el riesgo de efectos adversos (4). En este contexto es importante el estudio de variantes en genes codificantes para enzimas metabolizadoras de la CLZ, en particular *CYP1A2* y *CYP2D6* que tienen el mayor impacto en los niveles plasmáticos de CLZ (5).

El objetivo de este estudio fue evaluar el impacto de las variantes en *CYP1A2* y *CYP2D6* sobre los niveles plasmáticos de CLZ en pacientes mestizos mexicanos con TP del INNNMVS.

**Sujetos y métodos:** Siguiendo los requerimientos éticos se incluyeron 48 pacientes del INNNMVS con diagnóstico de ESQ, TAE o TBP a participar en el protocolo aprobado 140/17. A partir de muestra de sangre periférica se analizó la concentración plasmática de CLZ mediante cromatografía líquida de alta resolución (HPLC), y se extrajo ADN para el análisis de las variantes genéticas propuestas. Las variantes de *CYP1A2* y *CYP2D6* se analizaron mediante qPCR con sondas alelo específicas tipo TaqMan®. Las concentraciones de CLZ fueron ajustadas por dosis/peso, y analizadas por genotipo con la prueba de Kruskal-Wallis en R.

**Resultados:** En la Tabla 1 se muestran las frecuencias genotípicas y alélicas de las variantes analizadas. En la Tabla 2 se muestran los resultados del análisis por la prueba de Kruskal-Wallis.

Gen	Variante genética	Frecuencia alélica	Frecuencia genotípica
<i>CYP1A2</i>	*1F/ c.-163C>A	C=0.729	CC=0.563
		A=0.271	CA=0.333
		AA=0.104	
	*1C/ c.-3860G>A	G=0.635	GG=0.438
		A=0.365	GA=0.396
		AA=0.167	
<i>CYP2D6</i>	*17/ g.1023C>T	C=0.979	CC=0.979
		T=0.021	CT=0.000
		TT=0.021	
	*10/ g.100C>T	C=0.771	CC=0.729
		T=0.229	CT=0.083
		TT=0.188	

Alelo	Chi <sup>2</sup>	Grados de libertad	Valor p
<i>CYP1A2</i> *1F	1.785	2	0.410
<i>CYP1A2</i> *1C	0.721	2	0.697
<i>CYP2D6</i> *17	0.012	1	0.914
<i>CYP2D6</i> *10	2.513	2	0.285

**Discusión:** Las medias de las concentraciones plasmáticas de CLZ corregidas por dosis/peso no mostraron diferencias significativas entre los genotipos de cada una de las variantes analizadas.

**Conclusiones:** Los resultados obtenidos no proporcionan datos concluyentes sobre el impacto que pueden tener las variantes genéticas en el metabolismo de CLZ. Para futuros análisis se considerarán otras variantes genéticas y alelos de número de copias de *CYP2D6*, los radios metabólicos y la sinergia que puede existir con otras variables, como el género, consumo de tabaco, etc.

**Agradecimiento:** A Conacyt por el apoyo a través de la beca Conacyt nacional 2018, y el proyecto No. 233695.

**Bibliografía:** 1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-5. 5ta ed. Psychiatric Publishing; 2013. 87–122 p.

2. Mould-Quevedo J, et al. 2009. Rev Psiquiatr Salud Ment. 2(3):108–18.

3. Lally J, et . 2016. Pharmgenomics Pers Med. 9:117–29.

4. Sriretnakumar V, et al. 2015. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 11(11):1709–31.

5. Lee S, et al. 2012. J Clin Psychopharmacol. 32(4):441–8.

# ASOCIACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS A TAMOXIFENO Y SUS METABOLITOS CON EL PERFIL FARMACOGENÉTICO DE CYP2D6 Y LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE PACIENTES YUCATECAS CON CÁNCER DE MAMA HORMONO-DEPENDIENTE

Rodrigo Rubi Castellanos<sup>1</sup>, Jorge Aarón Rangel Méndez<sup>2</sup>, Rosa E. Moo Puc<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Genética, Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi", UADY.

<sup>2</sup>Unidad de Investigación Médica de Yucatán, UMAE, IMSS.

rodrigo.rubi@correo.uady.mx

Palabras clave: Tamoxifeno, CYP2D6, RAT

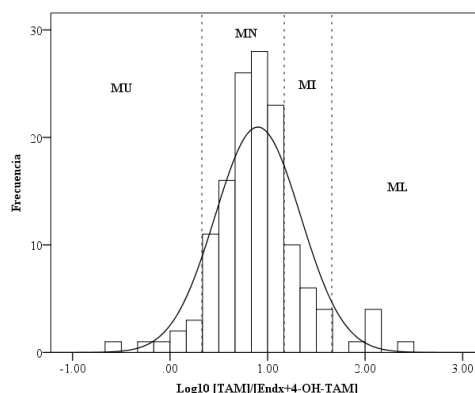
**Introducción:** El tamoxifeno (TAM) ejerce su acción antiestrogénica a partir de su metabolismo por el citocromo CYP2D6, generando sus metabolitos activos: endoxifeno (Endx) y 4-hidroxitamoxifeno (4-OH-TAM) (1). De acuerdo a la diversidad genética presente en CYP2D6 se describen cuatro tipos fenotipos genéticos (FG): lentos (MgU), intermedios (MgI), normales (MgN) y ultrarrápidos (MgU) (2). Pese a sus efectos terapéuticos causa una gran cantidad de reacciones adversas (RAT) (3). Algunos estudios han indagado su probable asociación con los FG, los niveles de TAM, sus metabolitos y algunas variables clínicas (4). Al día de hoy, en México solo se cuenta con un estudio que evaluó la relación de las RAT con CYP2D6, pero con la limitante de que no midieron los niveles plasmáticos del medicamento y sus metabolitos (5).

Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fué evaluar de forma integral la presentación de reacciones adversas a tamoxifeno y sus metabolitos con el perfil farmacogenético de CYP2D6 y las características clínicas de pacientes yucatecas con cáncer de mama (CaMa) hormono-dependiente.

**Material y métodos:** Se incluyeron mujeres con CaMa hormono-dependiente, cumplidoras con el tratamiento con TAM. Se genotipificaron los SNPs rs1065852, rs28371706, rs3892097, rs35742686, rs16947, rs1135840, rs59421388 y CNV del CYP2D6 empleando sondas TaqMan®. Los haplotipos se determinaron con el programa PHASE® versión 2.1. El TAM y sus metabolitos se cuantificaron mediante cromatografía de líquidos de alta eficiencia con detección de fluorescencia (CLAE-DLF). Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 21.

**Resultados:** Se incluyeron 138 pacientes. El 85.5% presentaron al menos una RAT, siendo los sofocos la prevalente (61.6%). De acuerdo a los alelos de CYP2D6, 6.52, 23.2, 65.94 y 6.52% fueron clasificadas como MgU, MgI, MgN y MgU, respectivamente. La mediana (mínimo-máximo) de Endx, 4-OH-TAM y TAM fue de 9.3 (0.6-204), 5.4 (0.28-780) y 129 (29-2000) ng/mL, respectivamente. A partir de estos se calculó el log<sub>10</sub> de la razón metabólica (RM) [TAM]/[Endx+4-OH-TAM] con la que se fenotipificaron los casos en ML (4.3%), MI (14.5%), MN (75.4%) y MU (5.8%) (figura 1). No se encontraron diferencias significativas en la capacidad predictiva del fenotipo metabólico según el FG obtenido con

CYP2D6. En análisis uni y multivariados, la edad, estatus menopáusico y tiempo de uso de TAM estuvieron asociados a las RAT.



**Figura 1.** Histograma de frecuencias del Log<sub>10</sub>RM [TAM]/[Endx+4-OH-TAM] (n= 138). Las líneas punteadas delimitan los cuatro fenotipos metabólicos. MU: metabolizador ultrarrápido; MN: metabolizador normal; MI: metabolizador intermedio; ML: metabolizador lento.

**Discusión:** Los resultados concuerdan parcialmente con un trabajo previo en Yucatán (5), en el que ciertas variables clínicas como la quimioterapia perdieron asociación estadística. En cuanto a los FG y los fenotipos metabólicos no se asociaron con las RAT; si bien concuerda con la literatura (6), se requiere de la evaluación prospectiva de la geno-fenotipificación de CYP2D6 u otros CYPs, para aseverar sobre las repercusiones clínicas de estos hallazgos.

**Conclusiones:** No se encontró asociación de las RAT con el perfil farmacogenético de CYP2D6 y el fenotipo metabólico. Algunas variables clínicas como la edad, el estatus menopáusico y el tiempo de tratamiento fueron mejores predictores de las RAT.

**Agradecimientos:** Al IMSS por los apoyos a MP-R (FIS/IMSS/PROT/PRI0/15/044) y la beca a RM-JA, a CONACYT por el fondo a RC-R (181640).

#### Bibliografía:

- Johnson MD, Zuo H, Lee KH. 2004. *Breast Can Res Treat* 85 (2): 151-9.
- Hoskins JM, Carey LA, McLeod HL. 2009. *Nat Revis Cancer* 9 (8): 576-86.
- Howell A, et al. 2005. *Lancet* 365 (9453): 60-2.
- Lorizio W, et al. 2012. *Breast Can Res Treat* 132 (3): 1107-18.
- Rangel-Méndez JA, Rubi-Castellanos R, Sánchez-Cruz JF, Moo-Puc RE. 2019. *Transl Cancer Res* 8 (1): 23-24.
- Dezentjé VO, et al. 2014. *Breast Can Res Treat* 143 (1): 171-9.

## UNA TÉCNICA EXPERIMENTAL E *IN SILICO* PARA LA IDENTIFICACIÓN DE NUEVOS TRANSCRITOS QUIMÉRICOS TRANSPOSÓN MENSAJERO EN TEJIDOS NEOPLÁSICOS

(1)Javier T. Granados-Riverón (JavierTGranados@himfg.edu.mx) (1)Josefina Valencia-Reyes, (1)Mark Dedden, (1)Mirna Martínez-Saucedo, (1)Samara A. Téllez-Camacho,(2)Rocío Sánchez-Urbina, (1)Guillermo Aquino-Jarquín

(1)Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética y Bioinformática, (2)Laboratorio de Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental, Hospital Infantil de México Federico Gómez

*Palabras clave: cáncer, transposones, transcritos quiméricos*

**Introducción.** Los transposones (TP) son elementos genómicos móviles que, en el ser humano, constituyen alrededor de un 44% del genoma y que pueden ser clasificados en tipo I (retro-transposones, o RTP) y tipo II (de ADN). La gran mayoría de los TP humanos pertenece al tipo I, y que, al ser potentes promotores, se transcriben, tras lo cual son retro-transcritos en cADNs, que luego se integran en otras regiones genómicas. Los RTP se dividen en: retrovirus endógenos (HERV), L1, Alu y SVA. La mayoría de los HERVs han perdido durante la evolución elementos que le permitían propagarse a distintos segmentos del genoma, conservando sus secuencias promotoras. Si estos potentes promotores se encuentran corriente arriba de un proto-oncogén, su transcripción potencialmente puede generar transcritos quiméricos RTP-RNAm, un fenómeno que también se ha observado en otros tipos de RTP. En la homeostasis, los TP se encuentran generalmente silenciados epigenéticamente. Sin embargo, durante, o tras la transformación neoplásica, este control suele perderse, con lo que pueden generarse los mencionados transcritos quiméricos, los cuales, ya han sido descritos en ciertos tipos de linfomas y en cáncer de colon como elementos que pueden promover la viabilidad de clonas neoplásicas, y que aún no han sido detectados en la leucemia linfoblástica aguda (LLA).

**Material y Métodos** Se diseñaron oligos "sentido" para segmentos conservados de las familias de RTP conocidas y para el cADN del gene ACTB. Se reclutaron 4 pacientes con LLA, de quienes se obtuvo ARN de aspirados de médula ósea (MO). Se sintetizó cADN con retro-transcriptasa de largo alcance y oligo-dT anclado con un segmento del genoma de fago lambda anclado al extremo 5'. El cADN así generado fue amplificado con PCR con solo un oligo sentido específico y con uno "antisentido" al segmento de lambda. Secuenciación del producto de PCR correspondiente al oligo sentido de ACTB y el antisentido lambda, indicó amplificación exitosa de su cADN, logrando la prueba de principio del método. Se obtuvieron productos de PCR para cada uno de los oligos específicos para los RTP, sometiénose a secuenciación de siguiente generación. Se diseñó una rutina bioinformática para la identificación de transcritos de fusión a RTP. Se diseñaron ensayos específicos de RT-PCR para los transcritos descubiertos para validación. En un

segundo grupo de pacientes se usaron los ensayos de validación, comparando su expresión con MO no neoplásica.

**Resultados.** Se descubrieron 4 transcritos quiméricos RTP-mARN nuevos para la literatura y bases de datos, mediante un método original a partir de ARN extraído de MO de pacientes con LLA. En otro grupo de pacientes, se observó uno de ellos se encuentra significativamente sobre-expresado en LLA en comparación con MO no neoplásica.



**Figura 1: Ejemplo de nuevo transcrito detectado en médula ósea de pacientes con LLA. En este caso, un HERV promueve la transcripción de los exones 3 y 4 del gen FGD2.**

**Discusión.** Los transcritos descubiertos pueden ser evaluados en cohortes grandes de manera sistemática como marcadores, factores de severidad o blancos para intervención terapéutica.

**Conclusiones.** El método implementado es efectivo en el descubrimiento de transcritos quiméricos RTP-mARN y puede ser utilizado en otros tipos de malignidades.

**Agradecimientos.** El presente trabajo fue financiado con Fondos Federales, proyecto HIM-2017-019 SSA 1331 y el proyecto CB2015-254883 del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT).

## PAPEL DEL FACTOR EPIGENÉTICO BORIS (CTCF) EN LA REGULACIÓN TRANSCRIPCIONAL DE GENES INVOLUCRADOS EN CÁNCER DE OVARIO

Ernesto Soto-Reyes<sup>\*1,2</sup>, Marisol Salgado-Albarrán<sup>\*1,4</sup>, Rodrigo González-Barrios<sup>2</sup>, Nicolás Alcaráz<sup>3</sup>, Lissania Guerra-Calderas<sup>1,2</sup>, Elena Aréchaga-Ocampo<sup>1</sup>, Yesennia Sánchez-Pérez<sup>2</sup>, Alejandro García-Carrancá<sup>2</sup>, Jan Baumbach<sup>4</sup>. \*Co-first authors, +Corresponding author.

<sup>1</sup>Universidad Autónoma Metropolitana, Cuajimalpa (UAM-C). <sup>2</sup>Instituto Nacional de Cancerología (INCan). <sup>3</sup>The Bioinformatics Centre, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. <sup>4</sup>Chair of Experimental Bioinformatics, TUM School of Life Sciences, Technical University of Munich, Munich, Germany.

[esotoreyes@correo.cua.uam.mx](mailto:esotoreyes@correo.cua.uam.mx)

Palabras clave: epigenética, CTCFL, cáncer

**Introducción.** El cáncer exhibe una desregulación en los componentes genéticos y epigenéticos que conducen a una proliferación celular incontrolada. El factor nuclear CTCF es un componente epigenético que se desregula en múltiples neoplasias. En las células, CTCF puede establecer territorios cromosómicos a través de la interacción de sus 11 dedos de zinc y el reclutamiento de proteínas asociadas. CTCF tiene un gen paralog conocido como CTCF-Like o CTCFL, que codifica la proteína BORIS. BORIS es un regulador transcripcional con niveles de expresión bajos o nulos en células somáticas; Sin embargo, se ha demostrado que varios tipos de cánceres, como el cáncer de ovario, presenta un aumento en su expresión<sup>1</sup>. Esta sobreexpresión está relacionada con un mal pronóstico, lo que sugiere que BORIS podría tener un papel importante en la regulación transcripcional de las células neoplásicas ováricas. Sin embargo, los blancos genéticos que podrían ser desregulados por BORIS aún se desconocen.

El objetivo de este proyecto fue identificar los genes regulados por BORIS en una línea celular de cáncer de ovario y en muestras de pacientes.

**Material y Métodos.** Se emplearon las líneas celulares OVCAR3, SKOV3, SW626 y HeLa de ATCC. Para hacer células deficientes a BORIS (KD), las células OVCAR3 se transfectaron con siRNAs (Cat. A-003819-100-0005, Dharmacon, Lafayette, CO, EE. UU.) y se incubaron durante 48 h en medio de suministro Accell (Cat. B-005000, Dharmacon). Mientras que las células Knockout (KO) de BORIS se generaron por CRISPR / Cas9 (Cat. Sc-418922, SCBT).

Los ensayos se realizaron por triplicado. El análisis de proteína se hizo por inmunoblots y el análisis del transcriptoma se realizó por el microarreglo GeneChip Human Gene 2.0 ST. El análisis de la unión de BORIS fue por medio de una inmunoprecipitación de la cromatina (ChIP). La extracción de RNA de muestras de pacientes fue de acuerdo a Peña-Llopis et al. Los análisis de datos de expresión de 343 pacientes con cáncer de ovario fueron obtenidos del Gene Expression Omnibus (GEO),

**Resultados.** Como primer abordaje, disminuimos la expresión de BORIS por siRNA (KD) o (KO). Mediante el análisis de expresión de microarrays, identificamos 299 genes que se expresaron diferencialmente en células KD (192 regulados positivamente y 107 regulados negativamente) y 418 genes (262 regulados positivamente y 156 regulados negativamente) en células KO. De estos genes, 130 se encontraban compartidos en ambos modelos celulares. Utilizando un análisis bioinformático (denovo Pathway Enrichment Analysis) obtuvimos una red reguladora asociada a BORIS; que mostró que el receptor de andrógenos (AR) actúa como un factor de transcripción principal. Además, los genes *FN1*, *FAM129A* y *CD97* se identificaron como genes relevantes en la red. Se ha reportado que estos genes están alterados en el cáncer de ovario y podrían ser empleados como biomarcadores potenciales. Por lo tanto, para determinar si los genes *CTCF*, *AR*, *FN1*, *FAM129A* y *CD97* podrían usarse como biomarcadores pronósticos, evaluamos sus perfiles de expresión en muestras de cáncer de ovario mediante qRT-PCR. Encontramos que la expresión de estos genes está estrechamente relacionada con la expresión de *CTCF*. Esto sugiere que BORIS podría actuar como un regulador maestro de genes involucrados en el cáncer de ovario.

**Conclusiones.** Como conclusión, nuestros datos proponen BORIS como un regulador transcripcional relevante en pacientes con cáncer de ovario, principalmente por la represión del receptor de andrógenos y otros genes como *FN1*, *FAM129A* y *CD97*.

**Agradecimientos.** Investigación financiada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) a través del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social (FOSISS, 0261181) y el Fondo CB-SEP-CONACyT (284748) y UAM-PTC-704.

### Bibliografía.

- (1) Soltanian, S.; Dehghani, H. BORIS: A Key Regulator of Cancer Stemness. *Cancer Cell Int.* **2018**, *18*, 154. <https://doi.org/10.1186/s12935-018-0650-8>.

## VARIANTE RS11551373 DEL GEN *TSC2* COMO FACTOR PROTECTOR PARA CÁNCER DE MAMA Y CÁNCER COLORRECTAL

Christian Octavio González-Villaseñor<sup>1,2</sup>, Karen Covarrubias-Ramírez<sup>2</sup>, Angélica Ramírez-Guerrero<sup>2</sup>, José Miguel Moreno-Ortiz<sup>1</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.

[xtn01@hotmail.com](mailto:xtn01@hotmail.com); [nelly.macias@cusur.udg.mx](mailto:nelly.macias@cusur.udg.mx)

Palabras clave: *TSC2*, variante, cáncer colorrectal, cáncer de mama

**Introducción.** El gen *TSC2* está localizado en el cromosoma 16p13.3, está constituido por 41 exones y codifica para la proteína tuberina, que junto con la proteína hamartina (*TSC1*) forma el complejo TSC1-TSC2<sup>1</sup>. El complejo TSC1-TSC2 interviene en la vía de señalización PI3K regulando la síntesis, crecimiento y proliferación celular<sup>2</sup>. Diversas variantes en *TSC2* han sido asociadas a esclerosis tuberosa, tumoraciones benignas y recientemente con algunos tipos de cáncer<sup>3</sup>. Por lo que el objetivo de este estudio de casos y controles fue evaluar la asociación de las variantes rs11551373 (c.3915G>A), rs1800720 (c.482-3C>T) y rs45517421 (Gly1791Ser) de *TSC2* y los tipos de cáncer de mama (CAM) y colorrectal (CCR) en población mexicana.

**Materiales.** Se analizaron 380 muestras de ADN extraído de sangre periférica, 157 de pacientes con CCR, 60 con CAM y 163 controles.

**Métodos.** La extracción de ADN se realizó por el método de Miller et al. (1998) combinado con el micrométodo (Gustincich et al. 1991). La identificación de las variantes se realizó por PCR-RFLPs. Para la variante rs11551373 se utilizó la enzima HpaII que corta en presencia del alelo ancestral G. Para la variante rs1800720 se usó la enzima BseYI que reconoce y corta en el alelo ancestral C. Para la variante rs45517421 se usó la enzima HaeIII que realiza el corte en presencia del alelo ancestral G. Todos los fragmentos se visualizaron en geles de poliacrilamida al 6% teñidos con nitrato de plata. El análisis de frecuencias se estableció mediante el programa SPSSv.21

**Resultados.** El análisis de frecuencias alélicas y genotípicas para cada una de las variantes descritas en población mexicana se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia alélica y genotípicas de las variantes de *TSC2* rs11551373, rs1800720 y 45517421

rs11551373	CCR n=126			CAM n=60			Controles n=134
	n (%)	OR (95% CI)	p-value	n (%)	OR (CI 95%)	p-value	
GC	117 (92.9)	1 (Reference)		46 (93.9)	1 (Reference)		106 (79.1)
GA	9 (7.1)	0.2 (0.13-0.64)	0.002*	3 (6.1)	0.25 (0.07-0.85)	0.027*	28 (20.9)
AA	0 (0)	0.9 (0.02-46.08)	0.960	0 (0)	2.3 (0.04-117.2)	0.679	0 (0)
GA+AA	9 (7.1)	0.2 (0.13-0.64)	0.002*	3 (6.1)	0.25 (0.07-0.85)	0.027*	28 (20.9)
G	243 (96.4)	1 (Reference)		95 (96.9)	1 (Reference)		240 (89.5)
A	9 (3.6)	0.3 (0.15-0.69)	0.004*	3 (3.1)	0.27 (0.08-0.91)	0.035*	28 (10.5)

rs1800720	CCR n=105			CAM n=49			Controles n=128
	n (%)	OR (CI 95%)	p-value	n (%)	OR (CI 95%)	p-value	
CC	91 (86.7)	1 (Reference)		44 (89.8)	1 (Reference)		114 (89.1)
CT	9 (8.6)	2.25 (0.73-6.96)	0.157	4 (8.2)	2.07 (0.53-8.08)	0.293	5 (3.9)
TT	5 (4.8)	0.7 (0.22-2.15)	0.529	1 (2.0)	0.28 (0.03-2.33)	0.244	9 (7.0)
CT+TT	14 (13.4)	1.25 (0.57-2.76)	0.576	5 (10.2)	0.92 (0.32-2.72)	0.888	14 (10.9)
C	191 (90.9)	1 (Reference)		92 (93.9)	1 (Reference)		233 (91.0)
T	19 (9.1)	1.01 (0.53-1.90)	0.981	6 (6.1)	0.66 (0.26-1.67)	0.382	25 (9.0)

rs45517421	CCR n=122			CAM n=60			Controles n=122
	n (%)	OR (CI 95%)	p-value	n (%)	OR (CI 95%)	p-value	
GC	117 (95.9)	1 (Reference)		60 (100)	1 (Reference)		117 (95.9)
GA	5 (4.1)	1.0 (0.28-3.54)	1.000	0 (0)	0.18 (0.01-3.25)	0.243	5 (4.1)
AA	0 (0)	1.0 (0.02-50.82)	1.000	0 (0)	1.94 (0.04-99.1)	0.741	0 (0)
GA+AA	5 (4.1)	1.0 (0.28-3.54)	1.000	0 (0)	0.18 (0.01-3.25)	0.243	5 (4.1)
G	239 (97.9)	1 (Reference)		120 (100)	1 (Reference)		239 (97.9)
A	5 (2.1)	1.00 (0.29-3.49)	1.000	0 (0)	0.18 (0.01-3.29)	0.248	5 (2.1)

**Discusión.** La variante rs11551373 ha sido analizada en TSC y se ha sugerido que no tiene una importancia clínica patogénica pues el cambio de aminoácido es de prolina:prolina. Observamos que las frecuencias en nuestra población son diferentes a las observadas en población mexicana residente en los Ángeles (.959 para el alelo G y .041 para el alelo A). Encontramos que el alelo A tiene un efecto protector para el desarrollo de CCR ( $p=0.004$ ) y CAM ( $p=0.035$ ), lo cual no se había reportado previamente en ninguna población por lo que consideramos necesario realizar más estudios para determinar si la variante puede tener efecto distinto en pacientes con otras enfermedades.

**Conclusiones.** Se reportó un efecto protector en la variante rs11551373, es la primera vez que se reporta la frecuencia de la variante rs45517421 en una población.

**Agradecimientos.** PROINPEP 2019.

**Bibliografía.**

- Menon S, Dibble CC, Talbott G, Hoxhaj G, Valvezan AJ, Takahashi H, et al. Spatial Control of the TSC Complex Integrates Insulin and Nutrient Regulation of mTORC1 at the Lysosome. *Cell*. 2014;156(4):771–85.
- 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
- Glasgow CG, Steagall WK, Taveira-Dasilva A, Pacheco-Rodriguez G, Cai X, El-Chemaly S, et al. Lymphangiomyomatosis (LAM): Molecular insights lead to targeted therapies. *Respiratory Medicine*. 2010;104:S45–S58.

## RELACIÓN DEL POLIMORFISMO I655V DEL GEN *HER2* EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

Martha Orozco-Quiyono<sup>1</sup>, Liliana García-Ortiz<sup>1</sup>, Tania Jazmin Ruiz-Sánchez<sup>2</sup>, Ana Karina Rivas-Ramírez<sup>3</sup>.

Cassandra Karewit Márquez-Muñoz<sup>4</sup>. 1. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"

ISSSTE, 2. UNAM-FES Cuautitlán, 3. UNAM-FES Iztacala. 4. UNAM-FES Zaragoza.

[morozco11@yahoo.com.mx](mailto:morozco11@yahoo.com.mx)

Palabras clave: Polimorfismo, *HER2*, SCMOH

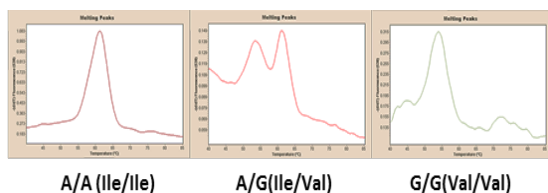
**Introducción.** El cáncer de mama (CM) es la tercera causa de muerte en mujeres de 30 a 59 años de edad (1), siendo un problema de salud pública importante en México. Se describe el polimorfismo Ile655Val del gen *HER2* que transcribe una proteína transmembrana con actividad tirosin-quinasa, asociado a crecimiento celular y cuyo proceso anormal se ha asociado a procesos cancerígenos (2). Diversos estudios internacionales describen este polimorfismo y su asociación con la susceptibilidad al cáncer de mama, obteniendo resultados inconsistentes, inconclusos y controversiales (3,4).

El objetivo fue Investigar la asociación del polimorfismo Ile655Val del gen *HER2* y su valor predictivo como biomarcador en pacientes con Síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditario (SCMOH).

**Material.** Se obtuvieron muestras de ADN de sangre periférica de 65 pacientes con SCMOH y 65 controles en un periodo de diez años en el CMN "20 de Noviembre" ISSSTE.

**Métodos.** Para el polimorfismo se utilizó la sonda rs1136201 y la técnica de PCR en tiempo real (Tabla 1) en termociclador LightCycler 1.5 de Roche®.

**Resultados.** En la Figura 1 se muestran los electroferogramas de los diferentes genotipos.



**Figura 1. Electroferogramas de los genotipos obtenidos en PCR tiempo real**

En la tabla 1 (total 130 muestras) se describe la genotipificación y las frecuencias alélicas de 130 muestras, de las cuales 17 casos (26.2%) y 14 controles (21.5%) fueron genotipos A/G (Ile/Val) y

G/G (Val/Val). La frecuencia alélica G (Val) fue para los casos del 13.8 % y para los controles de 11.5%

<b>Tabla 1. Frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo Ile655Val en casos y controles</b>					
Genotipificación				Alelos	
	A/A (%)	A/G (%)	G/G (%)	A (%)	G (%)
<b>CASOS (n=65)</b>	48 (73.8)	16 (24.6)	1 (1.5)	112 (86.2)	18 (13.8)
<b>CONTROLES (n=65)</b>	51 (78.6)	13 (20)	1 (1.5)	115 (88.5)	15 (11.5)
<b>TOTAL (n=130)</b>	99 (76.1)	29 (22.3)	2 (1.5)	227 (87.3)	33 (11.5)

El equilibrio de HW reportó  $F(AA)=0.77$ ;  $F(Aa)=0.22$  y  $F(aa)=0.01$ , con  $p < 0.05$ , no significativa. El OR (Odd Ratio con IC 95%) = 1.21 (LR+= de 0.33 y LR-=3.43). RR de 1.21 VPP de 54.8% y VPN de 51.5%. Sensibilidad de 26.15% y Especificidad de 21.53%.

**Discusión.** Nuestros resultados no fueron estadísticamente significativos como biomarcador de diagnóstico predictivo en SCMOH. Sin embargo, al compararse con otros estudios de cáncer de mama en mexicanas, los resultados fueron similares.

**Agradecimiento.** Al programa de estímulos E-015, del ISSSTE. Proyecto de investigación N° 040-2017.

### Bibliografía.

1. INEGI 2018.
2. Chen, W., Yang, H., Tang, W. R., Feng, S. J., & Wei, Y. L. 2014. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15. 22: 9643-47.
3. Carrillo-Moreno, D. I., Figuera, L. E., Magaña-Torres, M. T., Zúñiga-González, G., Puebla-Pérez et al. 2016. *WJ Res Rev*, 3:15-20.
4. Riaz, S. K., Rashid, M. M., Kayani, M. A., & Malik, M. F. A. 2016. *Archives of Iranian Medicine (AIM)*, 19: 430-435.

## IMPACTO DE VARIANTES INTRÓNICAS DE *BCL11A* Y LA CONCENTRACIÓN DE SU PROTEÍNA SOLUBLE EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Javalera D<sup>1+</sup>, Paredes-Cadena J<sup>1</sup>, Del Toro-Arreola A<sup>1</sup>, Daneri-Navarro A<sup>1</sup>, Topete A<sup>1</sup>, Franco-Topete R<sup>2</sup>, Ocegüera-Villanueva A<sup>3</sup>, Del Toro-Valero A<sup>3</sup>, Barragán-Ruiz A<sup>4</sup>, Flores-Márquez R<sup>4</sup>, Quintero-Ramos A<sup>1\*</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Microarreglos, Laboratorio de Inmunología, CUCS-UDG; <sup>2</sup>HCG Dr. Juan I. Menchaca, Dpto. de Anatomía Patológica; <sup>3</sup>JC; <sup>4</sup>IMSS-CMNO Hospital de Especialidades y Hospital de Gineco-Obstetricia, +dj.dij@hotmail.com, \*antonio.quintero@cucs.udg.mx.

*Palabras clave:* Cáncer, *BCL11A*, variante.

**Introducción.** El gen *BCL11A* codifica para una proteína del mismo nombre con dominios de tipo dedos de zinc que funciona como factor de transcripción. Desde su identificación como participe en el cáncer de mama, se han generado diversas publicaciones que buscan propiciar una utilidad clínica para *BCL11A* (2). Topográficamente, en el intrón 2 del gen *BCL11A* se encuentra una región con sitios de unión para distintos factores de transcripción intrónicos y una elevada tasa de mutaciones; es precisamente en este lugar donde encontramos a las variantes rs1427407, rs766432, rs11886868 y rs4671393, mismas que se han involucrado en diversas patologías con expresión proteínica diferencial de *BCL11A* (3,4).

**Objetivo.** Relacionar las variantes de nucleótido único rs1427407, rs766432, rs11886868 y rs4671393 del gen *BCL11A* con la concentración de su proteína soluble en pacientes con cáncer de mama del estado de Jalisco.

**Material.** Reactivos para extracción por sales de Miller, Taq DNA polimerasa y reactivos para PCR punto final, geles de poliacrilamida al 6% 29:1, soluciones de tinción con nitrato de plata, endonucleasas de restricción y kit de ELISA: Human B-Cell Lymphoma 11A (*Bcl11A*).

**Métodos.** Se realizó extracción de DNA leucocitario y posterior genotipificación mediante PCR-RFLP con las enzimas de restricción correspondientes para cada variante. Los fragmentos resultantes se visualizaron en geles de poliacrilamida al 6% con tinción de nitrato de plata. Por otro lado se cuantificó la concentración plasmática de *BCL11A* usando ELISA. Las pruebas estadísticas se estimaron con una significancia de  $p < 0.05$ .

**Resultados.** Se analizaron 146 muestras de ADN de pacientes con cáncer de mama y 148 de mujeres sanas como grupo referencia, todas las variantes se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg. En el contraste de la variantes vs la presencia de la enfermedad, el alelo polimórfico T en rs11886868 arrojó  $OR = 0.306$  ( $p = 5.3 \times 10^{-8}$ ,  $IC = 0.197 - 0.475$ ), así como el genotipo CT en el mismo sitio mostró  $OR = 0.030$  ( $p = 1.0 \times 10^{-15}$ ,  $IC = 0.009 - 0.098$ ). Por otro lado, se analizaron 117 muestras de plasma de pacientes con

cáncer de mama y 102 de mujeres sanas, estos datos se distribuyeron de manera no paramétrica; la comparación entre poblaciones arrojó una  $p = 0.001$  para la prueba de U de Mann Whitney. Por último, se analizó el impacto de las variantes en la concentración de la proteína, analizando ambas poblaciones en conjunto o por separado con la finalidad de establecer si existía un genotipo de alta producción, este análisis resultó no significativo.

**Discusión.** A la fecha no existen publicaciones que asocien a las variantes de interés con el cáncer de mama. En neoplasias solo se han descrito en carcinoma laríngeo, y otras enfermedades de tipo hematológico como b-talasemia y anemia de células falciformes. Nuestros resultados muestran significancia para la variante rs11886868 en la población estudiada. Con respecto a la relevancia de las variantes en la expresión, se ha reportado expresión dependiente del genotipo para rs4671393 en carcinoma laríngeo (5), y para rs1427407 en pacientes con anemia de células falciformes (6), sin embargo en nuestro estudio no se observó un genotipo capaz de modificar la expresión proteínica en pacientes con cáncer de mama pero si se observó diferencia entre los pacientes la población sana, lo que nos hace especular que existen otros factores que modifican la tasa de expresión de *BCL11A*.

**Conclusiones.** No existe asociación entre los polimorfismos rs766432, rs1427407 y rs4671393 con el cáncer de mama en pacientes del estado de Jalisco. Poseer el alelo T de rs11886868 arroja asociación de protección contra el desarrollo de cáncer de mama. Por otra parte, la concentración proteica en la población con cáncer de mama es mayor con respecto al grupo de referencia y, para estas variantes, no se determinó un genotipo de alta producción.

### Bibliografía.

1. Zhang C, et al. *Oncotarget*. 2017;8(51).
2. Bauer D, et al. *Science*. 2013;342(6155):253-257.
3. Maroofi N, et al. *Pharmacogenomics*. 2017;18(10):995-967.
4. Zhou J, et al. *PLOS ONE*. 2017;12(2):e0171116.
5. Hassan F, Al-zahrani F. *Korean Journal of Family Medicine*. 2019;40(1):53-57.

## ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *LEP(rs7799039)* CON SOBREPESO/OBESIDAD Y SU RELACIÓN CON LA PROGRESIÓN DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Astorga- Sifuentes, AL<sup>1</sup>, Argüello-Astorga<sup>1</sup>, JR, Méndez-Hernández, A<sup>3</sup>, González-Galarza, FF<sup>1</sup>, Prieto-Hinojosa, AI<sup>1</sup>, Gallegos-Arreola, MP<sup>2</sup>.

1.Laboratorio de Inmunobiología Molecular, Centro de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina U.T, Universidad Autónoma de Coahuila. 2. División Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco. 3.Laboratorio de Biología Molecular, Instituto de Ciencia y Medicina Genómica, Torreón Coahuila. alemendez.icm@gmail.com

*Palabras clave: obesidad, leptina, cáncer de mama triple negativo.*

**Introducción.** El sobrepeso y la obesidad tienen un papel importante tanto en el riesgo de cáncer de mama como en el comportamiento clínico de esta enfermedad. Esta condición favorece un microambiente del tejido adiposo con alteraciones endócrinas que llevan consigo un aumento de inflamación, angiogénesis y proliferación celular (1). El cáncer de mama triple negativo (CMTN) es uno de los subtipos moleculares más agresivos. Asimismo, existe evidencia de que la mayoría de las pacientes con CMTN presentan obesidad (2). La leptina es una molécula que influye en el control del apetito, equilibrio energético, respuesta inmune, reproducción, angiogénesis y proliferación de diferentes tipos de células. *LEP* (rs7799039) se ha asociado con los niveles de leptina en suero, riesgo a cáncer de mama y progresión tumoral (3).

**Objetivo.** Evaluar la asociación entre sobrepeso/obesidad y *LEP*(rs7799039) con la progresión del cáncer de mama triple negativo.

**Material y métodos.** Se incluyeron 147 pacientes con CMTN, que acudieron al área de Oncología del Centro Médico Nacional de Occidente (CIBO-CMNO-IMSS) en la ciudad de Guadalajara, Jalisco. La genotipificación se realizó por medio de sondas TaqMan® (Abi Prism® 7900 HT) y la discriminación alélica se hizo por medio del Software 7000 System Software®.

**Resultados.** La frecuencia del sobrepeso y la obesidad de en la población de estudio fue de 81.2%. Se observó una mayor frecuencia en las pacientes con sobrepeso/obesidad en los estadios III y IV 82.1% en comparación con las que no presentaban obesidad. Los genotipos más frecuentes para *LEP rs7799039* fue el heterocigoto *LEP*(-2548GA) 46.1%, seguido del silvestre *LEP*(-2548GG) con 39.2% y el genotipo polimórfico *LEP*(-2548AA) con 14.6%). La asociación entre obesidad y el polimorfismo *LEP rs7799039* (G-2548A) fue significativa para los portadores genotipo *LEP*(-2548GA) ( $p=0.01$ ,  $OR=0.286$ ,  $IC=0.109-0.478$ ), así como los portadores de los genotipos *LEP*(-2548GA) y *LEP*(-2548AA) ( $p=0.021$ ,  $OR=0.247$ ,  $IC= 0.079-0.772$ ). En relación a la metástasis se observó una asociación en el genotipo *LEP*(-2548AA) ( $p=0.05$ ,  $OR=2.903$ ,  $IC=1.075-7.838$ )

**Tabla1. Distribución de los genotipos *LEP rs7799039* (G-2548A) en pacientes con cáncer de mama triple negativo**

Geno tipo	Normopeso (%)	Sp/Ob (%)	OR (95% IC)
<i>LEP rs7799039</i> (G-2548A)			
GG	5	46	1
GA	17	43	<b>0.286(0.109-0.478)*</b>
AA	3	16	1.244(0.332-4.446)
GA+AA	20	58	<b>0.247(0.079-0.772)*</b>
Geno tipo	No metástasis	Metástasis	
GG	33	19	1
GA	42	18	0.606(0.292-1.256)
AA	8	11	2.903(1.075-7.838)*
GA+AA	49	29	1.118(0.537-2.327)

**Tabla2. Regresión logística binaria del modelo dominante**

	$p$	OR(IC 95%)
Etapa	0.101	0.081(0.004-1.632)
Menarca	0.497	0.806(0.433-1.501)
Menopausia	0.716	0.674(0.081-5.637)
Cons. Horm	0.314	0.576(0.196-1.699)
<b>Tabaco</b>	<b>0.012</b>	<b>5.216(1.431-19.015)*</b>
Alcohol	0.935	0.943(0.228-3.890)
<b>Tipo His.</b>	<b>0.034</b>	<b>7.894(1.165-53.505)</b>
DMHTA	0.587	1.380(0.431-4.415)
Fibrosis	0.182	2.459(0.656-9.223)
Ganglios	0.390	1.645(0.529-5.111)
Glucosa	0.606	1.537(0.301-7.862)
Normo/sobreob	0.737	0.458(0.005-43.80)

**Conclusión y discusión:** Este estudio sugiere que las mujeres mexicanas portadoras de los genotipos heterocigoto y polimórfico mostraron un menor riesgo a obesidad. Lo que contrasta con lo reportado en un estudio en población mexicana en donde las portadoras del alelo A mostraron un menor riesgo a obesidad (3). Sin embargo, en relación a la metástasis el genotipo polimórfico se asoció con un riesgo a metástasis.

### Bibliografía

- Barone, I., Giordano, C., Bonofiglio, D., Andò, S., & Catalano, S. 2016. Current opinion in pharmacology.31:83-89.
- Lyons, T. G, Traina, T. A. 2019. In Breast Cancer Metastasis and Drug Resistance.377-399.
- Méndez, A., Gallegos, M, Moreno, H, Fematt, J, Pérez, R. 2017. Clinical breast cáncer.17(6):453-462.



## ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE GENÉTICA RS2234671 EN CXCR1 EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA DEL OCCIDENTE DE MÉXICO

Carlos Jovany Briseño Zuno<sup>1,2</sup>, Luis Eduardo Figuera Villanueva<sup>1,2</sup>, Martha Patricia Gallegos Arreola<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Guadalajara, Jalisco.

<sup>2</sup>Doctorado en Genética Humana (DGH), Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), universidad de Guadalajara.

Autor responsable: M en C. Carlos Jovany Briseño Zuno <sup>1,2</sup>; jiovani\_c\_b\_z@hotmail.com

Jefe de investigación: Dra. en C. Martha Patricia Gallegos Arreola<sup>1</sup>, marthapatriciagallegos08@gmail.com. Sierra Mojada 800, Independencia Oriente, 44340 Guadalajara, Jal. Tel: 36 17 0060 ext. 31932.

**Introducción:** El cáncer de mama (CM) se considera un problema de salud pública en México y en el mundo. (1) Es de etiología multifactorial originada por factores genéticos, biológicos y ambientales, donde se presenta con un fenotipo diverso y una heterogeneidad considerable en las características moleculares e histopatológicas (2). Diversos genes asociados con CM han sido identificados, entre ellos se encuentra el gen *CXCR1* que codifica para el receptor de quimiocina cisteína-X-cisteína tipo 1 (IL-8), el cual desempeña un papel crítico en varios cánceres, promoviendo la proliferación de tumores, invasión, angiogénesis, potencial metastásico, resistencia a fármacos e inmunosupresión (3). La variante rs2234671 del gen *CXCR1* ha sido asociado a diversas patologías incluida al CM (4,5). Sin embargo, en México aún se desconoce la frecuencia de este polimorfismo en CM.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de la variante rs2234671 del gen *CXCR1* en controles y pacientes con CM.

**Material:** ADN de pacientes y controles, reacción de PCR con los iniciadores específicos, gel de poliacrilamida al 8%, enzima de restricción *AluI*

**Métodos:** Se incluyeron 327 mujeres con CM y 243 mujeres del grupo control. La identificación de los genotipos se realizó mediante electroforesis de poliacrilamida al 8%, previa amplificación de un fragmento de 110 pares de bases que incluyó parte del gen *CXCR1* y el reconocimiento con la enzima de restricción *AluI*.

**Resultados:** Las frecuencias fueron las siguientes silvestre GG 63% y 68%; heterocigoto GC 27% y 29%; polimórfico CC del 10% y 3% en

pacientes y controles respectivamente. La comparación del genotipo CC mostró diferencias estadísticamente significativas (odds ratio 3.40 (Intervalos de confianza 1.54-7.50)  $p=0.002$ ).

**Discusión:** estos datos no difieren con otros datos publicados en otras poblaciones estudiadas (5)

**Conclusiones:** la variante rs2234671 mostró asociación de riesgo en pacientes con CM de la muestra analizada.

**Agradecimientos:** Al DGH y al IMSS.

### Bibliografía

1. Agencia Internacional para la investigación del cáncer (IARC) (2018). Tomado de gco.iarc.fr el día 26 de febrero de 2019
2. Dai, X., Li, T., Bai, Z., Yang, Y., Liu, X., Zhan, J. y Shi, B. (2015). Breast cancer intrinsic subtype classification, clinical use and future trends. *American Journal of Cancer Research*, 5(10), 2929–2943.
3. Scarel-Caminaga, R. M., Curtis, K. M. C., Renzi, R., Sogumo, P. M., Anovazzi, G., Viana, A. C., Cirelli, J. A. (2011). Variation in the *CXCR1* gene (IL8RA) is not associated with susceptibility to chronic periodontitis. *Journal of Negative Results in BioMedicine*, 10(1), 14. <https://doi.org/10.1186/1477-5751-10-14>
4. Sanaei, S., Hashemi, M., Eskandari, E., Hashemi, S. M., Bahari, G. (2017). *KRAS* gene polymorphisms and their impact on breast cancer risk in an Iranian population. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(5), 1301–1305. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.5.1301>
5. Gerger, A., El-Khoueiry, A., Zhang, W., Yang, D., Singh, S., Bohanes, P., Ning, Y., Winder, T., LaBonte, M., Wilson, P., Benhaim, L., Paez, D., El-Khoueiry, R., Absenger, G., y H.-J. n L.



## FRECUENCIA DE POLIMORFISMOS DE RIESGOS PARA DETERIORO COGNITIVO: *BDNF* (RS6265), *COMT* (RS4680) Y *ERCC5* (RS2296147), EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA Y MUJERES SIN CÁNCER.

Aguilar-y-Méndez D, López-Pérez T, Rodríguez-Prado A., Borrego-Soto G, Aguayo-Millán C, Serrano-Ceña A, Miaja-Ávila M, Hernández-Moreno F, Villarreal-Garza C, Ortiz-López R., Santuario-Facio SK\*.

Grupo de Investigación de Enfoque Estratégico (GIEE) en Investigación Oncológica

Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Av. Ignacio Morones Prieto 3000, Monterrey, N.L., 64710. \*autor correspondencia: [sandra.santuariodef@gmail.com](mailto:sandra.santuariodef@gmail.com)

Palabras clave: Cáncer de mama, deterioro cognitivo.

**Introducción:** Se ha reportado que hasta un 80% de las mujeres con cáncer de mama (CM) presentan deterioro cognitivo (DC) asociado a quimioterapia. En 35% de las pacientes los síntomas persisten por meses e incluso años postratamiento, afectando su calidad de vida. Una de las teorías para explicar el DC propone el papel de polimorfismos de genes implicados en el desarrollo neuronal, neurotransmisión y reparación del ADN. [1-3] El objetivo de este estudio fue explorar la frecuencia de polimorfismos genéticos asociados a DC (*BDNF* rs6265, *COMT* rs4680 y *ERCC5* rs2296147) en mujeres con CM y sujetos sanos (controles).

**Material y Métodos:** A partir del banco de muestras del GIEE de Investigación Oncológica del Tecnológico de Monterrey se seleccionó ADN genómico de 57 mujeres con CM y 106 controles, extraído con kit comercial (DNeasy blood and tissue de Qiagen). Por medio de qPCR se genotificaron las muestras en el equipo QuantStudio 3. Se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg en los controles. Para determinar la asociación de variantes genéticas entre mujeres con CM y controles se usó Chi cuadrada con corrección de Yates. Se estimó razón de momios (OR). Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa GrandPath Prism 6, tomándose como significativos con una  $p < 0.05$ .

**Resultados:** Las frecuencias alélicas de los polimorfismos fueron: *BDNF* rs6265: 0.820 (CM) y 0.797 (controles) para el alelo G; 0.179 (CM) y 0.202 (controles) para el alelo A. *COMT* rs4680: 0.453 (CM) y 0.410 (controles) para el alelo G; 0.546 (CM) y 0.589 (controles) para el alelo A. *ERCC5* rs2296147: 0.677 (CM) y 0.689 (controles) para el alelo T; 0.322 (CM) y 0.310 (controles) para el alelo C. El análisis de equilibrio de Hardy-Weinberg reveló que ninguno de los tres polimorfismos se encuentran en equilibrio en la población control (*BDNF* rs6265  $p=0.0002$ , *COMT* rs4680  $p=0.000$  y *ERCC5* rs2296147  $p=0.0165$ ). En el análisis de riesgos no se encontró asociación entre la frecuencia de los polimorfismos y el riesgo de desarrollar CM: rs6265 (G/A,

X<sup>2</sup>=0.106,  $p=0.74$ ), rs4680 (G/A, X<sup>2</sup>=0.3670,  $p=0.544$ ) y rs2296147 (T/C, X<sup>2</sup>=0.006,  $p=0.936$ ).

**Discusión:** La frecuencia alélica de las variantes *BDNF* rs6265, *ERCC5* rs2296147 es similar a la reportada previamente para población mexicana[4], mientras que la de *COMT* rs4680 difiere a lo mencionado en la literatura. Se sabe que las variantes seleccionadas para este estudio influyen en la memoria de trabajo, fluencia verbal (*BDNF*); en la atención y fluencia verbal (*COMT*); en la concentración (*ERCC5*) [1-3], por lo que realizar pruebas cognitivas previo y posterior a la quimioterapia permitirá analizar objetivamente el desempeño de las pacientes y el papel que tienen estos polimorfismos en el desempeño cognitivo de mujeres mexicanas con CM en tratamiento con quimioterapia.

**Conclusiones:** Se sugiere analizar un mayor número de controles, así como evaluar el desempeño en pruebas neuropsicológicas comparativas pre y post tratamiento, y considerar estudios de farmacogenómica de los agentes quimioterapéuticos para buscar asociación entre el genotipo y el desempeño cognitivo.

**Agradecimientos:** Gracias al apoyo del Tecnológico de Monterrey y al GIEE en Investigación en Cáncer, así como el financiamiento del Proyecto CONACYT Atención a Problemas Nacionales 2013-01-4496.

### Bibliografía:

1. Koleck TA, Bender CM, Sereika SM, et al. Polymorphisms in DNA repair and oxidative stress genes associated with pre-treatment cognitive function in breast cancer survivors: an exploratory study. SpringerPlus. 2016;5:422.
2. Ng T, Teo SM, Yeo HL, et al. Brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism (rs6265) is protective against chemotherapy-associated cognitive impairment in patients with early-stage breast cancer. Neuro-oncology. 2016;18(2):244-51. Epub 2015/08/21.
3. Small BJ, Rawson KS, Walsh E, et al. Catechol-O-methyltransferase genotype modulates cancer treatment-related cognitive deficits in breast cancer survivors. Cancer. 2011;117(7):1369-76. Epub 2011/03/23.
4. Palacios-Serrato Eva G, Ortega-Vázquez A, López-López M, Monroy-Jaramillo Nancy. Frecuencia de la variante funcional p.Val66Met de *BDNF* en población mestizo mexicana sana y pacientes con esquizofrenia AMGH 2018- GP17

## BIOMARCADORES OBESOGÉNICOS Y ANGIOGÉNICOS (LEPTINA, IGF-1 Y VEGF-A) EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA.

\*María de Lourdes Froto Madariaga<sup>1</sup>, Alma Magdalena Astorga Ramos<sup>2</sup>, Alberto González Zamora<sup>3</sup>, <sup>§</sup>Rebeca Pérez Morales<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Juárez del Estado de Durango. [\\*luly.froto@hotmail.com](mailto:luly.froto@hotmail.com) [§rebecapms@ujed.mx](mailto:rebecapms@ujed.mx)

<sup>2</sup>Departamento de Oncología, Unidad Médica Ambulatorio No. 53, Instituto Mexicano del Seguro Social.

<sup>3</sup>Laboratorio de Biología Evolutiva, Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Juárez del Estado de Durango.

*Palabras clave: cáncer de mama, obesidad, biomarcadores.*

**Introducción.** El cáncer de mama (CaMa) es uno de los principales problemas de salud pública, ocupa el primer lugar en incidencia y mortalidad en México(1). Existen diversos factores de riesgo para este tipo de cáncer, en los últimos años se ha establecido a la obesidad como un factor de riesgo a desarrollar CaMa y como factor de mal pronóstico en respuesta al tratamiento(2). México ocupa el segundo lugar en obesidad, a nivel mundial(3), por lo que es de importante conducir estudios que ayuden a comprender los mecanismos que existen en el ambiente obesogénico y que pueden influir en el pronóstico, tratamiento y sobrevida de las pacientes con CaMa.

El objetivo de este trabajo fue analizar las mediciones antropométricas en mujeres diagnosticadas con CaMa primario, cuantificar los niveles de leptina, IGF-1, y VEGF-A circulantes en el suero, y analizar parámetros de importancia en la respuesta al tratamiento.

**Material.** Se utilizaron kits de ELISA para cuantificar los niveles de leptina, IGF-1 y VEGF-A (Sigma-Aldrich).

**Métodos.** Se siguieron las especificaciones del proveedor, tomando en cuenta las diluciones óptimas.

**Resultados.** Se analizaron los datos de 83 pacientes, se obtuvo una media de edad de 54.27 (28 – 94), el 60% de la población se encontró en posmenopausia. La media del IMC fue de 30.09, con porcentajes de 12.05, 38.55 y 49.40% para los estados de normopeso, sobrepeso y obesidad respectivamente. En la histopatología del tumor, el 77.11% de las pacientes presentaron carcinoma ductal infiltrante, del tipo molecular el luminal A fue el más frecuente (38.55) y la mayoría de la población se encontró con un estadio clínico avanzado (estadio III, 51.81%). En la tabla 1 se muestran las concentraciones séricas

obtenidas de los diferentes analitos observados en este estudio.

**Tabla 1. Parámetros bioquímicos de la población de estudio.**

Parámetro	n (%)
Glucosa ( $\mu\pm$ DE) (mg/dL)	127.11 $\pm$ 62.58
>110	27 (32.53)
Colesterol ( $\mu\pm$ DE) (mg/dL)	186.34 $\pm$ 44.75
>200	24 (28.92)
Triglicéridos ( $\mu\pm$ DE) (mg/dL)	168.18 $\pm$ 123.95
>150	38 (45.78)
Leptina (ng/mL) Mediana (Q1-Q3)	6.7 (4.2-10.4)
IGF-1 (ng/mL) Mediana (Q1-Q3)	1.626 (0.394-31.134)
VEGF-A (pg/mL) Mediana (Q1-Q3)	25.3 (9.38-51.88)

**Discusión.** Se ha demostrado que los niveles elevados de IMC conducen a una mayor secreción de leptina, Bougaret et al.,(4) reportaron que la leptina reduce la eficacia del tamoxifeno en un estudio ex vivo, aquí encontramos que las concentraciones de leptina se incrementan dependiendo del IMC de las pacientes. Raval y Trivedi (5) reportaron altos niveles de IGF-1 en tumores con afectación ganglionar y estromal, nosotros observamos gran variabilidad de IGF-1, y en cuanto a VEGF-A se han reportado altos niveles que se asocian con metástasis y mal pronóstico.

**Conclusiones.** Los datos preliminares demuestran que existe variabilidad en los niveles de leptina, IGF-1 y VEGF-A, cuya expresión puede limitar la respuesta al tratamiento.

**Agradecimientos.** El proyecto recibió financiamiento por el fondo COCyTED 120514. Agradecemos al Instituto Mexicano del Seguro Social por su colaboración.

#### Bibliografía.

1. International Agency for Research on Cancer, Global Observatory of Cancer, 2018. <https://gco.iarc.fr/>
2. Cazzaniga M, Bonanni B. 2018. *Anticancer Research*. 38(8):4393-4402.
3. Secretaría de Salud Pública de México. 2016. [www.salud.gob.mx/](http://www.salud.gob.mx/)
4. Bougaret, L., Delort, L., Billard, H., Le Huede, C., Bobby, C., et al., (2018). *PLOS ONE*, 13(2).
5. Raval, A., Trivedi S, (2016). *Indian Journal of Experimental Biology* Vol. 54, pp. 619-6

## FRECUENCIAS ALÉLICAS DE LOS POLIMORFISMOS *FOK1*, *TAQ1*, *APA1* DEL GEN *VDR* EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA

Itzae Adonai Gutiérrez Hurtado<sup>(1)</sup>, Nora Magdalena Torres Carrillo<sup>(1)</sup>, Norma Torres Carrillo<sup>(1)</sup>, Eduardo Ignacio Díaz Barba<sup>(2)</sup>, Gracia Viviana González Enríquez<sup>(1)</sup>, José Alfonso Cruz Ramos<sup>(1,2)</sup>

1. Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

2. Instituto Jalisciense de Cancerología.

Correo electrónico: [itzae.gutierrez.udg@gmail.com](mailto:itzae.gutierrez.udg@gmail.com)

Palabras clave: *Cáncer de mama*, *receptor de vitamina D*, *polimorfismos*.

**Introducción:** A pesar de los importantes avances de la biología molecular en campo de la oncología, no ha sido posible frenar el aumento en la incidencia y la mortalidad como consecuencia del cáncer de mama. En la búsqueda por entender mejor esta enfermedad, se encontró que los niveles de vitamina D en las pacientes con cáncer de mama tienen una estrecha relación con el pronóstico y la supervivencia (1). La vitamina D participa en diferentes procesos biológicos como entre los que destaca el metabolismo del calcio, la respuesta inmune y la diferenciación y proliferación celular (2). El efecto de la vitamina D se ejerce tras la unión con el receptor de vitamina D (VDR), sin embargo, existen diferentes polimorfismos que alteran la expresión de *VDR* y consecuentemente pueden modificar el riesgo para desarrollar cáncer de mama. Entre los polimorfismos en *VDR* destacan *Fok1*, *Taq1*, *Apa1*, que se han asociados con el pronóstico de la enfermedad (3).

**Material:** La extracción de ADN se realizó con el Kit comercial **FlexiGene®** de la marca **QIAGEN®**. Para la determinación de los genotipos se usaron sondas **TaqMan (Thermo Fisher Scientific)** para *Taq1*, *Apa1* y *Fok1* y un Kit comercial **Type-it Fast SNP Probe PCR Kit** de la marca **QIAGEN®**. Termociclador **MyGo/mini** fabricado por **IT-IS Life Science Ltd**.

**Métodos:** Se determinó de la concentración y calidad del ADN por medio de espectroscopia de rayos UV y posteriormente se tomaron alícuotas de las muestras de DNA a una concentración de 50 ng/μL. La genotipificación se realizó por PCR tiempo real, las proporciones de los reactivos por muestra fueron: 5 μL de Type-it Fast Mix, 0.5 μL de sonda Taqman, 1 μL de solución Q, 1 μL de agua milli Q y 1 μL de DNA. La PCR se llevó a cabo con 45 ciclos en dos pasos de amplificación, la desnaturalización a 95 °C y la hibridación a 60 °C.

**Resultados:** Se analizaron 328 pacientes con cáncer de mama posmenopausicas, los genotipos se presentan a continuación en la tabla 1.

**Tabla 1. Genotipos de los polimorfismos *Fok1*, *Taq1* y *Apa1*, en cáncer de mama.**

Polimorfismo	Alelo	Genotipo 1 (%)	Genotipo 2 (%)	Genotipo 3 (%)
<i>Fok1</i>	T=.43 C=.57	TT=61 (19)	TC=157 (48)	CC=109 (33)
<i>Taq1</i>	T=.74 C=.26	TT=184(56)	TC=113(35)	CC=28(9)
<i>Apa1</i>	A=.45 C=.55	TT=74(26)	GT=148(45)	GG=104(32)

**Discusión:** Las frecuencias alélicas y genotípicas de *Fok1*, *Apa1* y *Taq1*, en nuestra población de estudio no difieren ( $p$  mayor a .05, en todas las comparaciones) con las reportadas en mujeres sin cáncer, de acuerdo con los resultados de investigaciones en población de Jalisco (4), por lo que quizá, estos genotipos no se asocian con el riesgo o el pronóstico de cáncer de mama en la población estudiada. Además, se requieren estudios en relación con la concentración de la vitamina D, ya que es posible, como se ha visto en otras investigaciones que los polimorfismos en *VDR* modifican las concentraciones plasmáticas de 25 oh hidroxil vitamina D.

**Agradecimientos:** A la Universidad de Guadalajara y el Instituto Jalisciense de Cancerología. A todas las pacientes que decidieron participar en la investigación, gracias a ellas es posible continuar investigando.

### Bibliografía

- Hu K, Callen DF, Li J, Zheng H. Circulating Vitamin D and Overall Survival in Breast Cancer Patients: A Dose-Response Meta-Analysis of Cohort Studies, *Integr Cancer Ther*. 2018;17(2):217-225.
- Köstner K, Denzer N, Müller CS, Klein R, Tilgen W, Reichrath J. The relevance of vitamin D receptor (VDR) gene polymorphisms for cancer: a review of the literature. *Anticancer Res*. 2009 Sep;29(9):3511-36.
- Huss L, Butt ST, Borgquist S, Elebro K, Sandsveden M, et al. Vitamin D receptor expression in invasive breast tumors and breast cancer survival. *Breast Cancer Res*. 2019 Jul 29;21(1):84.
- González-Mercado A, Sánchez-López JY, Regla-Nava JA, Gámez-Nava JI, González-López L, et al. Association analysis of vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mineral density in postmenopausal Mexican-Mestizo women. *Genet Mol Res*. 2013 Jul 30;12(3):2755-63.

## ANÁLISIS DE 544 ESTUDIOS GENÉTICOS EN PACIENTES EN RIESGO DE CÁNCER DE MAMA Y OVARIO HEREDITARIO

Herbert García Castillo<sup>1</sup>, Valeria Guzmán Olvera<sup>1</sup>, Dione Aguilar y Méndez<sup>2</sup>, Azucena del Toro Valero<sup>3</sup>, Augusto Rojas Martínez<sup>2</sup>, Rocío Ortiz López<sup>2</sup>, Carlos Horacio Burciaga Flores<sup>4</sup>,  
Paulina Elizabeth Calderillo Cabrera<sup>5</sup>, Judit Angélica Ramírez Rosete<sup>1</sup>.

1. Fundación Vida en Genoma 2. Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. 3. Instituto Jalisciense de Cancerología. 4. Hospital Universitario José Eleuterio González UANL. 5. Hospital Materno Celaya.

herbertgarcia@vidaengenoma.com

*Palabras clave:* Cáncer de Mama y ovario hereditario, criterios clínicos.

**Introducción.** El Cáncer de Mama y Ovario Hereditario es ocasionado por variantes patogénicas principalmente en los genes *BRCA1* (OMIM113705), *BRCA2* (OMIM600185) entre

otros genes de menor frecuencia. Las Guías de Práctica Clínica en Oncología de la NCCN<sup>1</sup> establecen criterios clínicos de sospecha para cáncer de mama y ovario hereditario. El objetivo de este trabajo es describir la experiencia clínica y molecular en estos pacientes con riesgo de cáncer de mama y ovario hereditario y cánceres asociados.

**Materiales y Métodos.** Se analizó un total de 544 muestras de pacientes no relacionados, referidas al laboratorio Life in Genomics® con sospecha de cáncer de mama y ovario hereditario de enero 2016 a julio 2019. Firmaron consentimiento informado, se brindó asesoramiento genético y se recabaron los antecedentes personales y familiares. La muestra se obtuvo en tubos EDTA o salivero Oragene®. Se extrajo el ADN y procesó un panel de 30 genes mediante Secuenciación Masiva de Última Generación (NGS) en plataforma Illumina® en laboratorio de referencia en CA, EUA.

**Resultados.** Del total de 544 muestras analizadas, 337 (61.9%) tenían diagnóstico de cáncer al momento de la toma de muestra y 207 (38.1%) asintomáticos. La edad promedio de los pacientes con cáncer fue 44.7 años (con edad al diagnóstico de 42.3 años) vs 42.6 años en pacientes asintomáticos. Del total de los pacientes con cáncer, 316 (93.8%) fueron de mama, 15 (4.5%) de ovario, 2 de páncreas (0.6%), 2 de melanoma (0.6%) y 2 de próstata (0.6%). En total se clasificaron 102 variantes como patogénicas (VP), de las cuales 80 (23.7%) fueron en pacientes oncológicos y 22 (6.5%) en asintomáticos. Se encontraron 18.8% variantes de significado incierto (VUS). En relación al total de las VP, 41 (40.2%) se identificaron en *BRCA1*, 20 (19.6%) en *BRCA2*, 8 (7.8%) en *MUTYH*, 7 (6.9%) en *PALB2*, 6 (5.9%) en *CHEK2*, 5 (4.9%) en *ATM*, 4 (3.9%) en *RAD51D*, 3 (2.9%) en *APC*, 2 (2%) en *TP53*, *CDKN2A* y *MITF*, una (1%) en *BARD1* y *CDH1*. De las VP encontradas en *BRCA1* las más frecuentes son c.5123C>A (5/12.2%), c.68\_69delAG (4/9.8%) y la delección

del exón 8-11 (4/9.8%). En relación a los genes identificados con VUS se reporta *APC* (14.7%), *MSH6* (11%) y *ATM* (9.8%), como los tres genes más frecuentes. De los criterios clínicos de NCCN se observa una sensibilidad de 90.8%, una especificidad de 35.7% con un valor predictivo positivo (VPP) de 23.7% y un valor predictivo negativo (VPN) de 94.6% (Tabla 1).

**Tabla 1. Tabla de contingencia para cálculo de sensibilidad de criterios NCCN.**

	Dx Molecular (+)	Dx Molecular (-)
NCCN(+)	89	287
NCCN(-)	9	159

**Discusión.** De los pacientes con sospecha de cáncer el 98.3% presentaban cáncer de mama u ovario, lo cual se puede relacionar con mayor frecuencia de estos diagnósticos en relación a otros tumores asociados a esta entidad. Se observó que el 38.1% eran asintomáticos, por lo que se sospecha un aumento en la conciencia preventiva para el diagnóstico oportuno de cáncer de mama hereditario. En un estudio previo en pacientes mexicanas con cáncer de mama se reportó la frecuencia de VP en *BRCA1/2* en el 15%<sup>2</sup>, el presente estudio la frecuencia de VP en estos genes es 18.1%. Se reconoce ampliamente que *BRCA1/2* contribuyen del 15-25%<sup>3</sup> de los casos de cáncer de mama y ovario hereditario; en el presente estudio también se encontraron VP en otros genes: *MUTYH* (7.8%), *PALB2* (6.9%), *CHEK2* (5.9%) entre otros, por lo que es importante considerar un panel multigenes en pacientes con sospecha de cáncer de mama y ovario hereditario y cánceres asociados, ya que se pudiera pasar por alto mutaciones en otros genes menos frecuentes. Encontramos una tasa incrementada de VUS en comparación a otras poblaciones.

**Conclusiones.** Se encontró un patrón mutacional propio de México, diferente a lo reportado previamente, los criterios clínicos de NCCN proporcionan una sensibilidad de 90.8% sin embargo es necesario adaptar estos criterios clínicos a la población mexicana para lograr un mejor tamizaje de los pacientes con sospecha de cáncer de mama y ovario hereditario. Se describe la experiencia del uso de panel de 30 genes para cáncer hereditario (mama, ovario y asociados) del laboratorio Life in Genomics.

#### Bibliografía

1. NCCN Guidelines, V3. 2019. Genetic/familial High-Risk Assessment: breast and ovarian
2. Quezada-Urban, et al. 2018. Cancers. 10,361
3. Nielsen ,F. C, et al. 2016. Nature reviews cancer. 16(9):599-612.

## ANÁLISIS DE METILACIÓN EN LOS GENES *CABLES1*, *SMAD2* Y *DCC* EN PACIENTES MEXICANOS CON CÁNCER COLORRECTAL

Beatriz Armida Flores López<sup>1\*</sup>, Carlos R. Alvizo Rodríguez<sup>1</sup>, María de la Luz Ayala Madrigal<sup>1</sup>, José M. Moreno Ortiz<sup>1</sup>, Helen A. Ramírez Plascencia<sup>1</sup>, Jesús A. Valenzuela Perez<sup>2</sup>, Gustavo A. Gómez Torres<sup>2</sup>, Melva Gutiérrez Angulo<sup>1,3\*\*</sup>.

<sup>1</sup>Doctorado en Genética Humana e Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, <sup>2</sup>Servicio de Colon y Recto, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", <sup>3</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Centro Universitario de los Altos, Universidad de Guadalajara.  
\*fl.beaa@gmail.com, \*\*melva.gutierrez@academicos.udg.mx

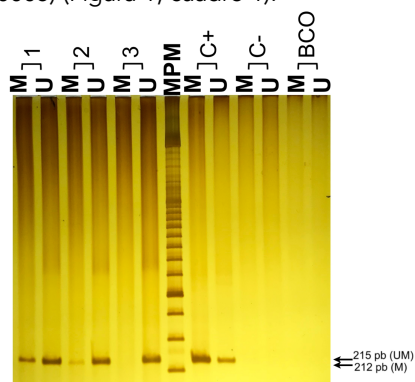
**Palabras clave:** *cáncer colorrectal, metilación, genes supresores de tumor.*

**Introducción:** El cáncer colorrectal (CCR) es la segunda causa de muerte por cáncer en el mundo (1). Los genes *CABLES1*, *SMAD2* y *DCC* codifican para proteínas que participan en proliferación celular. Estos genes se localizan en 18q, región cromosómica que se pierde durante la evolución adenoma-adenocarcinoma. Dado que la frecuencia de mutaciones puntuales en estos genes es menor al 10% (2), la metilación podría ser un mecanismo de inactivación involucrado en el desarrollo del CCR. El objetivo de este estudio fue analizar las diferencias en la metilación de *CABLES1*, *SMAD2* y *DCC* entre tejido tumoral y adyacente al tumor de pacientes mexicanos con CCR.

**Material:** Previo consentimiento informado se recolectaron 101 muestras de tejido tumoral y 89 de tejido adyacente al tumor de pacientes con CCR sin tratamiento.

**Métodos:** A partir de DNA tratado con bisulfito de sodio se realizó PCR metilación específica (MS-PCR) para *CABLES1*, *SMAD2* y *DCC* (3). En cada ensayo se utilizaron controles positivos y negativos para DNA metilado y no metilado. Las diferencias de metilación fueron analizadas con  $\chi^2$  o exacta de Fisher y la asociación fue establecida por Odds Ratio (OR).

**Resultados:** El análisis de metilación entre tejido tumoral y adyacente al tumor solo mostró diferencias para *CABLES1* ( $p=0.0000005$ ) (Figura 1, cuadro 1).



**Figura 1. Resultados de MS-PCR del gen *CABLES1* en tejido tumoral, gel de poliacrilamida al 6%, muestras 1 y 2 positivas para metilación. M: Metilado, U: No metilado, C+: control positivo, C-: control negativo, BCO: blanco, MPM: marcador de peso molecular 100 pb.**

### Cuadro 1. Resultados de metilación para los genes *CABLES1*, *SMAD2* y *DCC* en tejido de pacientes con CCR.

Estado de metilación	TT N (%)	TS N (%)	OR (IC 95%)
<i>CABLES1</i>			
M	46 (46)	10 (12)	6.02 (2.792-12.99)
U	55 (54)	72 (88)	
$p=0.0000005$			
<i>DCC</i>			
M	89 (89)	76(85)	1.384 (0.5861-3.268)
U	11(11)	13(15)	
$p=0.2286$			
<i>SMAD2</i>			
M	1 (1)	0	ND
U	85 (99)	82 (100)	
$*p=0.5119$			

\*Exacta de Fisher, M: Metilado, U: No metilado, TT: Tejido Tumoral, TS: Tejido sano adyacente, IC: Intervalo de confianza, ND: No determinada.

**Discusión:** De los tres genes estudiados solo *CABLES1* mostró diferencias significativas, éste codifica para una proteína de unión a cinasas dependientes de ciclinas, que al interactuar con CDK2 promueve la unión de WEE1 e inhibe la proliferación celular. Al igual que Park et al., se encontró un aumento en la metilación de *CABLES1* en tejido tumoral en comparación con tejido normal adyacente, lo que sugiere que este gen puede tener un papel relevante como supresor de tumor en CCR. Futuros análisis de expresión serán importantes para determinar si la metilación influye directamente en la expresión del gen.

**Conclusiones:** El análisis de metilación del gen *CABLES1* indica un incremento significativo de alelos metilados en tejido tumoral. La comparación entre tejido tumoral y tejido sano adyacente al tumor mostró que la posibilidad de tener CCR es 6.02 veces mayor en individuos con metilación de *CABLES1*.

**Agradecimientos:** A los pacientes por su participación, Al CONACYT y al Doctorado en Genética Humana.

#### Bibliografía:

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, et al. 2018. *CA Cancer J Clin.* 68(6): 394-424.
- Puerta-García E, Cañadas-Garre M, Calleja-Hernández MÁ. 2015. *Pharmacogenomics.* 16(10):1189-222.
- Hernández HG, Tse MY, Pang SC, Arboleda H, Forero DA. 2013. *Biotechniques.* 55(4):181-97
- Park, D. Y., Sakamoto, H., Kirley, S. D., Ogino, S., Kawasaki, T. et al. 2007. *Am. J. Pathol.* 171(5), 1509-19

## ANÁLISIS MOLECULAR DE LOS GENES *BRCA1/2* EN EL SÍNDROME DE CÁNCER HEREDITARIO DE MAMA-OVARIO EN EL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

Jorge Edgar Flores Cruz, Carlos Alexis Hernández Pérez, Luz María González Huerta, Sergio Alberto Cuevas Covarrubias, Nancy Yoselin González Iglesias, Sandra Araceli Gómez Martínez, María Del Refugio Rivera Vega. Hospital General De México "Dr. Eduardo Liceaga", Fac. Medicina UNAM. mc07jorgeflores@gmail.com, cuqui\_rivera@yahoo.com

Palabras clave: Cáncer, mama, ovario.

**Introducción:** El cáncer de mama es la neoplasia más común en mujeres en el mundo y la primera causa de defunción por neoplasia maligna en mujeres (1). El cáncer de ovario ocupa el séptimo lugar y es la quinta causa de mortalidad por cáncer. El 10% de los cánceres de mama y el 15% de los cánceres de ovario son atribuibles a mutaciones germinales en genes de predisposición o susceptibilidad y corresponden al síndrome de cáncer hereditario mama-ovario (SCHMO) con un patrón de herencia autosómico dominante (1).

Los criterios de sospecha del SCHMO son los propuestos por la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN). Estudios recientes sugieren que un 53% de pacientes que cumplen con estos criterios son positivos en pruebas genéticas (2).

Los genes de alta susceptibilidad, *BRCA1/BRCA2*, son responsables de aproximadamente el 25% de SCHMO en población mexicana (1). El riesgo de desarrollar cáncer de mama en individuos portadores de variantes patogénicas en *BRCA1/2* es del 80% al 85% a los 70 años. En cáncer de ovario, el riesgo es de 44% en *BRCA1* y 27% en *BRCA2*(2).

**Objetivo.** Determinar el perfil molecular del SCHMO mediante secuenciación de nueva generación (NGS) en una muestra de 25 pacientes de nuestra población.

**Material.** DNA de sangre periférica, kit extracción, kit PCR Gotaq® Flexi, Exosapit, BigDye. Ion Ampliseq Chef, kit librería DL8, kit de templado, panel OncoPrint BRCA.

**Método.** Se obtuvo DNA de 25 pacientes con diagnóstico de cáncer de mama-ovario, que cumplían con los criterios de la NCCN, mediante extracción automatizada con perlas magnéticas. Se procedió a realizar secuenciación de nueva generación (NGS), generando una librería en el robot ion Chef. Se realizó confirmación de las variantes patogénicas mediante secuenciación SANGER.

**Resultados.** En 4 de 21 pacientes con cáncer de mama y en 2 de 4 pacientes con cáncer de ovario se encontraron variantes patogénicas (tabla 2). Se realizó correlación de los resultados con las características clínico-patológicas del SCHMO (tabla 1).

**Tabla .1 Correlación clínico-patológica**

		Cáncer mama n=21				Cáncer ovario n=4	
		<i>BRCA1</i>		<i>BRCA2</i>		<i>BRCA1</i>	
		n	%	n	%	n	%
<b>Pacientes</b>		2	9.5	2	9.5	2	50
<b>Edad</b>	≤45años	2	9.5	1	4.7	2	50
	>45años	0	0	1	4.7	0	0
<b>Antecedente familiar de cáncer</b>							
<b>Con antecedente</b>		2	9.5	2	9.5	1	25
<b>Sin antecedente</b>		0	0	0	0	1	25
<b>Estadio</b>	II	1	4.7	1	4.7	1	25
	III	1	4.7	0	0	1	25
	IV	0	0	1	4.7	0	0

	<i>BRCA1</i>		<i>BRCA2</i>		<i>BRCA1</i>	
	n	%	n	%	n	%
<b>Inmunohistoquímica</b>						
<b>Luminal A</b>	1	4.7	2	9.5	-	-
<b>Triple negativo</b>	1	4.7	0	0	-	-
<b>Histopatología</b>						
<b>Ductal infiltrante</b>	2	9.5	1	4.7	-	-
<b>Lobulillar infiltrante</b>	0	0	1	4.7	-	-
<b>Epitelial - Seroso</b>	-	-	-	-	2	50
<b>Segundo Tumor</b>	0	0	1	4.7	1	25
<b>Respuesta al tratamiento</b>						
<b>Buena</b>	1	4.7	1	4.7	0	0
<b>Mala</b>	1	4.7	1	4.7	2	50

**Tabla 2. Mutaciones mediante NGS**

Cáncer mama		Cáncer ovario
<i>BRCA 1</i>	<i>BRCA 2</i>	<i>BRCA 1</i>
c.2806_2809del p.Asp936fs	c.9976A>T p.Lys3326Ter	ex8-11del
c.4327C>T p.Arg1443stop	c.9026_9030del p.Tyr3009fs	ex9-12del

**Discusión.** Las pacientes con variantes patogénicas tienen una edad de presentación temprana (36 a 42.5 años), estadio avanzado (>II), mala respuesta al tratamiento, así como la presentación de un segundo tumor. En cuanto a la histopatología en cáncer de mama predominó el tipo ductal infiltrante y en el cáncer de ovario el tipo seroso, como se ha reportado en la literatura (3). En nuestra muestra se observó una menor incidencia de casos triple negativos, encontrándose solo en una paciente (4.8%). Es importante mencionar que, en los seis casos, las variantes patogénicas fueron diferentes en *BRCA1/2*.

**Conclusiones.** Este estudio refleja la importancia de realizar el análisis molecular en las pacientes con cáncer de mama-ovario con criterios clínicos de SCHMO y la necesidad de realizar NGS de sus genes susceptibles.

Continuaremos en una segunda etapa el análisis de mayor número de genes de susceptibilidad en las pacientes que fueron negativas para *BRCA1/2* y aumentando el número de pacientes para tener una muestra más representativa.

**Agradecimientos.** Servicio de Genética y Oncología del Hospital General de México.

**Bibliografía.**

- Jara L, et al. Mutations in *BRCA1*, *BRCA2* and other breast and ovarian cancer susceptibility genes in Central and South American populations. 2017. Biol Res; 50(1):1-18.
- Cardenas SJ, et al. Consenso Mexicano sobre diagnóstico y tratamiento del cáncer mamario. 7ª ed. 2017. México: ELSEVIER. pág. 141.
- Nahleh Z, et al. Clinical and pathological characteristics of Hispanic *BRCA*-associated breast cancers in the American-Mexican border city of El Paso, TX. 2015. Am J Cancer Res; 5(1): 466-471.



## ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES *MSH2* Y *PMS2* CON CÁNCER COLORRECTAL EN PACIENTES DEL OCCIDENTE DE MÉXICO

Anahí González-Mercado<sup>1\*</sup>, Manuel Alejandro Rico Méndez<sup>2</sup>, José Miguel Moreno Ortiz<sup>1</sup>, Ruth Ramírez Ramírez<sup>2</sup>, María de la Luz Ayala Madrigal<sup>1</sup>, Melva Gutiérrez Angulo<sup>3</sup>, Mirna Gisel González-Mercado<sup>4</sup>.  
Centro Universitario de Ciencias de la Salud<sup>1</sup>, Centro Universitario de Ciencia Biológicas y Agropecuarias<sup>2</sup>,  
Centro Universitarios de los Altos<sup>3</sup>, Tecnológico de Monterrey, Campus Guadalajara<sup>4</sup>.

\*corresponding: anahi\_220@hotmail.com

Palabras clave: CCR, *MSH2*, *PMS2*

**Introducción.** El cáncer colorrectal (CCR) representa un grupo de enfermedades molecularmente heterogéneas caracterizadas por un rango de alteraciones genéticas y epigenéticas (1). Es el tercer tipo de cáncer más común en México y el mundo (2). Se estima que el 80% de los casos de CCR son esporádicos e inicia con alteraciones genéticas y de estilo de vida (1, 3). Los genes *MSH2* y *PMS2* forman parte de la familia de genes MMR (Mismatch repair) que controlan el sistema de reparación de errores de apareamiento durante la replicación del ADN. Se han encontrado polimorfismos en estos genes, los cuales podrían estar involucrados en el desarrollo del CCR (4). El objetivo fue estimar la asociación de los polimorfismos rs2303426 C>G y rs10179950 C>T del gen *MSH2* y rs2286681 C>A del gen *PMS2* con CCR en pacientes del occidente de México.

**Material.** Se incluyeron 143 muestras de ADN de pacientes con CCR y 146 de población de referencia, provenientes del Hospital Civil "Juan I. Menchaca".

A cada participante se le realizó una encuesta para recabar datos como: edad, talla, peso, índice de masa corporal (IMC), sexo, entre otras variables no incluidas en este análisis.

**Métodos.** Se extrajo ADN de sangre periférica por el método Miller. La genotipificación se realizó por sondas TaqMan® SNP Genotyping Assays con el sistema qPCR tiempo real ABI 7300 (Applied Biosystems). Las frecuencias genotípicas y alélicas se determinaron mediante conteo directo. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS V20.

**Resultados.** En el grupo con CCR el promedio de edad fue de 58.2±14.7 años, talla 1.65±0.10 m, peso 67.89±14.97 kg, IMC 25.42±5.25 kg/m<sup>2</sup>, además 61.5% fueron masculinos y 38.5% femeninos. Para el grupo de referencia el promedio de edad fue de 35.9±11.5 años, talla 1.66±0.09 m, peso 78.57±15.67 kg, IMC 28.24±4.58 kg/m<sup>2</sup>, el 59.6% fueron masculinos y 40.4% femeninos. Los alelos silvestres rs2303426C y rs10179950C, así como el alelo mutado rs2286681A se encuentran en mayor frecuencia en ambos grupos (Tabla 1). El análisis de asociación mostró resultados no significativos (p>0.05).

**Discusión.** Hubo diferencias entre las medias de edad, peso e IMC entre ambos grupos (p<0.001), como era de

esperarse. Las frecuencias genotípicas y alélicas de los

**Tabla 1. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos de los genes *MSH2* y *PMS2* (Grupo CCR n=143 y población de referencia (n=146)).**

Gen <i>MSH2</i>	Frecuencias n (%)				
	Genotípicas			Alélicas	
rs2303426	CC	CG	GG	C	G
CCR	44 (30.8)	67 (46.8)	32 (22.4)	155 (54.2)	131 (45.8)
Población referencia	42 (28.8)	71 (48.6)	33 (22.6)	155 (53.1)	137 (46.9)
rs10179950	CC	CT	TT	C	T
CCR	45 (31.5)	66 (46.1)	32 (22.4)	156 (54.5)	130 (45.5)
Población referencia	41 (28.1)	74 (50.7)	31 (21.2)	156 (53.4)	136 (46.6)
Gen <i>PMS2</i>	Frecuencias (%)				
	Genotípicas			Alélicas	
rs2286681	CC	CA	AA	C	A
CCR	22 (15.4)	53 (37.1)	68 (47.5)	97 (33.9)	189 (66.1)
Población referencia	21 (14.4)	59 (40.4)	66 (45.2)	101 (34.6)	191 (65.4)

polimorfismos entre ambos grupos no presentaron diferencias (p>0.05) (Tabla 1); las frecuencias alélicas del grupo de referencia son similares a las de población de los Ángeles CA con ascendencia mexicana (p>0.05) y diferentes a las de población mundial (p<0.001) reportadas en 1000genomes database. El análisis de OR no mostró asociación de los SNPs con CCR.

**Conclusiones.** Se reportan por primera vez las frecuencias de estos SNPs en población mexicana. Se sugiere que estos SNPs no tienen un papel importante en el desarrollo de CCR en nuestra población.

**Agradecimientos.** PRODEP UDG-NPTC-1425

### Bibliografía.

- Jeon J, Du M, Schoen RE, Hoffmeister M, Newcomb PA, et al. 2018. *Gastroenterology*. 154(8):2152-2164.e19.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. 2015. *Int J Cancer*, 136(5):E359-86.
- Nassiri M, Kooshyar MM, Roudbar Z, Mahdavi M, Doosti M. 2013. *Asian Pac J Cancer Prev*. 14(10):5609-5614
- Fishel R. 2015. *J Biol Chem*. 290(44):26395-26403.

## METILACIÓN DEL GEN *MLH1* EN TEJIDO TUMORAL DE PACIENTES MEXICANOS CON CÁNCER COLORRECTAL

Josselyn Jiménez-García<sup>1,2</sup>, María de la Luz Ayala-Madrigal<sup>1</sup>, Melva Gutiérrez-Angulo<sup>2</sup>, Anahí González-Mercado<sup>1</sup>, Ruth Ramírez-Ramírez<sup>3</sup>, Helen Haydee Ramírez-Plascencia<sup>1</sup>, Beatriz Armida Flores-López<sup>1</sup>, Andrés Santiago Vega-Díaz<sup>4</sup>, José Miguel Moreno-Ortiz<sup>1</sup>.

Centro Universitario de Ciencias de la Salud<sup>1</sup>, Centro Universitario de los Altos<sup>2</sup>, Centro Universitario de Ciencia Biológicas y Agropecuarias<sup>3</sup>, Hospital Civil "Juan I. Menchaca"<sup>4</sup>.

josselyn.jimenez@alumnos.udg.mx, jmiguel.moreno@cucs.udg.mx

Palabras claves: Cáncer colorrectal, Metilación, *MLH1*

**Introducción.** El gen *MLH1* codifica una proteína que participa en la reparación de errores de apareamiento del DNA (1). Su promotor contiene una isla CpG de 1128 pb, en la que se identifican las siguientes regiones susceptibles a hipermetilación: A, localizada en -711 a -577; B, de -552 a -266; C, de -248 a -178 y D, de -109 a +5 (2,3). En pacientes con cáncer colorrectal (CCR) no hay suficiente evidencia sobre la frecuencia de metilación de las 4 regiones antes mencionadas, por lo cual resulta interesante estudiarlas en conjunto. El objetivo de este estudio fue identificar la frecuencia de metilación de las regiones A, B y C de la isla CpG del gen *MLH1* en pacientes mexicanos con CCR.

**Material.** Se analizaron 101 muestras de tejido tumoral de pacientes mexicanos con diagnóstico histopatológico de CCR, provenientes del Hospital Civil "Juan I. Menchaca". Todos los pacientes firmaron previamente un consentimiento informado.

**Métodos.** A partir de muestras de tejido tumoral de pacientes con CCR, se obtuvo DNA por medio del *Kit High Pure PCR Template Preparation de Roche*, posteriormente se realizó conversión por bisulfito del DNA con el *Kit EZ DNA Methylation-Gold de Zymo Research*. Se realizó MS-PCR con iniciadores específicos para DNA metilado y no metilado. Se utilizaron controles positivos y negativos por reacción. Los fragmentos resultantes se visualizaron en geles de poliacrilamida al 6%, teñidos con nitrato de plata.

**Resultados.** Se analizaron 101 muestras de tejido tumoral de pacientes con CCR: 54% hombres, 46% mujeres. El promedio de edad fue de 60 años. El análisis de metilación mostró que solo un 4% de los pacientes tuvieron metiladas todas las regiones analizadas (A, B y C). Específicamente la región A y B mostraron mayor porcentaje de metilación en los pacientes analizados (Tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de Metilación del promotor del gen *MLH1*

Región de la Isla CpG	Muestras No metiladas	Muestras Metiladas
Región A	84%	16%
Región B	85%	15%
Región C	94%	6%
Región A y B	89%	11%
Región A y C	97%	3%
Región B y C	96%	4%
Región A, B y C	96%	4%

**Discusión.** Según lo descrito por Deng et al, 2001 y Miyakura et al, 2014., la metilación de las regiones C y D tienen un papel determinante en la expresión de la proteína en pacientes con CCR (2,3). En el presente trabajo se incluyeron las regiones A y B, en las cuales se encontró un porcentaje de metilación mayor que la región C. Sin embargo sería interesante analizar completamente la isla CpG, ya que la metilación de la región promotora podría provocar inhibición de la expresión de *MLH1*, afectando la vía de reparación en la que interviene y favoreciendo al desarrollo de cáncer (3).

**Conclusiones.** Las regiones A y B presentaron mayor frecuencia de metilación. Sin embargo sería necesario analizar toda la isla para poder establecer un patrón de metilación asociado al desarrollo de CCR.

**Agradecimientos.** PRODEP UDG-PTC-1456

### Bibliografía.

1. Kadyrov, F. A., Dzantiev, L., Constantin, N. y Modrich, P. 2006. *Cell* 126: 297-308
2. Deng, G., Chen, A., Pong, E. y Kim, Y. S. 2001. *Oncogene*, 20: 7120-7127.
3. Miyakura, Y., Tahara, M., Lefor, A. T., Yasuda, Y. y Sugano, K. 2014. *BMC Research Notes*, 7. 835: 1-11.

## IDENTIFICACIÓN Y ANÁLISIS *IN SILICO* DE VARIANTES GEMINALES EN PACIENTES MEXICANOS CON CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO DE INICIO TEMPRANO

Azaria García Ruvalcaba<sup>1,2</sup>, Lourdes del Carmen Rizo de la Torre<sup>1</sup>, María Teresa Magaña Torres<sup>1</sup>, Josefina Yoaly Sánchez López<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Sierra Mojada 800 Col. Independencia, CP 44340. Guadalajara, Jalisco, México. <sup>2</sup>Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Sierra Mojada 950 Col. Independencia, CP44340. Guadalajara, Jalisco, México.

[ing.azariagr@gmail.com](mailto:ing.azariagr@gmail.com); [yosal01795@yahoo.com](mailto:yosal01795@yahoo.com)

*Palabras clave:* Cáncer gástrico, Mutaciones, CDH1, Secuenciación Sanger.

**Introducción.** El cáncer gástrico difuso (CGD) es uno de los dos subtipos histológicos principales de cáncer gástrico (CG). El CG diagnosticado en pacientes jóvenes, llamado CG de inicio temprano (CGDIT) está muy enriquecido con histología difusa <sup>[1]</sup>. Aunque los eventos genéticos subyacentes no siempre se conocen, puede implicar mutaciones de la línea germinal del gen *CDH1*, que codifica para la proteína E-cadherina, molécula de adhesión celular que tiene un papel esencial en el mantenimiento de la estructura y función normal de los tejidos epiteliales, ésta se localiza en el cromosoma 16q22.1 y comprende 16 exones <sup>[2, 3]</sup>.

**Objetivos.** Identificar y analizar *in silico* las variantes del gen *CDH1* en la línea germinal en pacientes con cáncer gástrico de tipo difuso de inicio temprano.

**Material y métodos.** Se analizaron muestras de ADN genómico obtenido de leucocitos de sangre periférica por el método de Miller de siete pacientes con diagnóstico de CGDIT, cinco hombres y dos mujeres, el rango de edad fue de 22 a 48 años. Los pacientes fueron captados en los hospitales de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) y Hospital Regional No. 45, ambos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Se amplificaron por PCR 18 fragmentos que abarcan las regiones codificantes y promotora del gen *CDH1*. Posteriormente por secuenciación Sanger se realizó la identificación de variantes. El análisis *in silico* se realizó en los programas PROMO 3.0, SynMICdb y Human Splicing Finder v.3.1.

**Resultados.** Se identificaron en total 12 variantes en el gen *CDH1*, descritas como SNPs, seis en la región promotora: c.-612\_-611insA (rs34561447), c.-472delA (rs5030625), c.-285C>A (rs16260), c.-273G>A (rs1330727101), c.-197A>C (rs28372783) y c.-146C>G (rs942269593 reportada como c.-146C>T); dos exónicas: c.2076T>C (rs1801552) y c.2253C>T (rs33964119); tres intrónicas: c.48+6C>T (rs3743674), c.2164+17\_2164+18insA (rs34939176) y c.2439+177delT (rs3556654); y una en la región 3' no traducible: c.\*54C>A (rs1801026). El análisis *in silico*

mostró que ocho de las doce variantes pueden producir alteraciones ya sea en los sitios de unión a factores de transcripción o en los sitios de silenciamiento o amplificación del empalme.

**Discusión.** Las variantes identificadas en la región promotora podrían reducir la eficacia transcripcional y, por lo tanto, reducir los niveles de proteína funcional <sup>[4]</sup>. Las variantes intrónicas causan missplicing del pre-ARNm y se ubican dentro de un sitio de empalme donador o aceptor y causan la omisión del exón adyacente del ARNm, o activan un sitio de empalme críptico. Las variantes sinónimas pueden codificar información adicional que afecta propiedades como la velocidad o la precisión con la que se traduce un ARNm <sup>[5]</sup>.

**Conclusiones.** Ninguna de las doce variantes identificadas en el gen *CDH1* se considera causante de CGDIT, pero éstas podrían contribuir al fenotipo del mismo en los pacientes analizados. El significado clínico de los 12 SNPs (ClinVar) se ha reportado solo en 6 variantes: rs16260 (-285C>A) reportado como factor de riesgo para cáncer de próstata, mientras que cinco son benignos.

**Agradecimientos.** Al Fondo de Investigación en Salud por el financiamiento recibido (FIS/IMSS/ PROT/G13/1189) y al CONACYT (Ciencia Básica 2013-1-222972).

### Referencias

1. Mun DG, Bhin J, Kim S, Kim H, Jung JH, et al. Proteogenomic Characterization of Human Early-Onset Gastric Cancer. *Cancer Cell*. 2019 Jan 14;35(1):111-124.e10.
2. Milne, A. N., & Offerhaus, G. J. (2010). Early-onset gastric cancer: Learning lessons from the young. *World journal of gastrointestinal oncology*, 2(2), 59–64.
3. Liu, X., & Chu, K. M. (2014). E-cadherin and gastric cancer: cause, consequence, and applications. *BioMed research international*, 2014, 637308.
4. Nakamura A., Shimazaki T., Kaneko K., Shibata M., Matsumura T et al. (2002). Characterization of DNA polymorphisms in the E-cadherin gene (*CDH1*) promoter region. *Mutat Res*. 502(1-2):19-24.
5. Supek F., Miñana B., Valcárcel J., Gabaldón T., Lehner B. (2014) Synonymous mutations frequently act as driver mutations in human cancers. *Cell*. 156(6):1324-1335.

## ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D (VDR) COMO FACTORES DE RIESGO AL DESARROLLO DEL CÁNCER DE PRÓSTATA (CaP)

Beatriz Silva-Ramírez<sup>1</sup>, Rogelio Aragón-Tovar<sup>2</sup>, Diego Ibarra-Pérez<sup>2</sup>, Manuel Calao-Pérez<sup>2</sup>, Ernesto Torrés-García<sup>2</sup>, Katia Peñuelas-Urquides<sup>1</sup>, Mario A, Bermúdez- de León<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica del Noreste, IMSS, <sup>2</sup>Unidad Médica de Altas Especialidades No. 25-IMSS. [silbear2002@yahoo.es](mailto:silbear2002@yahoo.es)

CaP, VDR, SNPs

**Introducción.** El cáncer de próstata (CaP) es la primera neoplasia maligna diagnosticada y la segunda causa de muerte en varones. En México ocupa el primer lugar en mortalidad relacionada a neoplasias malignas con una tasa de 122/100,000.

Estudios epidemiológicos reconocen como factores de riesgo la edad avanzada, la raza, consumo de alcohol, tabaquismo entre otros. Estudios de asociación de genoma completo GWAS entre pacientes con CaP y sus controles sanos identifican factores genéticos comunes que influyen en el padecimiento.

El receptor de vitamina D (VDR) es un receptor nuclear que regula la transcripción de genes implicados en la respuesta inmune, control del ciclo celular, diferenciación, angiogénesis y metástasis. Las células prostáticas expresan en forma constitutiva el VDR. Cuatro polimorfismos tipo SNP denominados con el nombre de la enzima de restricción que lo identificó (BsmI, ApaI, TaqI y Fok I) comprometen su función. En la población mexicana no existen reportes sobre los polimorfismos del gen VDR con susceptibilidad y/o progresión clínica al CaP. Se propone un estudio de casos y controles para analizar una probable asociación.

**Material.** Se incluyeron 534 varones de los cuales 150 son pacientes con CaP y 384 controles sanos no relacionados, ambas poblaciones son mestizos mexicanos.

**Método.** Estudio de casos y controles. Los SNPs fueron genotipificados mediante discriminación alélica con sondas TaqMan®. Las diferencias alélicas y genotípicas se tomaron significativas cuando la  $p < 0.05$ , se determinan intervalos de confianza y OR (EpiInfo v.7). El cálculo del equilibrio de Hardy-Weinberg (<http://www.oege.org/software/hardy-weinberg.html>.) La construcción de haplotipos y

Desequilibrio de enlace (LD) entre los polimorfismos se realizó mediante el programa: <http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>.

**Resultados.** La distribución de los genotipos en casos y controles estuvo en equilibrio de Hardy-Weinberg. Al comparar las frecuencias entre los casos y controles no encontramos diferencias significativas para los polimorfismos: BsmI y FokI, pero en los polimorfismos: ApaI y TaqI encontramos diferencias significativas. El genotipo (a/a) de ApaI en los casos fue: 27% de y 19% en controles, ( $P=0.0029$ ,  $OR=2.03$ ,  $IC95\%=1.29-3.19$ ). Para el polimorfismo TaqI, el genotipo (T/T), en los casos fue del 65% y 53% en controles, ( $p=0.01$ ,  $OR=1.63$ ,  $IC95\%=1.1-2.4$ ). Los haplotipos A-B-T-f y A-B-T-f se encontraron asociados a la susceptibilidad al desarrollo de CaP con una  $P=0.007$  y  $P=0.008$  respectivamente.

**Conclusiones.** Este es el primer estudio en población Mexicana del NE de la república que evalúa los polimorfismos del gen VDR en varones con CaP población mexicana, encontrando que los polimorfismos TaqI (rs731236) y ApaI (rs7975232) confieren susceptibilidad al desarrollo de CaP. Es necesario corroborar estos estudios en otras poblaciones del país para su validación.

**Agradecimientos.**

Apoyo Financiero al Fondo FIS/IMSSPROT/G17-2/1713.

A cada uno de los casos y controles de este estudio.

**Bibliografía.**

Shui IM, Mucci LA, Kraft P, Tamimi RM, Lindstrom S, Penny KL, Nimptsch K, Hollis BW, DuPre N, Platz EA, Stampfer MJ, Giovannucci E. Vitamin D-related genetic variation, plasma vitamin D and risk of lethal prostate cancer: A prospective nested case-control study. *J Natl cancer Inst* 2012;104:690699

Rodriguez-Nunes SB, Matos Oliveira F, Freitas Neves A, Rodríguez Araujo G, Marangoni K, Ricardo-Gaulart L, Goncalves-Araújo T. Association of vitamin D receptor variants with clinical parameters in prostate cancer. *Springer Plus* 2016;5:364-374.

## RESOLUCIÓN ESPACIAL DE LA EXPRESIÓN DE GENES CON MUTACIONES SOMÁTICAS PUNTUALES EN TUMORES SÓLIDOS: EL TUMOR DE WILMS COMO PROTOTIPO

(1)(3)Samara A. Téllez-Camacho\*, (1)Abraham Silva-Carmona, (2)Alejandra Contreras-Ramos, (1)Mark Dedden, (1)Josefina Valencia-Reyes, (1)Mirna Martínez-Saucedo, (1)Guillermo Aquino-Jarquín, (4)Judith Cerit, (1)Javier T. Granados-Riverón\*\*

Adscripción: (1)Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética y Bioinformática, (2)Laboratorio de Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental, Hospital Infantil de México Federico Gómez, (3)CUCBA, Universidad de Guadalajara, (4)Facultad de Matemáticas, Technische Universitat, Munich, Alemania. \*samara.tellez@alumnos.udg.mx

\*\*JavierTGranados@himfg.edu.mx

*Tumor de Wilms, Rolling Cycle Amplification, Mutación Somática*

**Introducción.** Durante la transformación neoplásica, eventos ambientales, genéticos y epigenéticos convergen en la adquisición del fenotipo tumoral, lo que le brinda al tumor una amplia diversidad clonal. Existen técnicas para resolver visual y espacialmente el contenido y la distribución clonal de tumores sólidos en términos de expresión de transcritos silvestre y mutante, como: la hibridación in situ fluorescente (FISH) o la inmunohistoquímica (IH) o inmunofluorescencia (IF). Sin embargo, estos casos, no son capaces de discriminar en el caso de mutaciones puntuales(1). El tumor de Wilms (TW) es el tumor intra-abdominal más común y el segundo tumor sólido extracranial más común en niños, la gran mayoría de los casos ocurren durante los primeros 5 años de vida. El gen que presenta con mayor frecuencia mutaciones somáticas en el TW es *CTNNB1*, un proto-oncogén, que codifica a la  $\beta$ -catenina, un co-factor transcripcional(2).

**Objetivo:** Desarrollar una metodología para resolver espacialmente la expresión de alelos mutantes y silvestres de genes con mutación somática puntual.

**Material y Métodos.** Se reclutaron nueve pacientes tras resección de TW, obteniendo ADN tumoral y de sangre periférica. La mutación somática en el gen *CTNNB1* se detectó mediante Análisis de Fusión de Alta Resolución (HRM) (3) y se caracterizó mediante secuenciación Sanger, de sangre periférica del paciente para su confirmación. Se diseñó un oligonucleótido (LNA) para la Amplificación Cíclica Continua (RCA)(4). Las secciones fueron analizadas por microscopía confocal. Los píxeles de cada color fueron convertidos en coordenadas, generando matrices para cada imagen. Se utilizó análisis de agrupamiento mediante gráficos de densidad para evaluar la distribución de la expresión de cada alelo mediante rutinas de R.

**Resultados.** Se identificó un tumor con una mutación somática Ser45del para el gen que codifica para  $\beta$ -catenina, que normalmente se fosforila para inducir su degradación. El análisis de RCA y la microscopía confocal revelaron que la expresión de los alelos silvestre y mutante no sigue un patrón aleatorio independiente en cada célula, sino que grupos de células forman conjuntos que expresan proporciones particulares de cada alelo.

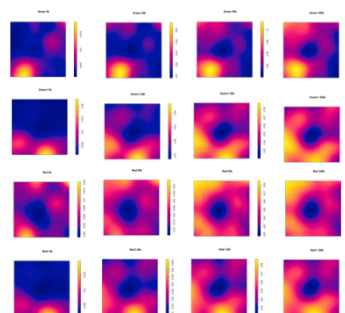


Fig. 1. Gráficos de densidad generados mediante la función *K* de Ripley a diferentes grados de astringencia.

**Discusión.** La especificidad de las sondas Candado, permitió detectar la presencia y distribución de dos transcritos diferentes de *CTNNB1*, uno de ellos con una delección de solo 3 pares de bases (Ser45del). Ésta delección imposibilita la fosforilación por parte de la CK1a, en la región N terminal, de la  $\beta$ -catenina. Consecuentemente la proteína no puede ser fosforilada, no procediendo a su degradación.

**Conclusiones.** Se logró implementar la técnica de RCA para la mutación somática más común del gen más comúnmente mutado en TW. RCA mostró ser útil en la resolución espacial de la expresión de alelos de genes con mutaciones somáticas en tumores sólidos.

**Agradecimientos.** Este trabajo fue realizado con Fondos Federales de México, Proyecto HIM / 2015/082 SSA 1227 y HIM / 2017/070 SSA 1335 y la subvención CB2015-254883 del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACyT).

### Bibliografía.

1. Grundberg I, Kiflemariam S, Mignardi M, Imgenberg-Kreuz J, Edlund K, Micke P, et al. In situ mutation detection and visualization of intratumor heterogeneity for cancer research and diagnostics. *Oncotarget*. 2013 Dec;4(12):2407-18.
2. Gadd S, Huff V, Walz AL, Ooms AHAG, Armstrong AE, Gerhard DS, et al. A Children ' s Oncology Group and TARGET initiative exploring the genetic landscape of Wilms tumor. 2017;(July).
3. Montgomery J, Wittwer CT, Palais R, Zhou L. Simultaneous mutation scanning and genotyping by high-resolution DNA melting analysis. 2007;(February).
4. Weibrecht I, Lundin E, Kiflemariam S, Mignardi M, Grundberg I, Larsson C, et al. In situ detection of individual mRNA molecules and protein complexes or post-translational modifications using padlock probes combined with the in situ proximity ligation assay. 2013;8(2).

## EXPERIENCIA CON RETINOBLASTOMA EN UN CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL DEL NORESTE DE MÉXICO

Rocío Villafuerte-de la Cruz<sup>1</sup>, Dione Aguilar-y Méndez<sup>1</sup>, José Antonio Figueroa-Sánchez<sup>1</sup>, Sara González-Godínez<sup>1</sup>, Caroline Guerrero-de Fernan<sup>1</sup>, Luis Guillermo Villagomez-Valdez<sup>1</sup>, David Ancona-Lezama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tecnologico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud

rocioavc@tec.mx

*Palabras clave: retinoblastoma, RB1, leucocoria*

### Introducción:

Retinoblastoma (RB) es el cáncer intraocular más común de la infancia. Inicia con la mutación de *RB1*, gen localizado en 13q14, el cual es un gen tumor supresor. Tiene una prevalencia estimada de 1:15,000 a 20,000 recién nacidos vivos (1). En México es el segundo tumor sólido más frecuente de la infancia. La mortalidad se ha relacionado con el nivel de desarrollo del país, en nuestro país se ha reportado del 11% (2). El 95% de los casos ocurre antes de los 5 años (3).

### Objetivo:

Presentar y analizar casos de RB diagnosticados y tratados en un centro de referencia del noreste de México.

### Material y Métodos:

Se estudiaron 14 pacientes con diagnóstico de RB. Se revisó expediente, estudios de imagen, histopatológicos y se realizó historia clínica completa. A tres de ellos se les tomó muestra de sangre para extracción de ADN y análisis genómico.

### Resultados:

De marzo a septiembre de 2019 se encontraron 8 casos de RB unilateral, la edad promedio de diagnóstico fue 37 meses, tres casos de RB bilateral, con edad promedio de diagnóstico de 23 meses. Únicamente se encontró un caso familiar (dos hermanos). Nueve de los pacientes manifestaron leucocoria como signo inicial, uno presentó buftalmos y únicamente uno de ellos estaba asintomático. Tres de los pacientes resultaron ser pseudo-retinoblastoma, los tres con leucocoria como primer signo.

### Discusión:

A pesar de los esfuerzos que se han hecho para que ante cualquier diagnóstico de leucocoria los pacientes sean referidos a oftalmología, en nuestro centro aún se sigue llegando tarde al diagnóstico.

Tanto el diagnóstico como los tratamientos para RB se han modernizado, en países desarrollados es un tumor curable, sin embargo, en México aún tenemos serias dificultades para confirmar el diagnóstico, lo que en ocasiones también podría retrasar el tratamiento. Dentro de los diagnósticos diferenciales principales de RB se encuentran patologías genéticas como vítreoretinopatía exudativa familiar y enfermedad de Norrie. De tener acceso a estudios moleculares se podría cambiar el manejo integral del paciente.

### Conclusiones:

Es de suma importancia el poder identificar de forma más temprana esta enfermedad en nuestro país; así como tener un diagnóstico certero de la misma, ya que se podría evitar la propagación de la enfermedad y evitar la enucleación de ojos en los que el diagnóstico sea otro.

### Bibliografía:

1. Dimaras H, Kimani K, Dimba E, Gronsdahl P, White A, et al. Retinoblastoma. *Lancet*. 2012; 379:1436-46.
2. Leal-Leal C, Flores-Rojo M, Medina-Sansón A, Cerecedo-Díaz F, Pérez-Pérez F, et al. A Multicentre report from the Mexican Retinoblastoma Group. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88:1074-77.
3. Ortiz M, Dunkel I. Retinoblastoma. *J Child Neurology*. 2015; 1-10.

## USO DE NANOPARTÍCULAS DE ORO (AuNP's) PARA EL AISLAMIENTO DE *miR31* EN CÉLULAS DE CÁNCER DE COLON RKO POST-TRATAMIENTO CON ACIDO CLOROGÉNICO

Clara Patricia Ríos Ibarra<sup>1</sup>, Daniel Alberto Jacobo Velázquez<sup>1</sup>, César Pedroza Roldán<sup>2</sup>, Diego Espinoza Serrano<sup>1</sup>, Juan Pablo Cortés Gallardo<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Bioingenierías. Escuela de Ingeniería y Ciencias. Tecnológico de Monterrey, campus Guadalajara. <sup>2</sup>CUCBA de la Universidad de Guadalajara. Responsable y Asesor Principal: [clara.rios@tec.mx](mailto:clara.rios@tec.mx)

Palabras clave: microRNAs, nanopartículas de oro, cáncer de colon, ác. clorogénico

**Introducción.** La Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que alrededor de 84 millones de personas fallecen a causa de cáncer; siendo el cáncer de colon uno de los 5 con mayor incidencia (1); previamente, se ha reportado el potencial antitumoral del ácido clorogénico (CGA) en diversos modelos celulares (2), por lo cual decidimos cuantificar el efecto inhibitorio de CGA sobre el oncogén *miR31*, el cual es un microRNA (miRNA). Los miRNAs son pequeñas moléculas que regulan la expresión a nivel traduccional; estos pueden ser liberados en exosomas, cuya estructura tiene características proteicas que envuelven a los miRNAs (3).

**Material y Métodos.** Para incrementar la sensibilidad de nuestro ensayo utilizamos nanopartículas de oro (AuNPs) para cuantificar con mayor precisión los miRNAs circulantes en un cultivo de células de cáncer de colon RKO. Las células fueron tratadas con CGA 1000  $\mu$ M a las 24, 48 y 72 horas. Posterior a eso, se realizó la extracción de RNA total, y para realizar la cuantificación de *miR31* se utilizó qPCR con sondas TaqMan, normalizando los resultados con *miR191* (constitutivo).

**Resultados.** Se observó un efecto inhibitorio del 86 % de *miR31* a una concentración de 1000  $\mu$ M de CGA,  $p= 3.08 \times 10^{-4}$ . Al utilizar AuNPs, identificamos las siguientes diferencias porcentuales en el efecto

inhibitorio de *miR31* post-tratamiento con CGA a las 24 horas: sin AuNPs 97% vs con AuNPs 55%.

**Discusión.** El CGA disminuye la expresión del oncogén *miR31* en un modelo de cáncer de colon *in vitro* y el uso de AuNPs aumenta la cantidad de miRNAs cuantificados, incrementando la sensibilidad de detección de nuestra técnica.

**Conclusión.** Con base a nuestros resultados, se puede plantear una nueva estrategia para desarrollar una herramienta de diagnóstico molecular no invasiva para cáncer de colon.

**Agradecimientos.** Consejo Estatal de Ciencia y Tecnología del Estado de Jalisco (COECyTJAL) y Laboratorio Nacional "Centro de Investigación en Instrumentación e Imagenología Médica" Ci3M TEC-UAM.

### Bibliografía

1. World Health Organization (WHO): Colon Cancer. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Wang X, et al (2019). Chlorogenic acid inhibits proliferation and induces apoptosis in A498 human kidney cancer cells via inactivating PI3K/Akt/mTOR signalling pathway. The Journal of Pharmacy and Pharmacology. Jun;9(6):654-9.
3. Ross C, et al (2013). Molecular Mechanisms of RNA Interference. Annual Review of Biophysics Vol. 42: 217-23.

## EVALUACIÓN DE LA SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE LOS CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE TEMBLOR/ATAXIA LIGADO AL CROMOSOMA X

David José Dávila Ortiz de Montellano<sup>1</sup>, Aurelio Jara Prado<sup>1</sup>, Mayela Rodríguez Violante<sup>2</sup>,  
Alessandra Carnevale<sup>3</sup> Ana Fresan<sup>4</sup> Beatriz Camarena<sup>5</sup> Julio Sotelo<sup>6</sup>

1. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS
  2. Clínica de movimientos anormales, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS
  3. Laboratorio de Enfermedades Mendelianas, Instituto Nacional de Medicina Genómica.
  4. Laboratorio de Epidemiología Clínica, Instituto Nacional de Psiquiatría.
  5. Departamento de Farmacogenética, Instituto Nacional de Psiquiatría.
  6. Unidad de Neuroinmunología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS
- [djdodem@gmail.com](mailto:djdodem@gmail.com)

Palabras clave: Ataxia, *FMR1*, FXTAS

**Introducción:** El gen *FMR1* se localiza en el sitio FRAXA en el brazo largo del cromosoma X, en el locus Xq27.3. La región 5'UTR de *FMR1* presenta una zona de microsatélites CGG los alelos normales presentan hasta 40 repeticiones CGG, de 41 - 54 repetidos se consideran en zona gris, premutación entre 55 y 199 repetidos y la mutación cuando se encuentran 200 o más repetidos. Si bien la relación entre el estado de mutación completa en *FMR1* y el Síndrome de X Frágil, en el 2001 el Dr. Randi Hagerman informó sobre fenotipos patológicos motores y cognitivos, principalmente de tipo atáxico, en familiares portadores de premutación en *FMR1*, Actualmente denominados Síndrome de Temblor / Ataxia asociado al cromosoma X frágil (FXTAS por sus siglas en inglés). De acuerdo con el cuadro clínico descrito y observaciones subsecuentes, se crearon criterios clínicos y radiológicos mediante hallazgos en imagen por resonancia magnética para el diagnóstico clínico FXTAS, sin embargo, se han descrito múltiples manifestaciones atípicas que ponen en duda la utilidad de dichos criterios para su diagnóstico.

**Objetivo:** El objetivo del presente estudio fue establecer la proporción de los casos de FXTAS, en una muestra de pacientes mexicanos diagnosticados con temblor/ataxia de etiología desconocida mediante estudio molecular de *FMR1* y evaluar los criterios diagnósticos de FXTAS en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) precisión diagnóstica (PD) y área bajo la curva ROC.

**Resultados:** El presente estudio incluyó 106 pacientes cuya media de edad fue de 58.37 años (D.E.= 10.07; rango 39-78 años) con una media de edad de inicio de la enfermedad de 46.26 años (D.E.=8.70; rango 30 - 67 años) de los cuales 49.1% (n=52) eran hombres y 50.9% (n=54) mujeres, analizándose un total de 160 alelos de *FMR1*. Al realizar el estudio molecular mediante técnica de fragmentos y TP-PCR, se encontró que el 89.6% (n = 95) de los pacientes portaban alelos en rangos normales y 10.3% (n = 11) presentaban expansión, conformándose dos grupos; pacientes FXTAS (n=11) y no FXTAS (n=95). Los criterios diagnósticos se evaluaron mediante prueba de puntos de Wilson,

encontrando una sensibilidad de 36.36%, especificidad de 41.16% VPP 6.89%, VPN 85.42% PD 42.45% y área bajo la curva ROC 0.534 ( $p>0.05$ ).

**Discusión:** La distribución de pacientes con FXTAS entre sexos se aproximó al 50%, contrario a lo reportado, sugiriendo que no es una patología de predominio en hombres como se ha considerado. Aunque nuestra población de pacientes con diagnóstico de FXTAS es relativamente pequeña, se encontró una proporción mayor a la esperada de 5%, lo que puede ser explicado ya que el INNN es considerado centro de referencia nacional para trastornos de movimiento o bien, puede sugerir que es una patología subdiagnosticada. Los criterios clínicos para el diagnóstico de FXTAS mostraron una sensibilidad y especificidad muy bajas que, en este estudio, demuestran no ser de utilidad diagnóstica o de tamizaje para realizar posteriormente los estudios moleculares pertinentes.

**Conclusiones:** Es necesario realizar estudios con diseño epidemiológico que permitan delimitar mejor el cuadro clínico, y mejorar el índice de sospecha para realizar los estudios moleculares pertinentes con el objetivo de confirmar el diagnóstico, realizar la búsqueda intencionada de portadores y brindar asesoramiento genético de certeza sobre el estatus de *FMR1* y sus fenotipos asociados para instaurar medidas preventivas y terapéuticas de soporte para beneficiar a esta población.

**Agradecimientos:** El presente trabajo contó con financiamiento por CONACyT (2015-2-261271)

### Bibliografía:

- Birch RC, Cohen J, Trollor JN. Fragile X-associated disorders: Don't miss them. *Aust Fam Physician* 2017;46(7):487-491.
- Mila M, Alvarez-Mora MI, Madrigal I, Rodriguez-Revenga L. Fragile X syndrome: An overview and update of the *FMR1* gene. *Clin Genet* 2018;93(2):197-205.
- Hall DA, Berry-Kravis E. Fragile X syndrome and fragile X-associated tremor ataxia syndrome. *Handb Clin Neurol* 2018;147:377-391.
- Jacquemont S, Hagerman RJ, Hagerman PJ, Leehey MA. Fragile X syndrome and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome: two faces of *FMR1*. *Lancet Neurol* 2007;6(1):45-55.



## MUTACIONES DEL GEN DE LA DISTROFINA EN NIÑOS CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE Y SU RELACIÓN CON LA ETAPA CLÍNICA DE LA ENFERMEDAD Y NIVELES DE CREATINFOSFOQUINASA

De la Fuente Cortez Beatriz, Castro Coronado Melissa, Sánchez Sánchez Luz María, Cárdenas Rojo Noe, Morales Ochoa Hortencia, Reta Guerrero Sarahí

Servicio de Pediatría y Genética

Hospital de Especialidades UMAE 25, Monterrey, N.L. IMSS

meely\_cc@hotmail.com

**INTRODUCCIÓN:** La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad neuro miopática genética ligada al X que produce debilidad muscular progresiva y muerte en la primera década de la vida.<sup>1</sup> El objetivo de este trabajo es determinar las mutaciones del gen de la distrofina en niños con DMD atendidos en la UMAE 25 y su relación con la etapa clínica de la enfermedad y los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK).

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Previa aceptación del comité local de ética e investigación en salud. Se realizó un estudio en el que se incluyeron pacientes varones con sospecha clínica de DMD a los que se les tomó muestra para estudio molecular, previo consentimiento informado. Se realizó una evaluación de la fase clínica de la enfermedad y niveles de CPK, así como la edad actual y la edad en que iniciaron los síntomas. Los pacientes fueron divididos para su estudio de acuerdo a la mutación reportada: delección de un solo exón, delección de dos o más exones, duplicación, o mutación puntual. Las variables entre grupos fueron analizadas con prueba de  $X^2$  y Kruskal Wallis, considerando significancia estadística una  $p \leq 0.05$ .

**RESULTADOS:** Se hicieron pruebas en 30 pacientes, de los cuales 25 fueron positivos para DMD mediante secuenciación o MLPA. La mediana de edad fue de 9.5 años, y la edad de inicio de los síntomas fue de 3.5 años. En el momento del estudio 11 pacientes (44%) ya habían perdido su capacidad de caminar (fases no ambulatorias). De los 14 pacientes que aún estaban en fase ambulatoria, 10 (40%) estaban en fase ambulatoria temprana ya que eran niños menores de 5 años.

Se reportaron 21 (84%) delecciones, dos duplicaciones (8%) y 2 mutaciones puntuales (8%). Las delecciones de un solo exón se presentaron en 9 casos (36%), de dos o más exones en 12 pacientes (48%). Los "hot spots" de las mutaciones de DMD son los que incluyen los exones del 3-7 y los que involucran los exones 44-55. En esta serie de casos se encontraron que un paciente tenía una mutación que específicamente incluía los exones 3-7 (4%) y 19 (76%) tenían mutaciones que involucraban exones de 44 al 55. En cuanto a las duplicaciones, una fue en exones 45-52, y otra del 8-11. Las mutaciones puntuales fueron en el exón 66 y otra en el exón 70.

No hubo diferencia estadísticamente significativa en la edad de inicio de síntomas, fase de la enfermedad,

afección cardíaca o niveles de CPK entre los pacientes con diferentes mutaciones.

**DISCUSIÓN:** En niños mexicanos, Coral y cols reportan un porcentaje de delecciones del 52%,<sup>2</sup> mientras que Herrera reporta un porcentaje más elevado de 67.% en niños con DMD en el sureste de México.<sup>3</sup> En nuestra serie de casos, de niños con DMD del Noreste de México, encontramos delecciones en 84% de los pacientes, muy por arriba de lo reportado en el centro y sureste.

En esta serie de casos se encontró que 76% de las mutaciones estaban en los "hot spots" de los exones 44-55, muy similar a lo reportado por Coral en la Cd. De México.<sup>2</sup>

En la mayoría de los individuos con DMD la pérdida de la marcha ocurre entre los 12-14 años. La mediana de edad fue de 9.5 años, y ya el 44% no podían deambular y un porcentaje similar tenían afección cardíaca. Los que aún estaban en fases ambulatorias eran niños pequeños, la mayoría menores de 5 años.

**CONCLUSIONES:** Las delecciones del gen de la distrofina son las mutaciones más frecuentes en niños con DMD en la UMAE 25, y 80% de los pacientes se encontraban en los "hot spots". Casi la mitad de los pacientes estaban en fases no ambulatorias y tenían afección cardíaca. No hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar variables con las mutaciones reportadas.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. Arch Dis Child.2008;93:986-990.
- 2.- Coral-Vazquez R, Arenas D, Cisneros B et al. Pattern of deletions of the dystrophin gene in Mexican Duchenne /Becker muscular dystrophy patients: the use of a new designed primers for the analysis of the major deletion "hot spot" region. Am J Med Genet 1997; 70(3):240-246.
- 3.- Gonzalez Herrera L, Garcia Escalante MG, et al. Identificación de delecciones en el gen de la distrofina y detección de portadoras en familias con distrofia muscular de Duchenne/Becker. Revista de neurología 2009; 48(2):66-70.

## SÍNDROME DE TEMPLE: ABORDAJE DIAGNÓSTICO EN UNA PATOLOGÍA POR IMPRONTA GENÓMICA POCO RECONOCIDA, PRIMEROS CASOS MEXICANOS

Garza-Mayén Gilda<sup>1</sup>, Salas Consuelo<sup>2</sup>, Lieberman Esther<sup>1</sup>, Villarroel Camilo<sup>1</sup>, Del-Castillo Victoria<sup>1</sup>.

Departamento de Genética Humana, INP 2. Laboratorio de Genética y Cáncer, INP.

[gildagarza.m@gmail.com](mailto:gildagarza.m@gmail.com); [vdelcastilloruiz@yahoo.com.mx](mailto:vdelcastilloruiz@yahoo.com.mx)

Palabras clave: *síndrome de Temple, UPD(14)mat, impronta genómica*

**Introducción.** El síndrome de Temple (ST) es una enfermedad caracterizada por presentar discapacidad intelectual (DI), retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) y postnatal, hipotonía, pies/manos pequeñas, obesidad troncal en adolescentes y pubertad precoz.<sup>1</sup> Se han descrito ~65 pacientes, cuya etiología más común es la disomía uniparental materna del cromosoma 14 (UPD(14)mat). Al ser una entidad con fenotipo atenuado que se sobrelapa con otras como Silver Russel (SR) o Prader Willi (PW),<sup>2,3</sup> es muy probable que se encuentre subdiagnosticada. En México no se conocen reportes de ST, por lo que una descripción detallada y la comparación con la literatura es relevante. En este trabajo describimos a nivel clínico y genético, dos casos no relacionados con énfasis en su abordaje diagnóstico.

**Material y Métodos.** A) Revisión del abordaje clínico de dos pacientes diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría (INP). B) Comparación de las características clínicas con lo reportado en la literatura. C) Análisis citogenético mediante bandas GTG. D) Análisis molecular mediante FISH y aCGH 400K y SNParray 750K E) Estudio de metilación por MS-MLPA.

**Resultados.** Masculinos de 9 y 15 años de edad con diagnóstico de ST que presentaron manifestaciones clínicas en común y algunas no reportadas previamente. El abordaje y los resultados de los estudios genéticos realizados se muestran en la **Figura 1**.

**Discusión.** Se consideraron como datos pivote iniciales: 1) mosaico pigmentario y 2) síndrome hipotónico, respectivamente. Los hallazgos citogenéticos en el caso 1 mostraron un cromosoma supernumerario marcador (sSMC) en mosaico, por lo que se investigó su origen mediante FISH y aCGH. La revaloración clínica llevó a estudiar el estado de metilación de *MEG3*. El caso 2 tuvo indicación de estudio de microarreglos pues además de hipotonía presentó DI, talla baja y dismorfias, con lo que se detectó pérdida de heterocigocidad en el locus de ST.

En este momento, ambos presentan las manifestaciones clínicas más frecuentes para UPD(14)mat (**Tabla 1**).

**Tabla 1. Comparación del fenotipo de pacientes reportados con UPD(14)mat**

	Paciente 1	Paciente 2	
Manifestaciones clínicas de UPD(14)mat	Prematurez	-	+
	Retraso del crecimiento intrauterino	+	-
	Hipotonía	+	+
	Fenotipo facial	+	+
	Talla baja	+	+
	Obesidad	+	+
	Manos/pies pequeños	+	+
	Dislipidemias	+	+
	Pubertad Precoz	+	-
	Retraso Mental	+	+
Otras	Manifestaciones cutáneas	Mosaico pigmentario	Telangiectasias
	Acidosis tubular renal	+	+
	Hipoacusia	+	-

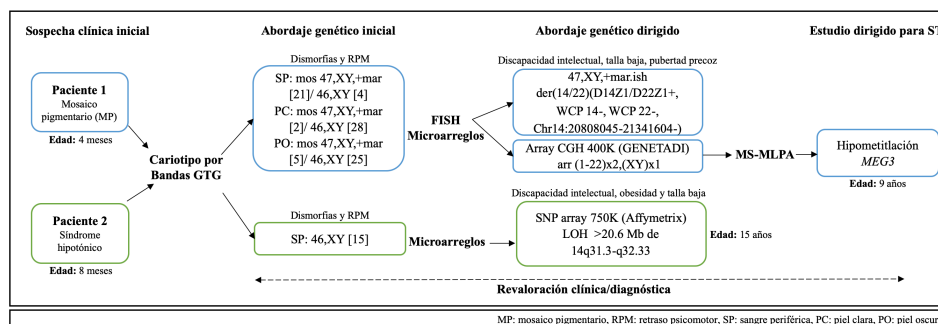
Modificada de Ioannides Y, et al. *J Med Genet* 2014;0:1-7.

Las características que orientan más a ST, como obesidad, manos/pies pequeños y pubertad precoz, se hacen evidentes hasta la etapa puberal, lo que dificulta la sospecha en etapas tempranas. Ambos pacientes difieren con lo previamente reportado: 1) Obesidad rápidamente progresiva desde los 9 años, cuando en general es más tardía; 2) Dislipidemia temprana y con afección sistémica (esteatosis hepática), cuando no tiene alta prevalencia (13%); 3) Acidosis tubular renal, que no se ha reportado, y junto con otros datos frecuentes como RCIU, frente prominente, clinodactilia y asimetría corporal, aumentaría la confusión inicial con SR; y 4) Manifestaciones cutáneas; en especial la presencia de MP en el paciente 1 que puede ser resultado de la presencia de dos líneas celulares y junto con otras manifestaciones como hipoacusia y displasia de cadera, estar asociadas a trisomía parcial del 14 (probable origen del sSMC).<sup>4</sup>

**Conclusiones.** El ST está presente en nuestra población y seguramente subdiagnosticado. Es muy importante sospechar ST en fenotipos similares a SR o PW con pubertad temprana. Dentro del abordaje diagnóstico de sSMC se debe considerar la opción de UPD, pues confiere una posibilidad etiológica que explique el cuadro clínico. Existen ventajas entre las pruebas diagnósticas que se utilizaron para el abordaje como el SNParray sobre aCGH. La revaloración clínica conforme se solicitan estudios

genéticos es indispensable para el abordaje de fenotipos poco específicos.

**Bibliografía.** (1) Ioannides Y, et al. *J Med Genet* 2014;0:1-7. (2) Kagami M, et al. *Genet Med* 2017;19(2):1356-66. (3) Lande A, et al. *Am J Med Genet* 2018;176A:175-180. (4) Salas-Labadía et al. *Molecular Cytogenetics* 2014;7(1):65



**Figura 1. Abordaje genético de dos pacientes con ST**

MP: mosaico pigmentario, RPM: retraso psicomotor, SP: sangre periférica, PC: piel clara, PO: piel oscura

# ANÁLISIS DE CASOS CON CRANEOSINOSTOSIS SINDRÓMICA Y VARIANTES PATOGENICAS DEL GEN *FGFR2*, DEL HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA, CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA.

González Cuevas Angel Ricardo<sup>1</sup>, Ruiz Cruz Eugenia Dolores<sup>1</sup>, Santana Díaz Laura<sup>1</sup>, Olivera Bernal Grecia Cecilia<sup>1</sup>, Martínez Méndez José Hilario<sup>1</sup>, Zenteno Ruiz Juan Carlos<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Genética. <sup>2</sup>Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Servicio de Genética.

Correo: [akalo45@gmail.com](mailto:akalo45@gmail.com), [lolisr@prodigy.net.mx](mailto:lolisr@prodigy.net.mx)

Palabras clave: craneosinostosis sindrómica, *FGFR2*, síndrome de Crouzon.

**Introducción.** La craneosinostosis, definida como la fusión prematura de una o más suturas del cráneo, cuenta con una incidencia de 1 en 2,100 a 2,500 recién nacidos vivos. Sólo alrededor de un 8% se presentan de forma sindrómica (1). El gen *FGFR2* es el más estudiado con relación a las formas de presentación sindrómica, y se encuentra mutado en varios de estos síndromes, particularmente Crouzon, Apert, Pfeiffer, Antley-Bixler, cutis-gyrata de Beare-Stevenson, Jackson-Weiss, Displasia de hueso desviado, y síndromes similares a Saethre-Chotzen, existiendo un amplio espectro mutacional en este gen (2). En nuestro país existen pocas publicaciones al respecto de la frecuencia y características moleculares de pacientes con craneosinostosis sindrómica, por lo que se desconoce si existen variantes patogénicas de mayor frecuencia en la población mexicana (4).

**Material.** Se trata de una serie de casos identificados en la consulta del servicio de genética del CMN La Raza con diagnóstico clínico de craneosinostosis sindrómica asociada a *FGFR2*; se empleó secuenciación tipo Sanger para los exones 7, 8, 9 y 10 del gen *FGFR2*.

**Método.** Incluyó la elaboración de una historia clínica, análisis de genealogía, exploración dismorfológica, estudios de laboratorio y gabinete y secuenciación tipo Sanger de los exones 7, 8, 9 y 10 del gen *FGFR2*. El DNA se obtuvo de sangre periférica previo consentimiento informado y asesoramiento genético. Se analizaron las regiones codificantes y las regiones de empalme a ambos lados de los exones 7, 8 9 y 10 del gen *FGFR2*, Para la anotación de las variantes se empleó ClinVar, Mutation Taster, Polyphen-2, información de bases de datos y de la literatura internacional.

**Resultados.** Se incluyeron un total de 14 pacientes que cumplían con criterios clínicos para el diagnóstico de craneosinostosis sindrómica, de los cuales, seis contaron con un resultado positivo para variante patogénica en alguno de los exones estudiados (Ver tabla 1), además de hacerse una descripción clínica detallada de cada uno de estos seis pacientes, comparándolos con la literatura internacional.

Caso	Gen y transcrito	Ubicación	Variante	Enfermedad
1	<i>FGFR2</i> NM_000141.4 NP_000132.3	Exón 7	c.870G>T p.Trp290Cys	Síndrome de Pfeiffer tipo 2
2	<i>FGFR2</i>	Exón 7	c.833G>T	Síndrome

Caso	Gen y transcrito	Ubicación	Variante	Enfermedad
			p.Cys278Phe	de Crouzon
3	<i>FGFR2</i>	Exón 7	c.799T>C p.Ser267Pro	Síndrome de Crouzon
4	<i>FGFR2</i>	Exón 8	c.1024T>A p.Cys342Ser	Síndrome de Pfeiffer tipo1
5	<i>FGFR2</i>	Exón 8	c.1012G>A p.Gly338Arg	Síndrome de Crouzon
6	<i>FGFR2</i>	Exón 7	c.755C>G p.Ser252Trp	Síndrome de Apert

**Discusión.** Seis de los catorce pacientes incluidos en el estudio contaron con una variante patogénica en el gen *FGFR2*, lo que equivale a un 42.86%. Llama la atención que la mayor parte de las variantes se encontraron en el exón 7, contrario a lo reportado en la literatura internacional, que considera que la mayoría se encuentran en los exones 8 o 10 (2). El fenotipo fue muy similar al observado en la literatura internacional (3).

**Conclusiones.** Nuestros pacientes presentaron hallazgos similares a los reportados en la literatura internacional. Una gran limitante del estudio fue realizar el análisis sólo de los hot spots de mutación del gen *FGFR2* y no todos los exones, no sólo de este, sino de otros como *FGFR1*, *FGFR3* y *TWIST1*. Por lo que un abordaje por panel de genes mediante secuenciación de nueva generación sería más adecuado.

**Agradecimientos.** Agradecemos la colaboración del grupo del Dr. Juan Carlos Zenteno del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana.

#### Referencias.

- Johnson D, Wilkie AOM. Craniosynostosis. 2011. *Eur J Hum Genet.* 19(4):369-76.
- Azoury SC, Reddy S, Shukla V, Deng CX. Fibroblast growth factor receptor 2 (*FGFR2*) mutation related syndromic craniosynostosis. 2017. *Int J Biol Sci.* 13(12):1479-1488.
- Goos JAC, Mathijssen IMJ. Genetic causes of craniosynostosis: an update. 2019. *Mol Syndromol.* 10(1-2):6-23.
- Ibarra-Arce A, Ortiz de Zárate-Alarcón G, Flores-Peña LG, Martínez-Hernández F, Romero-Valdivinos M, Olivo-Díaz A. Mutations in the *FGFR2* gene in Mexican patients with Apert syndrome. 2015. *Genet Mol Res.* 14(1):2341-6.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS ANOMALÍAS EN REDUCCIÓN DE MIEMBROS AISLADAS

Juan J. Morales, Vania Z. Zúñiga, Leonora Luna, Jazmín Arteaga, Osvaldo M. Mutchinick. Depto. de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Correo:

*jmorals@yahoo.com*

*Palabras clave: anomalías en reducción de miembros, epidemiología, RYEMCE.*

**Introducción.** Las anomalías en reducción de miembros (ARM), son defectos caracterizados por aplasia o hipoplasia grave de una o más extremidades. Pueden ser aisladas, asociadas a otras malformaciones congénitas o ser parte de diferentes síndromes. En diversas poblaciones se ha reportado una prevalencia del 3 a 6 por 10,000 nacimientos. El objetivo del estudio fue estimar la prevalencia de ARM aislada, características clínicas y posibles factores de riesgo (FR) asociados, en una muestra de recién nacidos vivos (RNV) de la población mexicana.

**Material.** La muestra se obtuvo de la base de datos del Programa Mexicano Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas. Este programa es un estudio de casos y controles comprendiendo el periodo de 1978 a 2017 para este estudio. Se obtuvieron un total de 582 casos con ARM de 1,202,272 RN examinados. Se seleccionaron 340 casos con ARM aislada y 340 controles no malformados pareados por sexo, fecha y lugar de nacimiento. Para el análisis de los FR asociados se incluyeron factores sociodemográficos, reproductivos y de exposición ambiental antes y durante el embarazo de los padres.

**Métodos.** Para el análisis clínico y epidemiológico de cada uno de los diferentes tipos de ARM, se utilizó la clasificación propuesta por Berdad, et al [2015]. Se compararon las prevalencias y características clínicas de los casos entre los diferentes tipos de ARM. Para determinar posibles FR asociados se compararon las distintas variables entre casos y controles. El análisis estadístico se realizó con pruebas paramétricas y no paramétricas. Para el análisis multivariado se utilizaron modelos de regresión logística y se estableció un valor de significancia < 5%.

**Resultados.** La prevalencia total de ARM fue de 4.84/10,000 RNV. En forma aislada, la prevalencia fue de 2.83/10,000. En la tabla 1 se muestra las frecuencias de ARM por tipo, miembro afectado y lateralidad. Además, se observaron 18 casos (5.3%) con ambos miembros afectados y en 15 (4.4%) no se especificó la lateralidad (no incluidos en la tabla). El 72.4% de los casos correspondieron a miembros superiores, el 17.9% a inferiores y 5.3% a ambas extremidades. El lado izquierdo estuvo afectado en el 50.9% de las veces, el derecho en el 36.5% y de forma bilateral en el 9.1%. La prevalencia de esta malformación a través del tiempo permaneció estable hasta el último quinquenio en donde se observa una menor prevalencia.

**Tabla 1. Distribución de las ARM aisladas por miembro y lateralidad.**

	Miembro superior			Miembro inferior		
	Der	Izq	Bilat	Der	Izq	Bil
	<i>n</i> %	<i>n</i> %	<i>n</i> %	<i>n</i> %	<i>n</i> %	<i>n</i> %
Amelia (1.5%)	<b>1</b> 20.0	<b>2</b> 40.0	<b>1</b> 20.0	<b>1</b> 20.0	- -	- -
Transversal (42.6%)	<b>39</b> 28.3	<b>72</b> 52.2	<b>1</b> 0.7	<b>14</b> 10.1	<b>10</b> 7.2	<b>3</b> 2.2
Preaxial (7.9%)	<b>13</b> 50.0	<b>10</b> 38.5	<b>3</b> 11.5	- -	- -	- -
Postaxial (5.6%)	<b>2</b> 11.8	<b>10</b> 58.8	<b>1</b> 5.9	<b>1</b> 5.9	<b>2</b> 11.8	<b>1</b> 5.9
Central (21.8%)	<b>16</b> 24.2	<b>24</b> 36.4	<b>4</b> 6.1	<b>9</b> 13.6	<b>9</b> 13.6	<b>4</b> 6.1
Mixto (10.9%)	<b>12</b> 35.3	<b>17</b> 50.0	<b>3</b> 8.8	- -	<b>2</b> 5.9	- -
Intercalar (5.3%)	<b>5</b> 38.5	<b>3</b> 23.1	<b>2</b> 15.4	<b>1</b> 7.7	<b>1</b> 7.7	<b>1</b> 7.7
Compleja (4.4%)	<b>1</b> 14.3	- -	<b>4</b> 57.1	<b>1</b> 14.3	- -	<b>1</b> 14.3
<b>Total</b>	<b>89</b> 26.2	<b>138</b> 40.6	<b>19</b> 5.6	<b>27</b> 7.9	<b>24</b> 7.1	<b>10</b> 2.9

El análisis de los FR mostró una mayor frecuencia de familiares de primer grado con ARM en casos que en controles, La exposición materna durante el primer trimestre a enfermedades agudas, agentes químicos y metrorragia se consideraron FR asociados. Respecto a factores reproductivos se observó una mayor frecuencia de mortalidad perinatal y de RN prematuros en casos que en controles.

**Comentarios.** Las ARM son un grupo heterogéneo de malformaciones. La prevalencia global y por tipo de ARM son semejantes a las reportadas en estudios previos en diversas poblaciones. Las frecuencias observadas de los tipos de ARM, la lateralidad y el miembro afectado es explicada en parte por el desarrollo embriológico de las extremidades. La identificación de FR que puedan ser modificables es importante para incidir en la prevalencia de estas malformaciones congénitas.

**Bibliografía.** Mutchinick O, et al. Programa Mexicano de "Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas", Salud Pública Mex 1988; SO:88-100

Bedard T, et al. Congenital limb deficiencies and major associated anomalies in Alberta for the years 1980–2012. Am J Med Genet A. 2018; 176(1):19–28.

Klungsoyr K, et al. (2019) Epidemiology of limb reduction defects as registered in the Medical Birth Registry of Norway, 1970–2016: Population based study. PLoS ONE 14(7)

## ESPECTRO FENOTÍPICO MUSCULAR ASOCIADO A VARIANTES PATOGENICAS EN ANO5

José Vázquez<sup>4</sup>, Claire Lefeuvre<sup>1</sup>, Marion Brisset<sup>1</sup>, Robert-Yves Carlier<sup>2</sup>, Marie-Christine Durand-Canard<sup>3</sup>, Guillaume Nicolas<sup>1</sup>, Pascal Laforet<sup>1</sup>, Edoardo Malfatti<sup>1</sup>

1 Servicio de neurología clínica Hôpital Raymond Poincaré, Garches, APHP, 2 Servicio de radiología Hôpital Raymond Poincaré, Garches, APHP, 3 Servicio de fisiología Hôpital Raymond Poincaré, Garches, APHP, 4 Servicio de Genómica Instituto Nacional de Retabulación Luis Guillermo Ibarra Ibarra

[josejvm1290@gmail.com](mailto:josejvm1290@gmail.com) [edoardo.malfatti@gmail.com](mailto:edoardo.malfatti@gmail.com)

Palabras clave: ANO5, LGMD2L, MMD3

**Introducción:** Las variantes patogénicas recesivas en el gen ANO5 (#OMIM608662), son causantes de distrofia muscular de la cintura escapular (LGMD) 2 L (#OMIM611307), miopatía distal de Miyoshi (MMD3, #OMIM613319) e hiperCKemia asintomática; en algunas series representan la tercera causa de hiperCKemia. Más de 200 variantes patogénicas han sido descritas y no hay una correlación fenotipo/genotipo. En población Europea la variante c.191dupA tiene una alta prevalencia y postula que es efecto fundador. En este trabajo se reportan cuatro pacientes con variantes patogénicas en el gen ANO5 y se describen las manifestaciones clínicas, bioquímicas, histológicas, moleculares y de imagen encontradas.

**Material y métodos:** Se describen las manifestaciones clínicas, bioquímicas, histológicas, moleculares y de imagen encontradas en cuatro pacientes con variantes patogénicas en el gen ANO5 y manifestaciones clínicas del espectro clínico muscular. La evaluación cardíaca y pulmonar en los cuatro pacientes fue normal.

No	Gender	Family history	Age O/E	Initial symptoms	Phenotype	CK level	EMG
1	Female	Sister ACK	10/23 años	Exercise induced fatigability	Myalgia. Fatigability. No motor deficit. Slightly hypertrophic calves	1500-5000 UI/L	NL
2	Female	Sister Myalgia and fatigability	AS/22 años	AS	NL	4093 UI/L	NL
3	Female	Esporádico	42/56 años	Myalgia of four extremities	Predominant proximal myalgia of four extremities. Axial weakness	1500-1700 UI/L	Myogenic
4	Male	Esporádico	85/88 años	Progressive trouble walking	Proxo-distal motor deficit of the lower limbs. Calf size asymmetry. shoulder blades's detachment	897 UI/L	Myogenic

**Tabla 1:** Resumen clínico. No: Number of case, O/E: edad de inicio/evaluación, CK: Creatinine Kinase, EMG: Electromiografía ACK: hiperCKemia asintomática hyperCKemia, NL: Normal, AS: asintomático

**Resultados:** Describimos 4 pacientes LGMD2L genéticamente confirmados, 1 hombre (P1) y 3 mujeres (P2, P3, P4), de 3 familias. P1 y P2 tienen una mutación homocigótica y P3, P4, hermanas, 2 mutaciones heterocigotas (tabla 2). La edad de inicio es entre 10 y 85 años. Clínicamente, el paciente P1 tiene un déficit próximo-distal de las extremidades inferiores. El paciente P2 tiene mialgia de raíz con un déficit muscular axial aislado. El paciente P3 tiene mialgia y fatigabilidad al esfuerzo sin déficit motor. El paciente P4 es asintomático. Todos los pacientes tienen elevaciones de CPK entre 800 y 5000 UI / L. EMG es miogénico en 2 pacientes (tabla 1). La resonancia magnética muscular realizada en P1 muestra una afectación del revestimiento posterior del muslo, lo que sugiere anoctaminopatía (figura 1). La biopsia muscular, realizada en 2

pacientes, encontró una fórmula distrófica al menos (P1) o alteraciones mitocondriales inespecíficas (P2) (imagen 2).

No	cDNA	Protein	Type	Effect in the protein
	ENST00000324559,8 NM_213599.2	ENSP00000315371.8 NP_998764.1		
Cases 1 and 2	c.191dupA	p.Asn64Lysfs*15	Frameshift, essential splice	Frameshift
	c.1898+1G>A		Splice donor	Probably damaging
Case 3	c.692G>T	p.Gly231Val	Missense	Probably damaging
	c.692G>T	p.Gly231Val	Missense	Probably damaging

Tabla 2: descripción de las variantes patogénicas

**Discusión:** Nuestra serie muestra una importante heterogeneidad clínica que va desde hiper-PKK asintomática hasta afectación muscular proximal-distal. La elevación de CPK es universal. La resonancia magnética y la biopsia muscular muestran alteraciones características que pueden guiar el diagnóstico. La identificación de miopatías genéticas requiere un enfoque diagnóstico que integre la clínica, pruebas de laboratorio, ENMG, biopsia y resonancia magnética muscular.

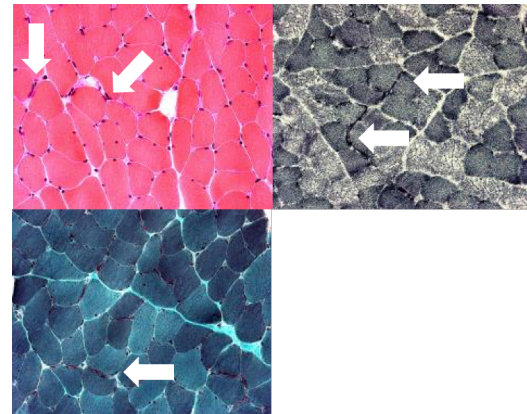


Figura 1: Cambios en biopsia de paciente 1

**Conclusión:** LGMD2L tiene un espectro fenotípico muy amplio y debe examinarse en pacientes con síntomas pauci/sintomáticos con CPK elevada.

**Agradecimientos:** Servicios de Neurología Clínica, Radiología y fisiología del Hospital Raymond Poincaré.

### Bibliografía:

- Constantinos P, et al (2017) Hyperckemia and myalgia are common presentations of Anoctamin-5-related myopathy in french patients. Muscle Nerve 56: 1096–1100.
- Leroy D, et al (2019) Autosomal recessive limb-girdle and Miyoshi muscular dystrophies in the Netherlands: The clinical and molecular spectrum of 244 patients. Clinical Genetics; 96:126–133.
- André S, et al (2019) Clinical and molecular findings in a cohort of ANO5-related myopathy. Annals of Clinical and Translational Neurology; 6(7): 1225–1238
- Magri F, Del Bo R, et al (2012) Frequency and characterisation of anoctamin 5 mutations in a cohort of Italian limb-girdle muscular dystrophy patients. Neuromuscul Disord.22:934–43.

## RESCATE TRISÓMICO ATÍPICO EN UNA PACIENTE CON TRISOMÍA 13q PROXIMAL Y TRISOMÍA 13 COMPLETA

Verónica Fabiola Morán Barroso<sup>1</sup>, María del Refugio Rivera Vega<sup>1</sup>, Adriana del Castillo Moreno<sup>1</sup>, Alejandra Moreno Chacón<sup>1</sup>, Estefanía Mejía Cauich<sup>1</sup>, Laura Eréndira Contreras Ortiz<sup>1</sup>, Alicia Beatriz Cervantes Peredo<sup>1,2</sup>, Fernando Fernández Ramírez<sup>1</sup>. 1) Servicio de Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga y 2) Facultad de Medicina, UNAM. veronicafabiolamoránbarroso@yahoo.com.mx

*Palabras clave: Trisomía 13, mosaico, rescate trisómico.*

**Introducción.** La prevalencia de la trisomía 13 (T13) es 1:10,000-20,000 recién nacidos vivos.<sup>1</sup> Puede presentarse en forma completa, parcial de 13q proximal o de 13q distal, en mosaico con una línea normal o con aberraciones estructurales del 13. La T13 en mosaico tiene fenotipo variable, en general es menos grave y tiene una sobrevida mayor. La T13q proximal es rara, presenta persistencia de Hb fetal, aumento de proyecciones en leucocitos polimorfonucleares, retardo del crecimiento y desarrollo, convulsiones, pliegues epicánticos, labio superior delgado, paladar alto, pabellones auriculares de implantación baja, y pliegues palmares aberrantes, entre otros datos clínicos.<sup>2,3</sup> Se describe a una paciente con mosaicismo para T13q proximal y T13 completa.

**Caso clínico.** Femenino conocida a los 2 años de edad por dismorfias faciales. Producto único de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos. Embarazo de 38 SDG, normoevolutivo, obtenida por cesárea por desproporción cefalopélvica, peso 2,800grs (P50), talla 50cm (P50), Apgar 7/9. Antecedente de comunicación interventricular y crisis convulsivas al mes de edad. En el cariotipo con bandas GTG se identificó un cromosoma marcador supernumerario, el cariotipo de los padres fue normal. Acudió nuevamente a los 12 años de edad, con dismorfias faciales, discapacidad intelectual y polimenorrea. Menarca a los 11 años, ciclos irregulares y síndrome anémico. E.F: peso 40 kg (P<3), talla 1.40 m (P25), PC: 53 cm. Braquicefalia, implantación capilar baja, frontal estrecho, cejas rectas, puente nasal ancho y deprimido, nariz ancha, fisuras palpebrales horizontalizadas y estrechas, filtrum liso y corto, labio superior delgado, paladar alto y ancho. Cuello corto, pabellones auriculares de implantación baja. Desarrollo mamario. Ausencia de pliegues en pulgar derecho, clinodactilia en 2do, 3ro y 4to ortejos bilateral. Lesiones dérmicas hiperpigmentadas en tórax, axilas y vulva que correspondieron a quistes eruptivos vellosos. Se realizó extrahospitalariamente histerectomía. Se descartó la presencia de Hb fetal por electroforesis.

**Estudios citogenéticos.** El cariotipo con bandas GTG en linfocitos de sangre periférica fue: 47,XX,+mar[25]/47,XX,+13[7]. El cariotipo molecular con microarreglo Cytoscan HD (Thermo-Scientific Inc.

Waltham, MA) con el programa Chromosome Analysis Suite 4.0, ensamble del genoma humano GRCh37 y datos de la Database of Genomic Variants y del HapMap fase 3, reveló una duplicación de 32.29 Mpb en 13q11-q14.3 (arr[GRCh37] 13q11q14.3 (19436286\_51726415)x3), una duplicación en mosaico de la región completa del cromosoma 13q (95.67 Mpb) en casi 18% (arr[GRCh37] 13q11q34 (19436286\_115107733)x2-3) y una duplicación pequeña de 253 kpb en 22q11.22 (arr[GRCh37] 22q11.22 (23004886\_23258438)x3), la que por su contenido génico y de CNV, no se consideró relevante para el fenotipo. El FISH con sonda RB1 (Vysis, Abbott Laboratories; Abbott Park, IL) mostró una señal en el cromosoma marcador pequeño en 17 metafases y tres marcas, una en cada cromosoma 13 en dos células con T13. El cariotipo final es:

Mos 47,XX,+13,del(13)(q14.3)[25]/47,XX,+13[7].ish del(13)(RB1+)[17]/13q14(RB1x3)[2]

**Discusión.** La paciente tiene discapacidad intelectual, dismorfias y extremidades anormales asociadas a T13q proximal. Su evolución presentó polimenorrea, anemia, y ausencia de Hb fetal. La T13 en mosaico tiene alteraciones dermatológicas no presentes en T13 completa, ni en nuestra paciente. El mosaicismo en este caso se originó de un cigoto con T13 regular por un rescate trisómico atípico. Un cromosoma 13 debió quedar en un micronúcleo debido a un rezago anafásico, y secundario a una ruptura cromosómica, perdió la mayor parte de 13q, lo que confirió una ventaja selectiva a las células con T13q proximal en relación a las que tienen T13 completa. Mecanismos similares han sido reportados en T13 secundaria a rob(13;14), i(13q) y en r(13).<sup>4,5</sup>

**Conclusiones.** La paciente presenta mosaicismo para T13q proximal en 83.1% y T13 completa en 16.9% en linfocitos, originado a partir de un rescate trisómico atípico. El abordaje con técnicas genómicas permitió identificar al cromosoma marcador e integrar la relación fenotipo/genotipo, con lo que se otorgó asesoramiento genético.

**Agradecimiento.** Al Dr. O Amancio Chassín del HGMDEL por el análisis de electroforesis de Hb.

**Bibliografía** 1) Griffith CB, et al. 2009. *Am J Med Genet A*. 149A:1346-58. 2) Tharapel SA, et al. 1986. *J Med Genet*. 23:310-5. 3) Jang W, et al. 2019. *Ann Lab Med*. 39:299-310. 4) Fogu G, et al. 2008. *Eur J Med Genet*. 51:303-14. 5) Gentile M, et al. 1999. *J Med Genet*. 36:77-82.

## MIXOPLOIDIA 2n/3n/4n EN UN PACIENTE DISMÓRFICO EVIDENCIA DE FALLA EN LA MITOSIS.

Doris Pinto-Escalante, Heidy Arrieta Díaz, Guadalupe García-Escalante, Rodrigo Rubi-Castellanos  
UADY. CIR Dr. Hideyo Noguchi. Laboratorio de Genética. [pescalan@correo.uady.mx](mailto:pescalan@correo.uady.mx).  
*Mixoploidia, tetraploidia, discapacidad intelectual*

**Introducción.** Encontrar individuos con uno o más juegos de cromosomas adicionales es sorprendente. Los productos triploides y tetraploides usualmente son mosaicos, con una línea celular normal simultánea a la poliploide. Se encuentran en aproximadamente 5% de los productos de abortos del 1er trimestre. El tiempo de vida suele ser corto para los que nacen vivos, eventualmente llegan a edad adulta (1). El espectro clínico es muy variable, incluye dismorfias, alteraciones en la coloración de la piel, asimetría corporal, retraso en desarrollo neuromotor y discapacidad intelectual (2-3).

El objetivo de este trabajo es presentar un paciente con varias líneas celulares poliploides, con sobrevida mayor a la habitual y evidencia de alteraciones en la mitosis como etiología.

**Material: Caso clínico.** Masculino referido por dismorfias, alteraciones pigmentarias, retraso neuromotor y del medro a los 3 años/6 meses. Padres jóvenes no consanguíneos, sin antecedentes familiares relevantes. Producto de G I, cursó con oligohidramnios, nacimiento a las 38 semanas, Apgar 5/7, peso 1900 gr, talla 47 cm. Antropometría actual <P3, trigonocefalia, hipotrófico, dismorfias craneofaciales, teletelia, meato urinario desplazado a la derecha, criptorquidia, manos largas y dedos pequeños, pliegue palmar único transversal bilateral, mano derecha con clinodactilia y un solo pliegue en cuarto y quinto dedo bilateral, el 4to dedo izquierdo con ausencia de falange distal y uña, extremidades inferiores con sindactilia entre 4° y 5° orfejos. Presenta manchas hipopigmentadas redondas en cara, axilas, tórax, extremidades superiores e inferiores y región dorsal, una mancha café con leche en región dorsal.

**Métodos.** Se realizó cariotipo convencional en sangre al afectado y sus progenitores. Se realizó FISH en mucosa oral para una sonda autosómica y para ambos cromosomas sexuales al afectado. Se analizó citología de mucosa oral.

**Resultados.** Estudios realizados con hallazgos: Edad ósea retrasada y atrofia cortical. Cariotipo, 100 metafases: **mos 92,XXYY[85]/<92>[6]/69,XXY[3]/46,XY[6].**

Se observaron múltiples células con poliploidias adicionales (8n y otras). FISH de mucosa oral:

**nuc ish Xp11.1-q11.1(DXZ1x1),Yp11.1-q11.1(DYZ3x1), 8p11.1-q11.1(D8Z2x2)[43].** En células epiteliales de mucosa oral se observó 5% de células binucleadas y 66% de núcleos grandes. Ambos progenitores tuvieron cariotipo normal.

**Discusión.** La variabilidad de manifestaciones clínicas y sobrevida de los pacientes con poliploidias puede tener

relación con el tejido donde se localicen las células poliploides, el % de éstas, y el origen parental de los cromosomas adicionales. La mayoría de los datos clínicos de este paciente corresponden a las descritas. De los dos tejidos analizados, en uno se encontraron únicamente células diploides. Los cariotipos de casos en mosaico de la literatura refieren las tetraploidias con líneas celulares 2n/4n, resultado de falla en mitosis. Una publicación refiere mosaico 2n/3n/4n (4). En algunas familias hay recurrencia de mixoploidia u otras aberraciones cromosómicas (5-8). Para éstos, podría ser otro el origen, con falla en alguno de los mecanismos de control de la división celular. El riesgo de recurrencia podría ser mayor para estas familias comparadas con los producidos por errores al azar de mitosis. La presencia de múltiples células poliploides de este paciente no se ha descrito en los casos de mixoploidia tetraploide en mosaico que usualmente son 2n/4n.

**Conclusiones.** La presencia de metafases con múltiples poliploidias, así como de células de mucosa oral binucleadas y con núcleos grandes, apoya el origen de las alteraciones encontradas como falla en el proceso de división celular. Deben considerarse defectos en alguno de los procesos que intervienen en la segregación cromosómica o en la citocinesis.

### Bibliografía.

1. Edwards MJ, Park JP, Wurster-Hill DH, Graham JM. Mixoploidy in Humans: Two Surviving Cases of Diploid-Tetraploid Mixoploidy and Comparison With Diploid-Triploid Mixoploidy. *AJMG* 1994;52:324-330.
2. Stefanova I, Jenderny J, Kaminsky E, Mannhardt A, Meinecke P, Grozdanova L, et al. Mosaic and complete tetraploidy in live-born infants: two new patients and review of the literature. *Clin Dysmorphol* 2010;19:123-7.
3. Pimentel BHI, Arrieta GR, Lantigua CA, Lechuga CG, Trull MA. Mixoploides humanos: su fenotipo clínico. Experiencia en cuba y revisión de la literatura. *Rev Cub Genet Comunit.* 2015;9:30-5.
4. Topaloglu R, Aktas D, Bakkaloglu A, Balci S, Dogru D, Ozturk R. Diploid-triploid and tetraploid mosaicism in a child with cryptogenic cirrhosis and membranous glomerulonephritis: a causal relationship or coincidental association? *Turk J Pediatr.* 2009; 40(1): 139-43.
5. Kajii T, Niikawa N. Origin of triploidy and tetraploidy in man: 11 cases with chromosome markers. *Cytogenetic and Genome Research* 1977; 18: 109-25.
6. Rojanasakul AK, Gustavson H, Lithell H, Nilius SJ. Tetraploidy in two sisters with the polycystic ovary Syndrome. *Clin Genet* 1985;27:167-74.
7. Sharma A, Paliwal P, Dadhwal V, Sharma Y, Deka D. Rare finding of 2n/4n mixoploidy in mother and fetus with severe immune hydrops. *Cytogenet Genome Res.* 2009;124(1):90-3.
8. Soler A, Badenas C, Margarit E, Madrigal I, Muñoz M, Borobio V, et al. A 92,XXXYY Miscarriage Consecutive to a Digynic Triploid Pregnancy. *Cytogenet Genome Res* 2016;149:258-61.

## REGISTRO DE ANEMIA DE FANCONI DE MÉXICO: LA METODOLOGÍA DE UN ANÁLISIS INTERDISCIPLINARIO DE LA ENFERMEDAD

Moisés Fiesco-Roa<sup>1,2,3</sup>, Benilde García-de Teresa<sup>1</sup>, Alfredo Rodríguez Gómez<sup>1</sup>, Leda Carolina Torres Maldonado<sup>1</sup>, Angélica Monsiváis Orozco<sup>4</sup>, Bertha Molina Álvarez<sup>1</sup>, Sara Frías Vázquez<sup>1,5</sup>

1. Lab. de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría. 2. Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud, UNAM. 3. Facultad de Medicina, UNAM. 4. Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría. 5. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

[fiescoroa@gmail.com](mailto:fiescoroa@gmail.com), [sarafrias@biomedicas.unam.mx](mailto:sarafrias@biomedicas.unam.mx)

*Palabras clave: Anemia de Fanconi, Registro de Pacientes, Clínica Interdisciplinaria*

**Introducción.** La anemia de Fanconi (AF) es un síndrome de inestabilidad genómica caracterizado por falla de la médula ósea (BMF) en el 96% de los casos, anomalías del desarrollo en alrededor del 80% de los pacientes y cáncer en un 20% de ellos (1, 2). Es una enfermedad pan-étnica, con una prevalencia global de 1-5 por cada millón de personas, las medianas de edad al momento del diagnóstico y de esperanza de vida son de 7 y 30 años, respectivamente (2). La recolección estandarizada de información a través de registros de pacientes con enfermedades poco frecuentes es esencial para impactar en la mejora del diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes, así como para propósitos de investigación. Varios registros a nivel mundial han sido prueba de su importancia en la producción de conocimiento acerca de la AF y el apoyo a los pacientes y sus familias (3, 4, 5). Desafortunadamente, en América Latina no existe ninguno, lo que limita el adecuado diagnóstico, manejo e investigación de la AF en estas poblaciones; específicamente en México, solo ha habido algunos esfuerzos en la descripción de las características clínicas, citogenéticas y moleculares de los pacientes con AF (6, 7). A pesar de la limitada información de la AF en México, el Laboratorio de Citogenética del Instituto Nacional de Pediatría (INP), que es el centro de referencia nacional para el diagnóstico de la AF en México, ha diagnosticado más de 150 casos en 20 años y ha liderado la investigación en este tema a nivel nacional.

**Objetivo.** Establecer los objetivos y métodos para crear el Registro de Anemia de Fanconi de México (RAFMex).

**Material y Métodos.** Una revisión de la literatura y la opinión de expertos fueron usadas para establecer la metodología para crear el RAFMex. Se construyó un cuestionario para la recolección de datos de los pacientes con AF, este fue validado a través de la opinión de expertos. También se diseñó un plan de trabajo para la inclusión, evaluación y seguimiento de los pacientes con AF, así como el análisis de la información.

**Resultados.** El RAFMex es un esfuerzo interdisciplinario que involucra a diferentes especialidades en el INP. Este último es el centro de referencia nacional para el diagnóstico de la AF y fungirá como actor clave primario para el desarrollo del RAFMex; aquellos actores de apoyo serán: la

Fundación para la Investigación en anemia de Fanconi (FARF), asociaciones mexicanas de pacientes con enfermedades poco frecuentes y clínicas de Hematología, Genética y otras involucradas en el diagnóstico y manejo de la AF en México. Los objetivos del RAFMex son: 1) coleccionar información sociodemográfica, clínica y paraclínica (radiológica, de laboratorio, citogenética y molecular); 2) fungir como una herramienta de información y orientación para investigadores, pacientes con AF y sus familias; 3) impactar positivamente en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes; 4) producir información que permita entender más las bases fisiopatológicas de la BMF, las anomalías del desarrollo y el cáncer; y 5) fomentar la creación de redes de colaboración tanto a nivel de pacientes, médicos e investigadores. El RAFMex incluirá a todos los pacientes mexicanos con AF que deseen participar. Cada caso será evaluado con un equipo central (integrado por las siguientes áreas: Hematología, Citogenética y Genética clínica), con la intención de proponer un plan individualizado para cada paciente. El RAFMex evaluará la evolución y manejo de todos los pacientes que hayan ingresado de manera anual.

**Discusión y Conclusiones:** El desarrollo del RAFMex es un proyecto factible con importantes beneficios para los pacientes con AF, sus familias y la comunidad científica. Este permitirá el reconocimiento de las características propias de los pacientes mexicanos con AF; impactar positivamente en el diagnóstico, manejo y seguimiento de los pacientes; e incrementar el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la enfermedad.

### Bibliografía.

1. Fiesco-Roa MO, Giri N, McReynolds LJ, Best AF, Alter BP. 2019. Blood Rev. doi: 10.1016/j.blre.2019.100589
2. Shimamura A, Alter BP. 2010. Blood Rev;24(3):101-22
3. Tamary H, Nishri D, Yacobovich J, Zilber R, Dgany O, Krasnov T, et al. 2010. Haematologica;95(8):1300-7
4. Rosenberg PS, Alter BP, Ebell W. 2008. Haematologica;93(4):511-7
5. Risitano AM, Marotta S, Calzone R, Grimaldi F, Zatterale A; RIAF Contributors. 2016 Haematologica. Mar;101(3):319-27.
6. Esmer C, Sánchez S, Ramos S, Molina B, Frias S, Carnevale A. Am J Med Genet A. 2004 Jan 1;124A(1):35-9.
7. García-de Teresa B, Frias S, Molina B, Villarreal MT, Rodríguez A, Carnevale A, et al.2019. Mol Genet Genomic Med. Jun;7(6):e710.



## DOBLE PROBLEMA: ATROFIA MUSCULAR ESPINAL POR MUTACIONES BIALÉLICAS EN EL GEN *SMN1* Y MIASTENIA GRAVIS SEROPOSITIVA EN EL MISMO PACIENTE. ¿OTRA VEZ?

Elías Alejandro Argueta López<sup>1</sup>, Edoardo Malfatti<sup>2</sup>, Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano<sup>3</sup>, Samuel Gómez Carmona<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad Pablo Guardado Chávez, Chiapas

<sup>2</sup>Servicio de neurología médica, hospital universitario Raymond Poincare, universidad de Versalles, Francia.

<sup>3</sup>Centro de rehabilitación e inclusión infantil teletón, Chiapas

<sup>1</sup>[skrollex79@gmail.com](mailto:skrollex79@gmail.com), <sup>3</sup>[neofio1000@hotmail.com](mailto:neofio1000@hotmail.com)

**Palabras Clave:** Neuromuscular, Miastenia, *SMN1*

**Introducción:** La atrofia muscular espinal (AME) es un padecimiento genético y hereditario autosómico recesivo por mutaciones bialélicas en el gen *SMN1*. Se caracteriza por debilidad muscular progresiva de instauración usualmente temprana (incluso neonatal), así como por atrofia del tejido musculoesquelético por pérdida de neuronas del asta anterior. El pseudogen *SMN2* difiere de *SMN1* por cinco nucleótidos, de los cuales, solo uno se encuentra en región codificante (exón 7) y resulta transicionalmente silente (c.840C > T), sin embargo, este cambio genera un empalme alternativo omitiendo el exón 7 en la mayoría de los transcritos. El número de copias de *SMN2* se ha establecido como el principal modificador fenotípico de AME, pero no el único. Por su parte, miastenia gravis es un padecimiento autoinmune sobre receptores de la placa muscular que mayoritariamente se comporta bajo el modelo multifactorial. Afecta más a mujeres que a hombres (relación 2:1) y sus edades promedio de aparición es posterior a los 40 años de vida; sin embargo, existen diferentes formas sindrómicas congénitas o de instauración infantil. La asociación de enfermedades neuromusculares de origen genético y enfermedades autoinmunes tiene precedentes, específicamente entre AME y miastenia gravis.

El objetivo del trabajo es dar a conocer dicha asociación.

**Caso Clínico.** Femenino de 15 años de vida a su ingreso referida con el diagnóstico clínico y serológico de miastenia gravis clasificación de Osserman IIb desde los 2 años de vida. Antecedentes familiares y prenatales sin relevancia para el padecimiento actual. DPM: Normal hasta los 2 años de vida cuando inicia ptosis palpebral unilateral que rápidamente progresa a bilateral, a los 4 años pérdida de la marcha. Lenguaje completo. Cognitivamente íntegra. Exploración física, a los 15 años, dismorfias menores que comparte con la familia, fasciculaciones linguales discretas, sin ptosis palpebral, movilidad ocular y facial conservada, fonación, deglución y respiración normales. Cuadriparesia flácida, hiporrefléctica predominio miembros pélvicos. Manejada con piridostigmina durante una década y seguimiento de autoanticuerpos positivos hasta los 14 años de vida, edad en que los autoanticuerpos fueron decayendo a la par de presentar efectos adversos al tratamiento farmacológico por lo que se decide suspenderlo. Paulatinamente comenzó la mejoría de la

fuerza (Tronco y extremidades superiores que vence gravedad) que a la fecha se conserva. El servicio de neurología del hospital universitario Raymond Poincare (Dr. Edoardo Malfatti) recomienda descartar AME previo a la realización de secuenciación masiva de nueva generación.

**Material y Métodos.** Autoanticuerpos positivos para el receptor de acetilcolina durante 12 años. Patrón neuropático de predominio motor. Análisis de dosis génica por MLPA para los genes *SMN1* y *SMN2*.

**Resultados.** Se identificó delección homocigota de los exones 7 de *SMN1* y heterocigota del exón 8 así como delección heterocigota del exón 8 del gen *SMN2*.

**Discusión.** El análisis molecular sensible y específico demuestra en estado heterocigoto compuesto el diagnóstico de AME por mutaciones en el gen *SMN1*, y la única copia "funcional" de *SMN2* permite clasificarle molecularmente como tipo 1, sin embargo, clínicamente la paciente se manifiesta como tipo 3 hacia la mejoría de la fuerza de tronco y extremidades superiores. La paciente es candidata a secuenciación de genoma completo con énfasis en secuencias codificantes de *SMN1* y *SMN2*, genes modificadores de la expresión de los previos y de genes reconocidos como causales de síndromes miasténicos congénitos entre otros.

**Conclusiones.** Diversos padecimientos neuromusculares de origen genético se han asociado a miastenia gravis y otros padecimientos autoinmunes que afectan la placa neuromuscular. El mecanismo probablemente multifactorial continúa siendo desconocido. El abordaje de miastenia gravis congénita o de instauración temprana debe considerar síndromes miasténicos y enfermedades neuromusculares monogénicas, entre ellas AME.

**Agradecimientos.** Al paciente y sus familiares por colaborar con la difusión del caso y padecimiento. A todas las personas involucradas en el desarrollo de este trabajo.

**Bibliografía.** 1. Maretina, M. et al. 2018. *Curr Genomics*, Aug;19(5):339-355. 2. Jokela, M. et al. 2012. *Neuromuscul Disord*, Feb;22(2):129-30. 3. Satoh, M. et al. 2012. *Clin Rev Allerg Immunol*. Feb;42(1):16-25. 4. Lanfranco, M. et al. 2017. *Front Mol Biosci*, Jun 8;4:41. 5. Vanhaesebrouck, E, Beeson, D. et al. 2019. *Curr Opin Neurol*. Oct;32(5):696-703.

## ATROFIA MUSCULAR ESPINAL TIPO III: PRESENTACIÓN DE UN CASO COMO EJEMPLO DE RETO DIAGNÓSTICO

Mariana Luna Álvarez(1), Victoria del Castillo Ruíz(1), Norberto Leyva García(2), Oscar Hernández Hernández(2), Yessica S. Tapia Guerrero(2), Camilo E. Villarroel Cortés(1)

1. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

2. Laboratorio de Medicina Genómica, Departamento de Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México.

mariana\_luna93@hotmail.com, camiloevc@yahoo.com

*Palabras clave: atrofia muscular espinal, debilidad muscular, SMN1.*

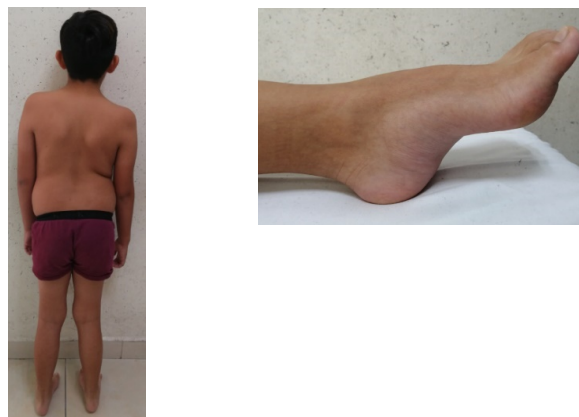
**Introducción.** La atrofia muscular espinal (AME) es una enfermedad neuromuscular autosómica recesiva, debida a mutación del gen *SMN1* (5q13.2). Tiene una incidencia de 1 en 11,000 RNV y se caracteriza por la degeneración de las neuronas motoras del asta espinal anterior, con atrofia muscular, debilidad y parálisis progresivas. Se clasifica en 4 tipos, siendo I el más grave y IV el más leve. En 96% de los casos, existe una delección homocigota del exón 7 de *SMN1*.(1) El gen *SMN2* es un modificador del fenotipo.(2) La AME III, representa el 8% de los casos, e inicia posterior a los 18 meses con caídas frecuentes, debilidad proximal de predominio en miembros inferiores y atrofia muscular sin alteraciones en la sensibilidad.(3) El pronóstico se asocia con la cantidad de hitos logrados.(4)

**Reporte del caso.** Masculino de 11 años, gesta 2 de padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Único afectado. Sin adversos pre y perinatales. Hitos limitados solo en área motora. Inicia al año de edad con caídas frecuentes y posteriormente marcha en puntas y prominencia de gastrocnemios. En medio privado se abordó como probable Distrofia Muscular de Duchenne (DMD) o Charcot Marie Tooth (CMT) pero tuvo CPK y velocidades de conducción nerviosa (VCN) normales, refiriéndose al INP a los 9 años. A la EF: Sin dismorfias ni afección facial, sin fasciculaciones linguales. Marcha independiente en puntas, Gowers positivo. Escoliosis lumbar levoconvexa. Miembros hipotróficos con fuerza 3/5 proximal y 4/5 distal, ROTs rotulianos ausentes, pie cavo (Figura 1). CPK en otras dos mediciones y nuevas VCN normales. EMG con patrón neurogénico. Curso actual estable, aparición reciente de tremor en manos. Autosuficiente para la vida diaria.

**Material y métodos.** Se realizó PCR en búsqueda de la delección del exón 7 del gen *SMN1*.

**Resultados.** No se detectó el producto de la amplificación, por lo que se confirmó el diagnóstico.

**Figura 1. Imágenes del paciente que muestran alteraciones en la postura y pie cavo.**



**Discusión.** Debido al sexo, edad, marcha en puntas y la prominencia inicial de gastrocnemios se pensó en DMD, sin embargo, no se encontró elevación de CPK. Por pie cavo y arreflexia se sugirió CMT, pero las VCN descartaron este diagnóstico. La ausencia de fasciculaciones linguales y estudio de VCN normales hicieron difícil la sospecha de AME, pero debido al patrón neurogénico en la EMG y a la frecuencia de la entidad se decidió realizar el estudio molecular. El tremor distal puede ser un dato incipiente de denervación. La edad de inicio y los hitos del desarrollo logrados son compatibles con AME III. El cuadro clínico atenuado puede deberse a un mayor número de copias del gen *SMN2*.

**Conclusión.** El cuadro clínico de las enfermedades neuromusculares pediátricas se puede traslapar y entre ellas se debe considerar a la AME III. Además de una rigurosa evaluación clínica, se requieren estudios de neurofisiología y moleculares para lograr un adecuado diagnóstico diferencial.

#### **Bibliografía.**

- Mercury Et al. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care. *Neuromuscular Disorders*. 2018;(28):103-115.
- Tizzano Et al. Spinal muscular atrophy: A changing phenotype beyond the clinical trials. *Neuromuscular disorders*. 2017;(27):883-889.
- Chen H. Spinal Muscular Atrophy. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. 2017;;2673-2685.
- Khadiikar S. et al. Spinal Muscular Atrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2018;(Springer Nature Singapore Pte Ltd.):99-112.

## CORRELACIÓN GENOTIPO FENOTIPO EN PACIENTE CON DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA POR MUTACIÓN EN GEN *FKRP*

Marivi Cervera Gaviria, Gabriela Luciana Mendoza Rosas, Iris Lorena Romero Bello, Víctor Miguel Cruz.

Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón "Estado de México"

gcervera@teleton.org.mx

*Palabras clave: Distrofia muscular congénita, gen FKRP, síndrome hipotónico*

### Introducción.

Las distrofias musculares son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares caracterizadas por la pérdida progresiva de fuerza muscular. La severidad de la enfermedad, edad de presentación, progresión y pronóstico es muy variado<sup>1</sup>. Existen más de 40 genes involucrados en esta patología. Las mutaciones en el gen *FKRP* resultan en fenotipos que van desde formas severas de Distrofia muscular congénita (DMC) hasta distrofias musculares de cinturas con fenotipo de presentación menos grave como la tipo 2 I<sup>2,3</sup>. Dicho gen codifica para una proteína requerida para la modificación postraduccional del conjunto de distroglicanos y cataliza la transferencia de CDP-ribitol a la proteína fukutina en sitios previamente modificados con ribitol 5-fostato. Presentamos el caso de una paciente mexicana con mutación del gen *FKRP* patogénica en estado homocigoto y con cuadro clínico típico de DMC.

### Material y Métodos.

Femenina de 4 años gesta I de I de padres jóvenes no consanguíneos originarios del Estado de México. Sin antecedentes prenatales de importancia. Con síndrome hipotónico periférico desde el nacimiento, así como con retraso global del desarrollo. Dismorfias faciales menores, facies miopática, sonrisa horizontalizada, tórax simétrico pequeño excavatum, abdomen sin megalias, genitales femeninos normales, extremidades superiores con fuerza 2/5; extremidades inferiores con contracturas en ambas rodillas, fuerza 1/5, debilidad axial, logra colocarse en 4 puntos. Dorso alineado con mancha mongólica amplia. Por presentar síndrome hipotónico periférico asociado a contracturas en ambas rodillas se solicitó a la paciente estudio de exoma dirigido ante la sospecha de DMC.

### Resultados

- EMG 2018: Electro neurografía con bajas amplitudes de los PAMC. Electromiografía con patrón miopático.
- CPK total: 7004 U/L (26-192).
- IRM de encéfalo lesiones hiperintensas diseminadas.

- Exoma dirigido para DMC: Variante patogénica del gen *FKRP* en estado homocigoto c.1387A>G (p.Asn463Asp).

### Conclusiones.

Las Distrogliconopatías son distrofias musculares por hipo glicosilación de  $\alpha$ -distroglicanos ( $\alpha$ -DG), una de las proteínas del complejo asociado a distrofina. Se requieren más de 17 genes para una función adecuada de la glicosilación asociada a  $\alpha$ -DG<sup>3</sup>, el gen *FKRP* es uno de los genes que con más frecuencia se encuentra mutado dando una gran variabilidad de fenotipos de distrofias musculares autosómicas recesivas<sup>4</sup>. En 2007 se identificó una mutación homocigota nueva en el gen *FKRP* (c.1387A>G, p.Asn463Asp) en dos niñas México-americanas (misma mutación que presenta nuestra paciente) sugiriendo un posible efecto fundador en México<sup>2</sup>. Todos los casos reportados al a fecha con dicha mutación tienen origen hispánico con inicio de síntomas antes de los 2 años de vida, sin problemas pulmonares con ausencia de marcha y sin alteraciones en los estudios de imagen cerebral<sup>2</sup>. La paciente descrita cumple criterios para distrofia muscular congénita con un cuadro clínico idéntico a los casos descritos con la misma mutación reportada excepto las alteraciones a nivel cerebral (hiperintensidades en sustancia blanca) y retraso en el desarrollo psicomotor. Enfatizamos la importancia de pensar en mutaciones en el gen *FKRP* en pacientes mexicanos pediátricos con cuadro clínico de DMC.

### Bibliografía.

1. Lee JA, Jones KA, Butterfield RJ, et al. Clinical, genetic, and pathologic characterization of *FKRP* Mexican founder mutation c.1387A>G. *Neurol Genet* 2019; 5 (2): 1-10.
2. MacLeod H, Pytel P, Wollmann R, et al. A novel *FKRP* mutation in congenital muscular dystrophy disrupts the dystrophin glycoprotein complex. *Neuromuscular Disorders* (2007); 17: 285-289.
3. Henriques S, Giquel E, Marsolier J, Richard I. Functional and cellular localization diversity associated with Fukutin-related protein patient genetic variants. *Human Mutation* (2019); 1-12.
4. Navarro MJ, González del Angel A, Estandía B, et al. Molecular analysis confirms that *FKRP*-related disorders are underdiagnosed in Mexican patients with neuromuscular diseases. *Neuropediatrics* 2017; 48(06): 442-450.

## DISTONÍA RESPONDEDORA A DOPA. A PROPÓSITO DE UN PRIMER CASO EN POBLACIÓN MEXICANA

Raúl Valdés-Jaramillo, Alejandro Rea-Rosas, Ixiu del Carmen Cabrales-Guerra, Mónica Lizeth Covarrubias-Salazar, Lisette Arnaud-López. Hospital Civil Nuevo de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca".

*E-mail: raulvj96@hotmail.com, larnaudlopez@yahoo.com.mx*

*Palabras clave: Distonía, dopamina, GCH1*

**Introducción.** La distonía respondedora a dopa (DRD) (OMIM #128230) es una enfermedad autosómica dominante de penetrancia incompleta, expresividad variable y predominio en mujeres, secundaria a una mutación en el gen de la guanosa trifosfato ciclohidroxilasa 1 (*GCH1*), localizado en el cromosoma 14q22.1-q22.2. Dicha enzima es esencial para la biosíntesis de tetrahidrobiopterina, enzima limitante de la biosíntesis de dopamina. El inicio es usualmente en la infancia temprana y se caracteriza por la triada de distonía, fluctuación diurna de los signos y respuesta notoria a la terapia con dosis bajas de L-dopa.

**Objetivo.** Reportar primer caso clínico de DRD con mutación del gen *GCH1* en población mexicana.

**Descripción clínica.** Paciente femenina de 19 años enviada a nuestra institución hace 3 años por debilidad y espasticidad progresivas. Antecedente familiar de tía paterna con enfermedad muscular y labilidad emocional de inicio a los 6 años de edad. Nuestra paciente inició su cuadro clínico a los 7 años de edad con debilidad muscular, espasticidad de extremidades inferiores y pie equino varo bilateral, los cual dificultaban la deambulacion. El cuadro progresó y a los 9 años presentó deformidad de columna dorso-lumbar por lo que requirió el uso de silla de ruedas para movilizarse, además la espasticidad ascendió a extremidades superiores notándose agravamiento de síntomas a lo largo del día, con mejoría parcial por las mañanas al despertar. Cuando es traída a nuestra institución, se recibe en silla de ruedas, con funciones mentales superiores respetadas, escoliosis dorso lumbar, extremidades con fuerza respetada, espasticidad generalizada de predominio distal y de extremidades inferiores, pie equino varo bilateral que imposibilita su extensión, hiperreflexia generalizada, función cerebelosa normal, sensibilidad propioceptiva y nociceptiva respetada.

Laboratorialmente: perfil de lípidos, aldolasa y enzimas musculares normales. Estudio molecular del gen *GCH1* reporta la variante heterocigota patogénica sin sentido NM\_000161.2:c.538C>T :p.(Gln180\*). Radiografía de ambos tobillos con deformidad en equino varo severo; radiografía PA de columna con escoliosis. Resonancia

magnética de cráneo simple muestra atrofia generalizada, lesiones simétricas hipointensas en T1 y en posterior de cápsula interna e hiperintensas en ambos globos pálidos de forma simétrica. Electromiografía con velocidades de conducción normales y electroretinograma normal sin datos de retinitis pigmentosa.

**Discusión.** La paciente presenta la triada clásica de la patología. La distonía lleva a su clasificándola de acuerdo a la etiología, la edad de inicio y la distribución de las regiones corporales afectadas. Al día de hoy, ante los avances en las técnicas de abordaje de patologías neurológicas, la recomendación es iniciar con estudios bioquímicos, de neuroimagen y genéticos que acoten más las posibilidades diagnósticas y posteriormente iniciar tratamiento con L-dopa, más que como prueba diagnóstica terapéutica. La recomendación anterior debido a que las reacciones adversas al tratamiento son en ocasiones severas como para discontinuar manejo. Se considera como diagnóstico diferencial a la paraparesia espástica. La mutación de la paciente sólo ha sido documentada en población francesa y japonesa. No se han reportado casos en población mexicana.

**Conclusiones.** Presentamos un primer caso en población mexicana de DRD. La posibilidad de un abordaje diagnóstico rápido es en ocasiones difícil y la consideración de la prueba diagnóstica terapéutica suele parecer viable y más factible, ya que la prevalencia de la enfermedad es muy baja. Es necesario establecer el diagnóstico clínico y molecular temprano para evitar complicaciones esqueléticas en los pacientes y de esta manera brindarles mejor calidad de vida.

**Agradecimientos.** Se agradece su apoyo diagnóstico a NIMGenetics Genómica y Medicina S.L.

### **Bibliografía.**

1. Albanese A, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol.* 2011 Jan;18(1):5-18.
2. Kim R, Jeon B, Lee WW. A Systematic Review of Treatment Outcome in Patients with Dopa-responsive Dystonia (DRD) and DRD-Plus. *Mov Disord Clin Pract.* 2016 Jun 6;3(5):435-442.
3. Maas RPPWM, Wassenberg T, Lin JP, van de Warrenburg BPC, Willemsen MAAP. I-Dopa in dystonia: A modern perspective. *Neurology.* 2017 May 9;88(19):1865-1871.
4. Friedman JR. What Is Not in the Name? Dopa-Responsive Dystonia May Respond to More Than L-Dopa. *Pediatr Neurol.* 2016 Jun;59:76-80.

## DISTROFIA MIOTÓNICA CONGÉNITA: UN DIAGNÓSTICO EN BENEFICIO FAMILIAR

Paulina Elizabeth Calderillo Cabrera<sup>1</sup>, Nadia Mireya Murillo Melo<sup>2</sup>, Yessica Tapia Guerrero<sup>2</sup>, José Miguel Rodríguez García<sup>1</sup>, Sandra Esperanza Chico González<sup>1</sup>, Jonathan Javier Magaña Aguirre<sup>2</sup>. 1. Hospital Materno Celaya. 2. Instituto Nacional de Rehabilitación, paucalder@hotmail.

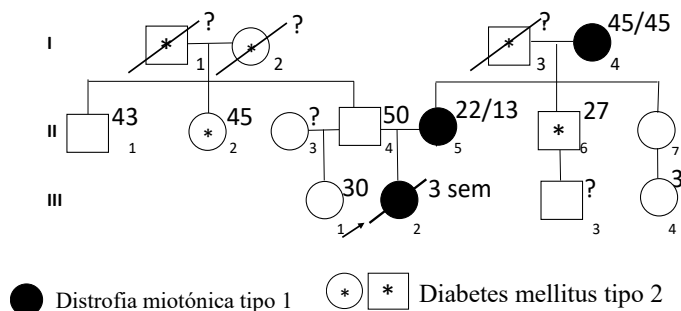
Palabras clave: distrofia, miotónica, congénita

**Introducción.** Las distrofias musculares congénitas son desórdenes neuromusculares clínica y genéticamente heterogéneos, inician al nacimiento y tienen una mortalidad perinatal elevada. Su prevalencia se estima de 0.68 a 2.5/100,000 RNV (1). La DM1 es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, multisistémica caracterizada por miopatía miotónica. Tiene una incidencia a nivel mundial de 1/8,000 individuos (2). Los síntomas y la gravedad de los mismos son muy variables, desde formas muy graves y congénitas hasta un inicio tardío con calvicie y cataratas; se observa fenómeno de anticipación con mayor afección por transmisión materna (3). Las herramientas más importantes para realizar el diagnóstico son la historia familiar, EF, determinación de CPK, VCN, RM, biopsia muscular y estudio genético específico (1).

El objetivo del presente trabajo es puntualizar el impacto de realizar el diagnóstico de un paciente con distrofia miotónica congénita para así poder identificar familiares afectados, mejorar su calidad de vida, sobrevida y prevenir complicaciones (4).

**Material.** Caso clínico: RN femenino de 3 días de edad producto de la primera gesta con adecuado control prenatal. AHF: ver genealogía (fig.1). Cuadro clínico: a las 35 SDG ingresa a Hospital Materno Celaya por ruptura prematura de membranas, se obtiene por cesárea con reporte de polihidramnios, sin esfuerzo respiratorio, no recupera esfuerzo con maniobras básicas por lo que se realiza intubación endotraqueal. Peso 1.9 kg. Talla 45 cm. PC 35 cm. Capurro 36.3 SDG. A la EF con hipotonía generalizada y arreflexia de las cuatro extremidades. Rx Tórax con aparente parálisis diafragmática y CPK elevada (378 mg/dL). A las 3 semanas de vida la paciente muere por falla respiratoria.

Figura 1. Genealogía



**Metodología.** Se realizó PCR punto final y TP-PCR (triplet-primed-PCR) para cuantificación del número de repetidos en la región no traducida 3' UTR del gen *DMPK* por duplicado y fue analizado por electroforesis capilar, acompañado de un control positivo y uno negativo.

### Resultados.

	No. de repetidos CTG del gen <i>DMPK</i>	Síntomas
Probando	Un alelo > 100	Hipotonía grave
Madre	Un alelo > 100	Debilidad muscular distal, miotonía y miopía
Abuela materna	Un alelo > 100	Miotonía y diabetes mellitus tipo 2
Padre	5 / 13	Ninguno relacionado
Tía materna	11 / 20	
Tío materno	11 / 13	
Prima materna	11 / 11	
Tatarabuela materna	5 / 11	

**Discusión.** El fenotipo más frecuente de la DM1 es el clásico, mientras que el fenotipo congénito es el más raro, a pesar de esto en nuestro caso familiar el diagnóstico de DM1 primero se realizó en el neonato con la variante congénita y esto permitió realizar oportunamente el diagnóstico familiar en la madre y en la abuela, quienes desconocían su diagnóstico. Al realizarles estudios de seguimiento se identificaron manifestaciones clínicas y es así como al recibir tratamiento, el diagnóstico inicial de distrofia miotónica congénita impactará en la mejoría de la sobrevida y prevención de complicaciones de familiares.

**Conclusiones.** Ante un paciente con hipotonía grave congénita y elevación de CPK se debe sospechar DM1. Ante el diagnóstico de esta entidad se debe realizar estudio de familiares para mejorar su calidad de vida, sobrevida y enlentecer aparición de complicaciones. En esta familia se observa el fenómeno de anticipación, así como que la transmisión para DM1 congénita es por vía materna.

**Agradecimientos.** Instituto Nacional de Rehabilitación y Hospital Materno Celaya.

**Bibliografía.** 1. Bertini E., et al. 2011. *Semin Pediatr Neurol*. 18(4): 277-288. 2. Magaña J.J., et al. 2009. *Gac Med Mex*. Vol 4. 145 No.4. 3. Kamsteeg E.J., et al. 2012. *European Journal of Human Genetics*. 20(12):1203-1208. 4. Benhayon D, et al. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015;26(3): 305-10.

## MIOPATÍA NEMALÍNICA TIPO 10. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Karina Rodríguez Balbuena<sup>1</sup>, Edoardo Malfatti<sup>2</sup>, Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano<sup>3</sup>, Samuel Gómez Carmona<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad Pablo Guardado Chávez, Chiapas

<sup>2</sup>Servicio de neurología médica, hospital universitario Raymond Poincare, universidad de Versalles, Francia.

<sup>3</sup>Centro de rehabilitación e inclusión infantil teletón, Chiapas

<sup>1</sup>[karinabalbuena330@gmail.com](mailto:karinabalbuena330@gmail.com), <sup>3</sup>[neofio1000@hotmail.com](mailto:neofio1000@hotmail.com)

Palabras Clave: Miopatía, Nemalínica, LMOD3

**Introducción:** Las miopatías nemalínicas son enfermedades neuromusculares con amplia heterogeneidad genética, de locus (12 genes confirmados) y expresividad variable que van desde formas congénitas hasta de instauración clínica tardía con una incidencia de 1 en 50000 recién nacidos vivos. Histopatológicamente se caracterizan por inclusiones en forma de varilla en las fibras musculares tras tinción tricrómica de Gomori. La miopatía nemalínica tipo 10 ha sido recientemente descrita; ocasionada por mutaciones bialélicas en el gen *LMOD3* que codifica a una proteína con múltiples dominios de unión a actina y miosina localizada en los extremos de los filamentos delgados de la fibra muscular, por lo que se presume participa en la estabilización de esta. Los pacientes reportados comparten una facie miopática que permite la sospecha clínica ante el médico familiarizado con el padecimiento. El objetivo del trabajo es la difusión de la facie para incrementar su sospecha clínica.

**Caso Clínico.** Masculino de 4 años 10 meses de edad, gesta 1 de 1 de padres no consanguíneos, movimientos fetales percibidos desde el 4to mes de gestación. Nace a las 40.4 SDGXFUM, por cesárea, peso 3.2 kg, talla 52 cm, APGAR 6/7, ingresado los primeros 2 meses de vida por sx hipotónico neonatal, dificultad respiratoria que requirió intubación, traqueostomía y gastrostomía. DPM: Motor: sostén cefálico 7 meses, pinza gruesa 14 meses, sedestación 2 años, logra colocarse en 4 puntos, sin gateo. Lenguaje: Balbuceo: e meses, monosílabos 6 meses, bisílabos 12 meses. Actualmente forma frases cortas y obedece ordenes sencillas, sin embargo, continua con una marca dificultad para la articulación probablemente como parte de su padecimiento miopático. Control de esfínteres parcial. Exploración física: Peso: 16.5 kg (p15, -1.2 DS) Talla: 107 cm, (p50, +0.28 DS) PC: 47 cm (<p3, -2.6 DS), fascie miopática, cara larga, ptosis bilateral, mejillas prominentes, boca permanentemente abierta, leve retrognatia, pabellones desplegados, grandes, ligeramente dirigidos hacia el frente, paladar ojival, cuello regular con sonda de gastrostomía, tórax normolineo, cardiopulmonar: estertores roncales secundaria a mal manejo de secreciones, abdomen, sonda de gastrostomía, genitales masculinos, dorso íntegro, extremidades con manos

carneas, marcada hipotonía e hiperlaxitud, contracturas isquiotibiales bilaterales. Piel: Tersa y laxa.

**Material y Métodos.** EMG: patrón miopático, RMN Cerebral, isoelectroenfoco, cariotipo, tamiz metabólico ampliado normal. Extracción de DNA Genómico de leucocitos en muestra de sangre periférica del probando y ambos padres con subsecuente ensayo de secuenciación masiva de nueva generación (NGS) y análisis de exoma empleando el kit Illumina Exome Panel con una profundidad de 150X y cobertura superior al 98% en promedio.

**Resultados.** El análisis por NGS identifico 2 mutaciones no reportadas en bases de datos del proyecto de los 1000 genomas, y los ensayos in silico (CADD) predicen deletéreas, c.1192A>G p.R398G y c.723\_733del p.L241fs, ambas en el exón 3 del gen *LMOD3* en estado heterocigoto compuesto.

**Discusión.** A la fecha de la revisión, el paciente es el primer caso mexicano identificado y guarda un cuadro fenotípico similar (de predominio facial) con los individuos hasta ahora reportados. Al mismo tiempo, difiere con una buena evolución al compararle con el resto de los individuos descritos en la literatura (mayoritariamente con un mal pronóstico neonatal).

**Conclusiones.** Las enfermedades neuromusculares son un grupo crecimiento de padecimientos genéticos en los que actualmente empiezan a comprenderse su fisiopatología y consecuentemente han empezado a aparecer los primeros tratamientos ómicos para ellas. La mejor caracterización clínica y molecular ha permitido estos avances. La miopatía nemalínica tipo 10 continúa siendo un padecimiento con solo cerca de 20 casos reportados en la literatura, pero con la ventaja de tener un cuadro fenotípico característico que al médico entrenado le resultaría sencillo de sospechar.

**Agradecimientos.** Al paciente y sus familiares por colaborar con la difusión del caso y padecimiento. A todas las personas involucradas en el desarrollo de este trabajo.

**Bibliografía.** 1. Jungbluth, H. et al. 2018. *Nav Rev Neurol*, Mar;14(3):151-167. 2. Malfatti, E, Romero N. 2016. *Rev Neurol*, Oct;172(10):614-619. 3. Sewry, C. et al. 2019. *J Muscle Res Cell Motil. Jun*; 21(1): 1-16. 4. Michael, E. et al. 2019. *Neuromuscul Disord*, Feb;29(2):108-113. 5. Berkenstadt, M. et al. 2018. *J Ultrasound Med. Jul*;37(7):1827-1833.

## INTELIGENCIA NORMAL EN UN ADOLESCENTE CON SÍNDROME WIEDEMANN-STEINER

Baldomero-López Alejandra<sup>1</sup>, Peña-Padilla Christian<sup>1</sup>, Gerardo E. Fabián-Morales<sup>1</sup>, Bobadilla-Morales Lucina<sup>1,2</sup>, Corona-Rivera Alfredo<sup>1,2</sup>, Corona-Rivera Jorge Román<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>Servicio de Genética y Programa de Especialidad en Genética Médica, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" y Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", CUCS, Universidad de Guadalajara  
rocorona@cucs.udg.mx

*Palabras clave:* Hipertricosis cubital, retraso del crecimiento, trastorno de déficit de atención e hiperactividad

**Introducción.** El síndrome Wiedemann-Steiner (SWS, OMIM #605130) se caracteriza por discapacidad intelectual (DI), talla baja, hipertricosis cubital y apariencia facial distintiva. Se han descrito 127 casos (1) y es causado por una mutación heterocigota del gen *KMT2A* (OMIM \*159555) localizado en 11q23.3, identificada en 2012 por Jones et al. (2).

**Objetivo:** Presentar un paciente con SWS e inteligencia normal diagnosticado mediante secuenciación del exoma completo (WES) y realizar una revisión de la literatura.

**Reporte clínico.** El *propositus* nació vía cesárea a las 39 SDG con peso de 2300 g y talla de 44 cm, Apgar 9/9, con reporte de succión débil. A los 3 meses de edad presentó hipotonía por lo cual acudió a estimulación temprana; asimismo recibió terapia de lenguaje a los 2 años 6 meses. Fue intervenido en dos ocasiones: plastía de frenillo y adenoidectomía a los 6 años, así como orquidopexia izquierda a los 7 años. A los 7 años las radiografías de manos mostraron una edad ósea de 3 años. El tamiz metabólico, biometría hemática, química sanguínea y pruebas tiroideas fueron normales o negativos. El ultrasonido renal y ecocardiograma fueron normales. Cariotipo: 46,XY. A los 17 años con peso 45.5 kg (-2.3 DE), talla 148 cm (-3.3 DE), PC 53 cm (-1.6 DE); a la exploración física se encontró frente estrecha, blefaroptosis izquierda, telecanto, cejas pobladas, tricomegalia de pestañas, e hipertricosis cubital, lumbar y en miembros inferiores; además, pies varos y rectificación de arco plantar. La WES identificó la variante patogénica en heterocigosis c.11280dup (p.Asn3762Glufs\*9) en el gen *KMT2A*. Fue diagnosticado con trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH), en seguimiento por paidopsiquiatría, sin medicación. Se refiere con un carácter explosivo, conducta opositiva-desafiante, obsesión por la higiene, intolerancia a la frustración y habilidad musical. Actualmente acude a

la preparatoria con buen aprovechamiento y se ha distinguido por su buena ortografía.

**Discusión.** Las características clínicas en nuestro paciente son compatibles con las reportadas en el 70% de los pacientes con SWS: pestañas largas, DI, cabello grueso, retraso de lenguaje, hipertelorismo, hipertricosis en espalda y edad ósea retrasada (3). Las dismorfias y DI parecen ser las características presentes en todos los pacientes, sin embargo esta última tiene una severidad variable; se ha reportado que el 60% de los pacientes tiene DI leve, el 25% moderada y el 15% severa (4). Aunque nuestro paciente tiene TDAH y rasgos autistas de alto funcionamiento, su inteligencia es normal, contrario a lo reportado en la literatura, lo que ilustra la variabilidad clínica en esta entidad. La variante encontrada en el gen *KMT2A* causa un cambio en el marco de lectura que introduce un codón de parada 8 posiciones adelante, por lo que fue clasificada como *nonsense*, clase 2, por no encontrarse previamente reportada en bases de datos como gnomAD, ESP, 1000G y CentoMD. *KMT2A* codifica una metiltransferasa de histonas que tiene un papel importante en el desarrollo temprano y también, en la hematopoyesis (3).

**Conclusiones.** Futuros reportes contestaran si existe una correlación entre la nueva variante patogénica y el fenotipo cognitivo encontrado en nuestro paciente.

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

### Bibliografía

- Chan, A., Cytrynbaum, C., Hoang, N., Ambrozewicz, P., Weksberg, R., Drmic, I., et al. (2019). *NPJ Genom Med*, 4:9.
- Jones, W., Dafou, D., McEntagart, M., Woollard, W., Elmslie, F., Holder-Espinasse, H., et al. (2012). *Am J Hum Genet*, 91:358-364.
- Li, N., Wang, Y., Yang, Y., Wang, P., Huang, H., Xiong, S., et al. (2018). *Orphanet J Rare Dis*, 13:178.
- Baer, S., Afenjar, A., Smol, T., Piton, A., Gérard, B., Alembik, Y., et al. (2017). *Clin Genet*, 94:141-152.

## PRESENTACIÓN ATÍPICA POR MUTACIONES EN LOS GENES *DHTKD1* Y *NTRK2* EN ENFERMEDAD DE CHARCOT-MARIE-TOOTH TIPO 2Q

Dulce María Castro-Coyotl<sup>1</sup>, Israel Enrique Crisanto López<sup>2</sup>, Rosa María Hernández Camacho<sup>3</sup>, María Patricia Saldaña Guerrero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón Puebla. dcastro127@hotmail.com

<sup>2</sup>Departamento de Genética, Facultad de Medicina, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

<sup>3</sup>Departamento de Genética del Instituto Mexicano del Seguro Social

*Palabras clave: Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, obesidad, DHTKD1, NTRK2*

**INTRODUCCIÓN** El Síndrome de Charcot-Marie-Tooth 2Q (CMT2Q) [OMIM# 615025] es una enfermedad autosómica dominante poco frecuente cuya alteración genética se ha descrito en 10p14 *DHTKD1*. (1,2) Se caracteriza por inicio en adolescencia o en edad adulta, la cual es lentamente progresiva, presenta debilidad muscular y atrofia distal simétrica, afecta predominantemente las extremidades inferiores. Los reflejos tendinosos profundos se encuentran reducidos o ausentes. (1) La prevalencia a nivel mundial se estima <1 / 1 000 000 habitantes. En la literatura solo se tiene registro de una familia con afectación en 8 integrantes. (3)

**Objetivo** Presentar el caso de un paciente con mutación en dos genes, *DHTKD1* (CMT2Q) y *NTRK2* (Obesidad, hiperfagia y retraso en el desarrollo) con variantes no reportadas previamente, que predisponen un cuadro clínico atípico de síndrome de CMT2Q.

### MATERIAL Y MÉTODO

**Reporte de caso.** Se trata de paciente masculino de 10 años de edad, sin antecedentes heredofamiliares o personales patológicos de importancia para el padecimiento. Inició en 2018 con pérdida de peso a razón 20 kg en 4 meses, fatiga, caídas frecuentes, epistaxis de dos ocasiones al día y edema de miembros pélvicos. Posteriormente se agregó dolor en extremidades superiores e inferiores, dolor abdominal y diarrea que se presentan en promedio 2 veces por semana, así como alteraciones del sueño. A la exploración física se encontró peso de 65 kg, talla 1.68 m, normocéfalo, con nervios craneales normales, fuerza proximal y medial 5/5 en 4 extremidades de acuerdo a la escala de fuerza muscular de Daniels, 4/5 en región distal de 4 extremidades, sensibilidad conservada (propio y exteroceptiva), Rems +, edema de miembros pélvicos, manos ligeramente en garra, marcha al momento sin alteraciones. Desarrollo psicomotor normal. Estudios realizados: química sanguínea, aldolasa, TGO, TGP, DHL y factor reumatoide en rangos normales. CPK 197 U/L, CPK MB 25 U/L, Lactato 2.7 mmol/L. Tele de tórax, IRM de cráneo, USG hígado y vías biliares y EKG sin alteraciones. Electromiografía y velocidad de conducción nerviosa concluyen polineuropatía motora del tipo de la degeneración axonal. Patrón mixto neuropático y miopático al estudio de miografía.

**RESULTADOS** El Informe genético molecular de exoma dirigido reporta dos variantes de significado clínico incierto

en estado heterocigoto ubicadas en el gen *DHTKD1* [OMIM: \*614984] y una en *NTRK2* [OMIM: \*600456]. Estas variantes fueron identificadas con base en la secuencia genómica de referencia GRCh38 y con programas de predicción *in silico* empleando diversas bases de datos para clasificarlas en función de su posible potencial patogénico. Se identificó una transversión heterocigota de un residuo de timina por una guanina en la posición 2,090 y de un residuo de citosina por adenina en la posición 64 de la región codificante del gen *DHTKD1*. Se identificó una transversión heterocigota de un residuo de citosina por una guanina en la posición 2,378 de la región codificante del gen *NTRK2*.

**CONCLUSIONES.** Las variantes genéticas reportadas, no cuentan con una designación clínica, han sido clasificadas como de significado clínico incierto, sin embargo, se predicen deletéreas *in silico*, ya que se localizan en un dominio funcional de la proteína codificada. Este es el segundo reporte de mutaciones en *DHTKD1*, con fenotipo clínico de CMT2Q, inicialmente la impresión diagnóstica fue de probable miopatía mitocondrial, lo cual se justifica por la implicación de este gen en la función mitocondrial normal y la producción de energía. La presentación atípica por obesidad del paciente, posteriormente se explica por la mutación en el gen *NTRK2* relacionado con obesidad de tipo monogénico. Se sugiere analizar el gen *DHTKD1* en los pacientes con sospecha de enfermedad mitocondrial, además de los ya relacionados con estas patologías.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.Orphanet. (2019). Orphanet. [online] Available at: [https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease\\_Genes.php?lng=ES&data\\_id=21730&MISSING%20CONTENT=DHTKD1&search=Disease\\_Genes\\_Simple&title=DHTKD1](https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease_Genes.php?lng=ES&data_id=21730&MISSING%20CONTENT=DHTKD1&search=Disease_Genes_Simple&title=DHTKD1).
- 2.Xu, W. et al. 2018. Molec. Cell. Biol. 38: e00085-18, 2018.
- 3.Xu, W. et al. 2012. Am. J. Hum. Genet. 91: 1088-1094.



## SÍNDROME DE WIEDEMANN STEINER: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Isabel Alicia Loya-Aguilar<sup>1</sup>, María del Carmen Chima-Galán<sup>1,2</sup>, Yuritz Santillán-Hernández<sup>1</sup>, Liliana

García-Ortiz<sup>2</sup> 1. Servicio de Genética Médica, 2. División de Medicina Genómica

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

isaloya.md@gmail.com; carmenchimag@yahoo.com.mx; garortiz@yahoo.com

*Palabras clave:* Talla baja, hipertricosis, dismorfias faciales.

**Introducción.** El síndrome de Wiedemann-Steiner (WSS) tiene una prevalencia menor de 1/ 1 000 000, con una serie de 33 casos reportados (1). Tiene una forma de herencia autosómica dominante y se caracteriza por retraso en crecimiento post-natal, facies característica (cejas arqueadas y pobladas, hipertelorismo, ojos con fisuras palpebrales orientadas hacia abajo, estrechas en sentido vertical, puente y punta nasal anchos y filtrum largo), clinodactilia bilateral del 5to dedo, hipertricosis cubital y dorsal, déficit intelectual y alteraciones conductuales (2). El gen responsable es *KMT2A*, el cuál codifica una histona metil-transferasa específica para lisina que cataliza la metilación de H3K4, regulando la transcripción mediada por cromatina para activar a los genes *HOX* y *WNT*, ambos asociados a proliferación neuronal y otros procesos del desarrollo embrionario (3). Se han descrito más de 25 variantes patogénicas del gen *KMT2A* en estado heterocigoto que producen una proteína truncada (2).

El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas de una lactante femenina con WSS.

**Material.** Caso clínico pediátrico.

**Métodos.** Historia clínica genética, estudios de laboratorio y gabinete.

**Resultados.** Paciente femenino de 1 años con 6 meses, producto de la G1, cursó con oligohidramnios en el quinto mes, nace por cesárea de 36.5 semanas, peso 1980 g, talla 42 cm, Apgar 7/9. Desarrollo psicomotor: fijación de mirada: 2 meses, sonrisa social: 1 mes, sostén cefálico: 5 meses, sedestación: 8 meses. Pronunciación de bisílabos: 1 año 2 meses. EF: Peso: 7.5 Kg (pC: <3), talla: 65 cm (pC: <3), pabellones auriculares de baja implantación, cejas arqueadas y pobladas,

hipertelorismo, ojos con fisuras palpebrales orientadas hacia abajo, estrechas en sentido vertical, puente nasal amplio, filtrum largo, boca pequeña, comisuras labiales orientadas hacia abajo. Hipertricosis cubital y dorsal, manos en empuñadura con desviación latero-externo y clinodactilia bilateral de 5to dedo.

Cariotipo bandas GTG con una resolución de 400-500 bandas: 46, XX [20].

Radiografía de pelvis AP: displasia de cadera derecha.

**Discusión.** WSS es una entidad con una minoría de casos reportados en la literatura. Anteriormente se consideraba dentro de los síndromes de hipertricosis o incluso una forma atípica de Síndrome de Kabuki. Fue hasta el año 2012 que las características fenotípicas descritas en estos pacientes, se asociaron con mutaciones puntuales en el gen *KMT2A* (4).

El probando presenta el fenotipo característico descrito por otros autores agregándose también desviación latero-externa de ambas manos presente en <10% de los casos (3).

El WSS está considerado dentro de los dx diferenciales de Síndrome de Kabuki y síndromes con hipertricosis.

**Conclusiones.** La presentación de este caso clínico contribuye a la estadística mundial de WSS, ampliando su descripción; lo que permitirá en el futuro establecer criterios clínicos para el diagnóstico.

### Bibliografía

1. Baer S, Afenjar A, Smol T, Piton A, Gérard B, et al. *Clin Genet* 2018; 94:141–152.
2. Lebrun N, Giurgea I, Goldenberg A, Dieux A, Afenjar A, et al. *Eur J Hum Gen* 2018; 26:107–117.
3. Sobreira N, Brucato M, Zhang L, Ladd-Acosta C, Ongaco C, et al. *Eur J Hum Genet* 2017:1335–1344.
4. Jones WD, Dafou D, McEntagart M, Woollard WJ, Elmslie FV, et al. *Am J Hum Genet*. 2012;91:358–364.

## EVIDENCIA CLÍNICA Y MOLECULAR DE FORMA DIGÉNICA MFN2/GDAP1 DE CHARCOT-MARIE-TOOTH

Renée Barreda Fierro<sup>1</sup>, Victoria del Castillo Ruíz<sup>1</sup>, Patricia Herrera Mora<sup>2</sup>, Camilo E. Villarroel Cortés<sup>1</sup>. 1. Departamento de Genética Humana, 2. Servicio de Neurología. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

[camiloevc@yahoo.com](mailto:camiloevc@yahoo.com), [reneebarreda@gmail.com](mailto:reneebarreda@gmail.com)

*Palabras clave:* charcot-marie-tooth, herencia digénica, MFN2, GDAP1

**Introducción.** La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es un grupo heterogéneo de alteraciones genéticas que condicionan neuropatía crónica progresiva sensitivo motora y afectan a 1 en 2,500 RNV (1). Se han descrito más de 50 genes causales y todas las formas de herencia tradicional. Recientemente, se han reportado variantes patogénicas (VP) coincidentes en los genes *MFN2* y *GDAP1* en casos de CMT, lo que plantea la posibilidad de herencia digénica (HD), definida como la presencia de 2 mutaciones no alélicas en genes separados que se co-heredan y son necesarias y suficientes para expresar la enfermedad (2).

**Reporte de caso.** Masculino de 10 años, gesta 7, padres no consanguíneos, único afectado. Embarazo normo-evolutivo, adecuados movimientos fetales. Cesárea pretérmino por circular de cordón, peso 2,800gr, talla 45cm, Apgar 9. Presenta retraso de predominio motor (marcha 18 meses) con desarrollo cognitivo normal. Inicia padecimiento a los 6 años con marcha en puntas y debilidad progresiva. A los 8 años pierde marcha. EF: Debilidad asimétrica de extremidades, con mayor afección de miembros inferiores. Superiores con fuerza proximal 4/5 y distal 3/5, inferiores con fuerza proximal 4/5 y distal 0/5, atrofia muscular de predominio distal, pie cavo bilateral (Imagen 1). ROTs conservados, sólo ausencia de reflejo aquileo, sin bipedestación. Velocidades de conducción nerviosa (VCN): Polineuropatía axonal sensorial y motora. Electromiografía: Patrón neuropático.

**Material y métodos.** Secuenciación de nueva generación de 43 genes causales de CMT con tecnología Illumina. Las lecturas se alinearon a secuencia de referencia (GRCh37).

**Resultados.** Se identificaron 2 VP en caso índice (Tabla 1). Se extendió estudio molecular a ambos padres, hermano y medio hermano materno (Figura 1). Se realizaron VCN a portadores de la VP en *MFN2*, con resultado normal.

Tabla 1.

Gen	Variante	Clasificación Variante	Previamente reportada	Herencia Conocida
<i>MFN2</i>	c.2221T>G (p.Leu741Val)	Patogénica	Si	AD
<i>GDAP1</i>	c.487C>T (p.Gln163*)	Patogénica	Si	AR

**Discusión.** Se sospechó una herencia AR o AD *de novo*, sin embargo con el estudio molecular y posterior a una revisión en literatura se consideró una probable HD. Las mutaciones en *MFN2* se asocian a CMT dominante axonal (CMT2A), c.2221T>G se encuentra una vez reportada en ClinVar, pero no se describe cuadro clínico o su coexistencia con otras VP.

*GDAP1* se ha asociado con CMT recesivo desmielinizante (CMT4A), CMT recesivo axonal (AR-CMT2) y CMT dominante axonal (CMT2K) (3), aunque todos los reportes de c.487C>T describen herencia AR (4). Existen 5 reportes de la coexistencia de VP en *MFN2* y *GDAP1*, y sólo en uno se reporta c.487C>T, aunque en estado homocigoto. En este reporte los heterocigotos fueron asintomáticos. Otros dos reportes describen pacientes con una VP *de novo* en alguno de los dos genes, y los otros 2 reportes restantes presentan casos de VP en *GDAP1* de tipo dominante y en *MFN2* aparentemente benigna. Aunque en todos estos casos los individuos *MFN2/GDAP1* presentaron un cuadro clínico más grave, no se sustentó la necesidad de dicha coexistencia para la patología, llevando a la hipótesis de un efecto acumulativo o modificador del cuadro clínico. El caso de nuestro paciente confirma la posibilidad de una HD por la presencia de 2 VP en distintos genes que coheredaron en el único afectado y sin síntomas en los heterocigotos. Las VCN normales en la madre y medio hermano heterocigotos c.2221T>G no sustentan su dominancia, haciendo necesario la revisión detallada del reporte previo; el estado asintomático de padre y hermano heterocigotos c.487C>T es congruente para el estado recesivo ya conocido. Los productos de *MFN2* y *GDAP1* intervienen en la dinámica mitocondrial, el primero en la fusión y el segundo en la regulación de la fragmentación, dato que apoya aún más los resultados obtenidos.

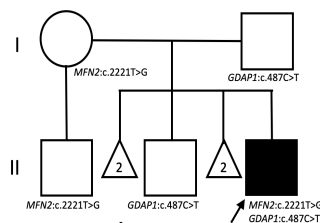


Figura 1. Árbol genealógico



Imagen 1.

**Conclusión.** Planteamos la posibilidad del primer caso de HD *MFN2/GDAP1* verdadera en CMT. Enfatizamos la necesidad de una investigación genética extensa en pacientes con CMT, para lograr un diagnóstico preciso y un adecuado asesoramiento.

#### Bibliografía.

- Szigeti K, Lupski JR. Charcot-Marie-Tooth disease. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jun; 17(6): 703-710.
- Deltas C. Digenic inheritance and genetic modifiers. *Clin Genet.* 2018 Mar;93(3):429-438.
- Cassereau J, et al. Simultaneous *MFN2* and *GDAP1* mutations cause major mitochondrial defects in a patient with CMT. *Neurology.* 2011 Apr 26;76(17):1524-6.
- Sivera R, et al. Distribution and genotype-phenotype correlation of *GDAP1* mutations in Spain. *Sci Rep.* 2017 Jul 27;7(1):6677.

## MICROFTALMIA SINDRÓMICA TIPO 2 EN PACIENTE MASCULINO POR VARIANTE NO REPORTADA EN EL GEN *BCOR*

Jaime Asael López Valdez, María Sammanta Elizabeth García Muñoz, Denneb Rodríguez Hernández, Daniel Alberto Enríquez Esparza.

Centenario Hospital Miguel Hidalgo, CHMH

[jasalo@hotmail.com](mailto:jasalo@hotmail.com)

*Palabras clave: síndrome oculofaciocardiodental, microftalmia síndrómica tipo II, BCOR, OFCD*

### Introducción.

La microftalmia síndrómica tipo 2 o Síndrome oculo-facio-cardio-dental (OFCD) debido a mutaciones en el gen *BCOR* (Xp11.4), un regulador epigenético involucrado en la diferenciación celular y el desarrollo de la estructura corporal. El OFCD presenta un patrón hereditario dominante ligado al X, por lo que generalmente se presenta en mujeres. Clínicamente se caracteriza por microftalmia, alteraciones cardíacas, radiculomegalia dental, sindactilia, sinostosis radiocubital y discapacidad intelectual. Actualmente existen 95 casos reportados en la literatura con esta entidad<sup>1</sup>.

**Objetivo.** Se describe el caso de un paciente masculino con una variante hemicigota no reportada en el gen *BCOR*.

### Material y métodos.

Se realizó estudio clínico, paraclínico y de exoma empleando el kit TruSeq Rapid Exome de Illumina en un paciente masculino con microftalmia síndrómica.

### Resultados.

Masculino de 1 año de edad, hijo de padres jóvenes, sanos, sin consanguinidad ni endogamia. Producto de la G3, obtenido por parto con peso 2850 gr y talla 50 cm, Apgar 6/8 y hospitalizado al nacer por ictericia, sepsis y laringomalacia. Presenta microcefalia ( $p < 3$ ), microftalmia en ojo izquierdo, coloboma de iris, retina y nervio óptico bilateral, ptosis, epicanto, puente nasal ancho, pabellones bajos con hélix plegado (fig.1), escroto en chal, clinodactilia 5° dedo en manos, peso p75-90 y talla p20. Además se detectó retraso en su desarrollo psicomotor, hipoplasia de cuerpo calloso, colpocefalia, asimetría ventricular cerebral y ecocardiograma sin alteraciones. Cariotipo 46,XY,16qh+. Estudio de exoma detectó una variante en estado hemicigota probablemente patogénica c.4930C>T, p.Arg1644Cys en el gen *BCOR* ya que se

encuentra en un dominio funcional de la proteína y las predicciones *in silico* la clasifican como deletérea.



**Fig. 1.** Fotos clínicas en la que se aprecia epicanto y pabellones auriculares con hélix plegado.

### Discusión.

Clínicamente el paciente presenta espectro MAC (microftalmia-anoftalmia-coloboma) y el exoma permitió integrar síndrome OFCD. El OFCD en mujeres se caracteriza por catarata, glaucoma, cardiopatía, alteraciones esqueléticas y faciales, pero también se han descrito casos asintomáticos con mosaico gonadal. Aunque existen sólo 10 casos reportados en hombres, el fenotipo es más severo con un patrón recesivo ligado al X e incluye microftalmia, alteraciones cerebrales y retraso en el desarrollo como en nuestro paciente. El OFCD representa solo el 1% de las microftalmias síndrómicas<sup>1</sup>.

### Conclusión.

Se describe una nueva variante patogénica en el gen *BCOR* en un paciente masculino con espectro MAC. El 11° paciente masculino descrito con esta entidad. El estudio de exoma permite determinar un diagnóstico específico y otorgar un asesoramiento genético adecuado.

### Bibliografía.

1. Ragge, et al. Expanding the phenotype of the X-linked *BCOR* microphthalmia syndromes. *Human Gen.* 2019 ; 138(8-9):1051-106

## OFTALMOPLEJÍA EXTERNA PROGRESIVA AUTOSÓMICA DOMINANTE 6: PRESENTACIÓN DE UN CASO

Román Morales Martínez<sup>1</sup>, Yuritzi Santillán Hernández<sup>1</sup>, Liliana García Ortiz<sup>2</sup>, <sup>1</sup>Servicio de Genética Médica, <sup>2</sup>División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

tierramagica16@hotmail.com, garortiz@yahoo.com

Palabras clave: oftalmoplejía externa progresiva.

**Introducción.** La oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante 6 (PEOA6). Es una enfermedad mitocondrial caracterizada por oftalmoplejía externa, debilidad muscular, principalmente de extremidades inferiores, intolerancia al ejercicio y hallazgos de deleciones de ADN mitocondrial (ADNmt) en la biopsia muscular. La edad de aparición de los síntomas puede ser en la infancia o edad adulta y muestra una progresión lenta (1). Su etiología es debida a mutaciones heterocigotas en el gen *DNA2* (2), el cual codifica a una proteína miembro de la familia de helicasa *DNA2/NAM7*, que interviene en el mantenimiento de la estabilidad del ADN mitocondrial y nuclear. Esta proteína se localiza tanto en el núcleo como en mitocondrias (3). Las mutaciones de este gen también se asocian con síndrome de Seckel 8, en un patrón recesivo (4).

El objetivo de este trabajo es presentar el caso clínico de un paciente con PEOA6 portador de una variante no reportada en el gen *DNA2*.

**Material.** Caso clínico pediátrico.

**Métodos.** Historia clínica genética y análisis de DNA por secuenciación de nueva generación (NGS).

**Resultados.** Se valora paciente masculino de 11 años, enviado al servicio de Genética por antecedentes de hipotonía y debilidad muscular generalizada, intolerancia al ejercicio con sospecha de miopatía mitocondrial. Antecedente de madre de 43 años y hermano de 13 años afectados con el mismo padecimiento. A la exploración física el paciente presenta debilidad muscular generalizada, endotropía adquirida de ojo izquierdo, disminución de la fuerza proximal y distal en extremidades superiores e inferiores con valoración 4/5 en escala de Daniels, reflejos osteotendinosos abolidos en miembros inferiores. Laboratorios: Nivel de CPK superior a límites de rango de referencia. Estudio de neuroconducción reporta neuropatía sensitiva axonal bilateral de nervio sural. Electromiografía: neuropatía motora-sensitiva axonal de nervio peroneo y sural bilateral, miografía sin datos de patrón miopático.

NGS: Se analizaron 244 genes asociados a enfermedades mitocondriales, identificando en el exón 15 del gen *DNA2*, la variante genética c.2346delT, en estado heterocigoto (Cuadro 1). Esta variante se considera patogénica de acuerdo a los criterios del American College of Medical Genetics, aunque no se ha descrito previamente en la

literatura. El estudio también se realizó a la madre y se reporta el mismo resultado, el hermano esta en seguimiento por miopatía, aún no se efectúa el estudio genético.

Cuadro 1. Relación genotipo –fenotipo en el paciente estudiado			
GEN/locus	VARIANTE DEL GEN	FENOTIPO	HERENCIA
<i>DNA2</i> 10q21.3	NM_001080449.1 c.2346delT p.Phe782Leufs*3 (Heterocigoto)	Oftalmoplejía externa progresiva autosómica dominante 6	AD

**Discusión.** La variante obtenida en este paciente no se encuentra reportada en bases de datos ClinVar. Sin embargo en otros casos publicados con PEOA6, se identificaron 3 mutaciones heterocigotas diferentes en el gen *DNA2* (c.851G>C y c.937A>G, exón 5; c.2167G>C, exon 12); que producían proteínas mutantes con actividad de nucleasa, helicasa y ATPasa deterioradas en ensayos de expresión funcional in vitro (1,2). Los pacientes presentaron debilidad muscular de predominio en extremidades inferiores, mialgia, oftalmoplejía externa, ptosis e intolerancia al ejercicio. El inicio de los síntomas ocurrió tanto en la infancia como en la edad adulta y fue de carácter progresivo. En nuestro paciente se destaca el inicio temprano de la sintomatología, por lo que sospechamos que un mecanismo de haploinsuficiencia de la proteína *DNA2* causó la inestabilidad del genoma mitocondrial.

**Conclusiones.** Se reporta un caso de PEOA6, portador de una variante heterocigota no descrita con anterioridad. Existe escasa información en la literatura mundial acerca de la relación fenotipo-genotipo, lo cual dificulta el asesoramiento genético en cuanto a la evolución y pronóstico de la enfermedad.

#### Bibliografía.

1. Ronchi D, Di Fonzo A, Lin W, Bordoni A, Liu C, et al. 2013. *Am J Hum Genet.* 92: 293–300.
2. Cassandra L. Kniffin [Internet]. Copyright © 1966-2019 Universidad Johns Hopkins. [cited 2018 Septiembre 3]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/615156>.
3. Duxin JP, Dao B, Martinsson P, Rajala N, Guittat L, et al. 2009. *Mol. Cell. Biol.* 29: 4274–4282.
4. Shaheen R, Faqeh E, Ansari S, Abdel-Salam G, Al-Hassnan ZN, et al. 2009. *Genome Res.* 24: 291–299.

## SINDROME ÓCULO-CEREBRO-CUTÁNEO. REPORTE DE CASO CLÍNICO

Dulce María Zayago Ángeles, María del Carmen Chima Galán, Yuritzi Santillán Hernández  
 Servicio de Genética Médica, Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE drazayagomaria@gmail.com,  
 carmenchimamag@yahoo.com.mx

*Palabras clave: aplasia/hipoplasia de piel, microftalmia/quistes orbitarios, malformaciones cerebrales*

**Introducción.** El síndrome Óculo-Cerebro-Cutáneo (OCCS) es una entidad de prevalencia desconocida con cerca de 40 casos reportados, se ha postulado que podría deberse a un mosaicismo postcigótico en un gen ligado al cromosoma X. El OCCS se caracteriza por una triada que consiste en quistes orbitarios o microftalmia ocular asociada con colobomas palpebrales, anomalías dérmicas focales que incluyen apendices cutáneos periauriculares y malformaciones cerebrales; en los pacientes afectados también se puede presentar déficit intelectual, convulsiones, hemiplejía, defectos esqueléticos, criptorquidia, anomalías en las uñas de los dedos, sindactilia cutánea, aplasia/hipoplasia de las falanges distales de los dedos del pie. El diagnóstico se debe de sospechar con base en la tríada clínica característica y corroborándose con el hallazgo de malformaciones prosencefálicas y meso-rombencefálicas, por medio de la Resonancia Magnética. El tratamiento de OCCS implica un manejo multidisciplinario. La mayoría de los pacientes que sobreviven presentan deficiencias psicomotoras significativas

El propósito de este trabajo es presentar el reporte clínico de una paciente con OCCS.

**Material.** Paciente femenino con OCCS.

**Métodos.** Se realizó historia clínica genética, Tomografía Axial Computarizada y Resonancia Magnética de Cráneo.

**Resultados:** Femenino de 2 años 5 meses de edad, producto de la cuarta gesta, de padres no consanguíneos. Cuenta con antecedente de hermano con quiste palpebral. Embarazo normoevolutivo, al nacimiento peso 3020 gramos, talla 49 centímetros, Apgar 8/9. Desarrollo psicomotor sin alteraciones.

Exploración Física. Peso: 12 kilogramos (Percentil 25), Talla: 90 centímetros (Percentil 50); Perímetro cefálico: 47 centímetros (Percentil 25). Cráneo plagiocéfalo, abombamiento frontal, pabellones auriculares de implantación limitrofe con concha profunda, antrigo bifido bilateral, muescas y pits en lobulo derecho, asimetría facial, cejas arqueadas, ojos asimétricos con acortamiento de la fisura derecha y pupila arreflectiva por protesis ocular secundaria a microftalmia. Manos con dedos cónicos, pie derecho con sindactilia cutánea entre segundo y tercer orjejo. Genitales fenotípicamente femeninos. Piel con diversas lesiones aplásicas localizadas en región temporo-parietal derecha, en región lateral derecha de cuello, en tórax y región lumbar y en ambos

antebrazos. Presenta múltiples pits en región palmar y plantar derechas; y cercanos al orificio anal.

Resonancia Magnética de Cráneo. Disminución de volumen cerebral de tipo cortical, hallazgos compatibles con microftalmia derecha asociados a disminución en el calibre del nervio óptico y quistes intraorbitarios adyacentes al globo ocular. Disminución del grosor del cuerpo caloso, ventriculomegalia secundaria a quiste ubicado en la cisterna cuadrígema superior al cerebelo. Tomografía de Cráneo. Aumento de la amplitud de la cisternas ambiens, hallazgo en relación a colesteatoma derecho.

**Discusión.** El diagnóstico de OCCS se basa en las características más típicas de los tres sistemas afectados, con una ponderación principal a la presencia de tectum gigante y ausencia de vermis cerebeloso (GTAV), característica considerada como patognomónica de OCCS. El caso que presentamos no presenta GTAV sin embargo cumple con los criterios diagnósticos propuestos por Moog y Dobyns en el 2018. A la fecha se han reportado cerca de 18 casos en hombres y 7 en mujeres, con una expresión variable de las manifestaciones clínicas y hallazgos en la Resonancia Magnética. Por la distribución asimétrica y desigual de las características, falta de recurrencia en las familias, preponderancia masculina e inactivación sesgada del cromosoma X en las mujeres, se suponemos que el OCCS es el resultado de variantes en mosaico en un gen ligado a X.

**Conclusiones.** Presentamos el caso de una paciente femenina con OCCS incompleto, de presentación variable y afectación principalmente del hemicuerpo derecho. Dar a conocer el caso clínico aporta información del espectro fenotípico de OCCS.

### Bibliografía

1. Badejo OA, Fasina O, Balogun JA, Ogunbiyi JO, Shokunbi MT. 2018. Ther Adv Ophthalmol. 10(2515841418817486); 414-422.
2. Moog U, Dobyns WB. 2018. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 178(4); 414-422.
3. Ortiz-Basso T, Vigo R, Iacouzzi S, Prémoli J. 2014. Indian J Ophthalmol. 62(6). 741-743.
4. Arora V, Kim UR, Khazei HM. 2009. Indian J Ophthalmol. 57; 387-389.
5. Moog U, Jones MC, Bird LM, Dobyns WB. 2005. J Med Genet. 42; 913-921.

## DISTROFIA CORNEAL GRANULAR TIPO 2. CORRELACIÓN GENOTIPO – FENOTIPO

Mariana Reyes-Rosales<sup>1</sup>, Gloria Cortés-Sánchez<sup>2</sup>, Oliver de la Torre-García<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Genética, <sup>2</sup>Servicio de Oftalmología, Centro Médico Naval- DIGACAD, SEMAR

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

Palabras clave: distrofia corneal, TGFBI, exoma clínico, GCD2

**Introducción:** Las distrofias corneales (DC) son un grupo heterogéneo y hereditario de enfermedades que usualmente presentan cambios bilaterales (AO), simétricos, lentamente progresivos y no relacionados con factores sistémicos o ambientales. (1) La expresión del factor de crecimiento transformante beta inducido (TGFBI) juega un papel importante en el mantenimiento de la integridad y cicatrización corneal, variantes en este ocasiona acumulación de la proteína TGFBI y se asocia a diferentes tipos de DC, que se presentan con un patrón de herencia autosómica dominante.(2)(3) La distrofia corneal granular tipo 2 (GCD2) se manifiesta en la segunda década de la vida, con progresión lenta; los cambios corneales observados pueden ser acúmulos blanquecinos sutiles en el estroma con forma de espina o rueda, así como depósitos medio estromales con patrón en estrella, copo de nieve o en araña, que pueden evolucionar a placas blanquecinas discoides o en anillo. Hay variabilidad fenotípica ya que hay pacientes que solo presentan un discreto puntillero hasta depósitos en todo el estroma. Estos cambios corneales ocasionan disminución de la agudeza visual (AV), erosiones endoteliales dolorosas, con un curso lentamente progresivo. (1) (4)

**Objetivo:** Describir un caso de GCD2 con diagnóstico confirmado por panel de exoma dirigido.

**Material y Métodos:** Se realizó árbol genealógico, así como evaluación oftalmológica del caso índice que incluyó revisión en lámpara de hendidura con lo que se estableció el diagnóstico clínico de DC Granular probable tipo 2. Se realizó panel de exoma dirigido a DC empleando el kit IDT xGen Exome Research Panel, la cobertura de la región secuenciada fue de 99.81%, con una profundidad superior a 20X. Se realizó análisis bioinformático con interés en 18 genes asociados a DC.

**Caso clínico:** El caso índice es un masculino de 60 años que acude por visión borrosa, fotofobia, fopsias ocasionales, niega sensación de cuerpo extraño, lagrimeo y dolor. A la exploración AV OD 20/80 OI 20/80, PIO 14 mmHg, reflejo corneal presente AO, FO AO sin alteraciones. Biomicroscopia: AO con cicatriz de Facoemulsificación (FACO), presencia de depósitos intraestromales granulares centrales confluentes estroma anterior que abarcan 8 mm centrales. AHF: Madre finada con alteración corneal no especificada, hermana de 63 con diagnóstico de distrofia corneal, hija de 31 años con visión borrosa. APP: FACO + LIO 2018.

**Resultados:** En el análisis de exoma clínico se identificó una variante patogénica en estado heterocigoto en el gen TGFBI

descrita en la Tabla 1, la cual ya ha sido previamente reportada en pacientes con GCD2.

Tabla 1. Variante detectada en el gen TGFBI

RefSeq	Proteína	Genotipo	Clasificación
NM_00035 8.2	NP_000349 .1		
c.371G>A	p.Arg124His	Heterocigoto	Variante patogénica

**Discusión:** Las variantes patogénicas en el gen TGFBI se asocian a diversos fenotipos de DC (5), sin embargo, la variante identificada en nuestro caso índice es una transición heterocigota de en la posición 371 (p.Arg124), un punto común de mutaciones en este gen (3). Se ha identificado que existe una importante correlación genotipo – fenotipo, como se puede corroborar en nuestro paciente donde los datos clínicos y la mutación reportada se asocian a una GCD2. Realizar el estudio molecular es de utilidad para corroborar la variante y establecer el estado de los alelos, ya que se ha observado que los pacientes heterocigotos presentan un mejor pronóstico en cuanto a recurrencias, edad de inicio y progresión en comparación con los homocigotos.

**Conclusiones:** Es importante el estudio del gen TGFBI en pacientes con CD donde el fenotipo no es muy distintivo, ya que el genotipo puede ayudar a la clasificación y a brindar el asesoramiento genético.

### Bibliografía:

- Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, Seitz B, Bredrup C, Kivelä T, et al. IC3D Classification of Corneal Dystrophies — Edition 2. *Cornea*. 2015;34(2):117–59.
- Oliver VF, Vincent AL. The Genetics and Pathophysiology of IC3D Category 1 Corneal Dystrophies: A Review. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2016;00(00):1–10.
- Zhao F, Liu Y, Guan T. Analysis of TGFBI Gene Mutations in Three Chinese Families with Corneal Dystrophy. *J Ophthalmol*. 2019;1–9.
- Lisch W, Weiss JS. Clinical and genetic update of corneal dystrophies. *Exp Eye Res [Internet]*. 2019;186:107715.
- Chao-shern C, Dedionisio LA, Clara JJ, Vance CC, Christie K, Nesbit MA, et al. Evaluation of TGFBI corneal dystrophy and molecular diagnostic testing. *Eye [Internet]*. 2019;33:874–81.

## REPORTE MEXICANO DE SÍNDROME DE VICI: EXPANSIÓN DEL ESPECTRO MUTACIONAL DE *EPG5*

Miguel Rodríguez Morales<sup>1</sup>, Gilda Garza-Mayen<sup>1</sup>, Dra. Lilia Patricia Bustamante Montes<sup>2</sup>, Victoria Del Castillo Ruiz<sup>1</sup>, Camilo E. Villarroel Cortés<sup>1</sup>.

1. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

2. Decanato Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara, Guadalajara

[camiloevc@yahoo.com](mailto:camiloevc@yahoo.com), [leugimroselaram@gmail.com](mailto:leugimroselaram@gmail.com)

Palabras clave: *EPG5*, agenesia del cuerpo calloso, inmunodeficiencia primaria

**Introducción.** El síndrome de Vici (SV) [OMIM 242840], es una entidad autosómica recesiva rara,<sup>1</sup> descrita por primera vez por Carlo Dionisi Vici en dos hermanos que presentaban agenesia del cuerpo calloso (ACC), hipopigmentación cutánea, cataratas congénitas, labio paladar hendido e inmunodeficiencia<sup>2</sup> En 2013, Cullup y colaboradores identificaron al gen *EPG5* como causal.<sup>3</sup> Se han descrito 78 casos en la literatura mundial, sin embargo, ninguno en México. *EPG5* se localiza en 18q12.3, consta de 44 exones, y es expresado en sistema nervioso central, tejido óseo, cardíaco, timo, células inmunológicas, pulmón e hígado.<sup>3</sup> Lo que explica las manifestaciones clínicas multiorgánicas. El tiempo estimado de supervivencia es de 24 meses<sup>1</sup>.

**Reporte de caso.** Masculino de 4 meses, segunda gesta de padres jóvenes, no consanguíneos, de la CdMx. Primera gesta óbito con probable complejo extremidad-pared abdominal. Embarazo con múltiples amenazas de aborto, a la semana 30 se reportó restricción del crecimiento intrauterino por ultrasonido y a la 32 ACC por resonancia magnética. Nació a las 37 semanas, vía vaginal, peso 2.583gr, talla 48cm, Apgar 8/9. Al nacer se detectó catarata bilateral e hipotonía. Sostén cefálico y sonrisa social a los 2 meses, sin avance posterior en neurodesarrollo. Infecciones de vías área de repetición. En abordaje extra INP se descartaron errores innatos del metabolismo e infección por TORCH, refiriéndose al INP para continuar abordaje. Durante su estancia hospitalaria cursó con fiebre de difícil manejo por lo que se administró esquema de inmunoglobulina. EF: peso 3.742gr (Z-4,6), talla 53cm (Z-4.6), PC 36cm (Z-4.8) hipopigmentación cutánea, leucocoria bilateral, úvula bífida, hepatomegalia, hipotonía grave, hiporreflexia.

**Material y métodos.** Integración diagnóstica de SV por fenotipo clínico. Secuenciación de nueva generación de 37 genes causales de síndromes de inmunodeficiencia combinada con tecnología Illumina. Las lecturas se alinearon a secuencia de referencia (GRCh37).

**Resultados.** Se identificaron dos variantes patogénicas (VP) en caso índice, (Tabla 1). Se extendió estudio molecular a ambos padres (en espera de resultados).

Variante	Clasificación	Cigocidad	Reporte Previo
c.1017_1018del (p.Ala340Argfs*18)	Patogénica	Heterocigoto	No
c.2236C>T (p.Gln746*)	Patogénica	Heterocigoto	No

**Discusión.** El diagnóstico diferencial fue amplio, pero la combinación de ACC, cataratas e hipopigmentación llevó a la sospecha, y lo anterior aunado a úvula bífida e infecciones de repetición integró el diagnóstico clínico, que se confirmó mediante el estudio molecular. El paciente presenta 7/8 de las manifestaciones clásicamente descritas en este síndrome. Las dos VP en *EPG5* son molecularmente graves: 1) c.1017\_1018del, genera corrimiento del marco de lectura y subsecuente codón de paro, y 2) c.2236C>T forma un codón de paro prematuro. De traducirse el mensajero, la proteína resultante será trunca en ambos casos. Inferimos el estado heterocigoto compuesto hasta tener resultado en padres. *EPG5* es hasta ahora el único gen considerado responsable del SV, y codifica para la proteína 5 homóloga de autofagia de gránulos ectópicos, que es importante para la fusión de autofagosomas.<sup>5</sup> El tratamiento se basa en el soporte de la calidad de vida y el pronóstico es malo a corto plazo.

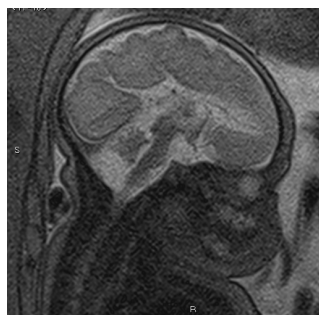


Figura 1. Resonancia Magnética fetal realizada a las 32SDG donde se observa ACC.

**Conclusión.** Se presenta el primer reporte caracterizado molecularmente de SV en población mexicana, identificándose como primer manifestación ACC en neuroimagen prenatal. El estudio molecular evidenció VP no reportadas, lo que amplía el espectro mutacional de *EPG5*, gen responsable de esta grave entidad clínica.

#### Bibliografía.

- Byrne S, Dionisi-Vici C, Smith L, Gautel M, Jungbluth H. Vici syndrome: A review. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2016;11(1):1-9.
- Vici CD, Sabetta G, Gambarara M, Vigevano F, Bertini E, Boldrini R, et al. Agnesis of the corpus callosum, combined immunodeficiency, bilateral cataract, and hypopigmentation in two brothers. Am J Med Genet. 1988;29(1):1-8.
- Cullup T, Kho AL, Dionisi-vici C, Brandmeier B, Al-owain M, Koelker S, et al. Europe PMC Funders Group Recessive mutations in *EPG5* cause Vici syndrome, a multisystem disorder with defective autophagy. 2014;45(1):83-7.
- Zhu Y, Runwal G, Obrocki P, Rubinsztein DC. Autophagy in childhood neurological disorders. Dev Med Child Neurol. 2019;61(6):639-45.

## HALLAZGOS OFTALMOLÓGICOS EN UN NEONATO CON SÍNDROME ADAMS-OLIVER TIPO 2

Romero-Valenzuela Ivón<sup>1</sup>, Zepeda-Romero Luz Consuelo<sup>2</sup>, Aranda-Sánchez Cristian Irela<sup>1</sup>, Quezada-Salazar Claudia Angelica<sup>1</sup>, Pacheco Torres Paulina Araceli<sup>1</sup>, Peña-Padilla Christian<sup>1</sup>, Zenker M<sup>3</sup>Corona-Rivera Jorge Román<sup>1</sup>. <sup>1</sup>CRIAC, Servicio de Genética y Neonatología, Programa de Especialidad en Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" y Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup>Servicio de Oftalmología, Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"; <sup>3</sup>Institute of Human Genetics, University Hospital Magdeburg, Magdeburg, Alemania  
rocorona@cucs.udg.mx

*Palabras clave: Adams-Oliver, retinopatía vascular, DOCK6*

**Introducción.** El síndrome Adams-Oliver (SAO) se caracteriza por aplasia cutis (AC), defectos transversos terminales (DTT), junto a otras alteraciones vasculares en piel (cutis marmorata telangiectatica congenita, CMTC), cerebro, sistema cardiovascular y ojos (1). Contrario a la mayoría de casos monogénicos, el SAO tipo 2 (SAO-2, OMIM 614219) es de herencia autosómica recesiva y es causado por mutaciones en *DOCK6* (OMIM 614194). Se sugiere que la presencia de alteraciones cerebrales, retinopatía isquémica periférica bilateral (RIPB), AC en abdomen y discapacidad intelectual como característicos del SAO-2 (2). Los hallazgos del fondo ojo (FO) no han sido sistemáticamente evaluados en todos los casos de SA-2, ni las alteraciones a la fluroangiografía (FAG).

**Objetivo.** Presentar un neonato con SA-2, con énfasis en sus hallazgos oftalmológicos en FO y fluorangiográficos.

**Reporte clínico.** Masculino hijo de padres no consanguíneos. Madre G2, con braquidactilia. Tuvo exposición inadvertida a anticonceptivos hormonales en el primer mes; resto de embarazo y parto sin complicaciones. Peso 2000 g (P<3), talla 53 cm (P50) y PC 30 cm (P<10). A exploración con fontanelas amplias comunicantes, AC en vertex, defecto óseo palpable, AC cicatrizada en abdomen y rodilla izquierda, CMTC y mancha vascular occipital y lumbar. El DTT en manos incluyó hipoplasia apical de dedos y uñas II/V y clinodactilia y en pies, hipoplasia apical de ortijos y uñas. Radiográficamente con 2ª falange proximal derecha en delta, hipoplasia falanges distales II y V; falanges distales ausentes medias hipoplásicas en ortijos. TAC de cráneo: defecto de osificación parietal y calcificaciones periventriculares. RMN cráneo: hipomielinización occipital, hipoplasia de cuerpo caloso. El TORCH y ultrasonidos cardíaco y renal fueron normales o negativos. A la revisión oftalmológica mostró RIPB con desarrollo incompleto de vasos de retina, áreas avasculares periféricas con bordes fibrovasculares y vasos con discreta dilatación y tortuosidad. La fluorangiografía confirmó áreas avasculares periféricas. A los 11 días de vida se le realizó fotocoagulación con láser ante hallazgos de

retinopatía isquémica periférica bilateral. Se encontró una mutación heterocigota claramente patogénica en el gen *DOCK6*. Se secuenciaron todos los exones y regiones intrónicas flanqueantes, no demostrando hasta el momento la segunda mutación.

**Discusión.** La presencia de alteraciones cerebrales, anomalías vasculares en retina (RIPB) y AC en abdomen en nuestro paciente son concordantes con el fenotipo de SAO-2. En nuestro caso, la FAG fue de gran utilidad para delimitar las áreas avasculares y para su manejo. Se han reportado alteraciones oftalmológicas en 53 pacientes publicados con SAO. Las del FO incluyen: RIPB, patrón vascular tortuoso, desprendimiento de retina, pliegues falciformes en macular, hipoplasia macular, telangiectasias retinianas y el sangrado retiniano. Sin embargo, de los pacientes confirmados molecularmente y con estudio de FO, 12/14 (86%) con mutación en *DOCK6* presentaron RIPB. Por el contrario, la mutación *DOCK6* estuvo ausente en 10/15 pacientes (75%) sin RIPB (Tabla 1).

Tabla 1. Fondo de ojo en pacientes con Adams-Oliver.

Genotipo-fenotipo	Con RV	Sin RV	Total
Con mutación <i>DOCK6</i>	12	10	22
Sin mutación <i>DOCK6</i>	2	5	7
Revisión de FO	14	15	29

RV: retinopatía vascular, FO: fondo de ojo.

**Conclusiones.** La presencia de RIPB es un hallazgo altamente sugestivo de SAO-2. Se enfatiza la necesidad del examen oftalmológico completo, incluyendo la FAG. Continuamos aún con el estudio molecular en ésta familia para identificar la segunda mutación.

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

### Bibliografía

1. Shaheen R, et al. 2011. *Am J Hum Genet* 89:328-33.
2. Sukalo M, et al. 2015. *Hum Mutat* 36:593-8.



## VARIANTE PATOGENICA (c.797G>A; p.R266Q) EN EL GEN TP63 EN UNA FAMILIA CON SÍNDROME ADULT EN EL PADRE Y SÍNDROME EEC EN EL HIJO

Rios-Flores Izabel<sup>1</sup>, Rivas-Soto Gemma<sup>1</sup>, Orozco-Vela Mireya<sup>2</sup>, Zenteno-Ruiz Juan Carlos<sup>3</sup> Chacón-Camacho Oscar<sup>3</sup>, Bobadilla-Morales Lucina<sup>1,2</sup>, Corona-Rivera Alfredo<sup>1,2</sup>, Corona-Rivera Jorge Román<sup>1,2</sup>. <sup>1</sup>CRIAC, Servicio de Genética y Programa de Especialidad en Genética Médica, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona", CUCS, Universidad de Guadalajara, <sup>3</sup>Unidad de Investigación, Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana", Ciudad de México rocoronar@gmail.com

*Palabras clave: Ectrodactilia, Obstrucción nasolacrimal, micción*

**Introducción.** Las variantes patogénicas del gen *TP63* (MIM 603273) causan los síndromes acro-dermatoungueal-lacrimal-dental (ADULT, MIM 103285), Rapp-Hodgkin (MIM 129400), ectrodactilia, displasia ectodérmica y labio y paladar hendido (LPH) 3 (EEC3, MIM 604292), Hay-Wells (MIM 106260), limb-mammary (LMS; MIM 603543), hendidura orofacial 8 (MIM 618149), y malformación mano/pie hendido (SHFM) 4 (MIM 605289). El traslape fenotípico entre éstos síndromes hace difícil la correlación genotipo-fenotipo en algunas familias. La variante c.797G>A (p.R266Q) encontrada en nuestros pacientes ha sido reportada previamente en cinco familias con síndrome EEC y en una familia con síndrome ADULT. **Objetivo.** Presentar una familia con síndrome ADULT en el padre y EEC en el hijo, en quienes se identificó la variante patogénica (c.797G>A; p.R266Q) en el gen *TP63*.

**Reporte clínico.** *Paciente 1.* Masculino de 10 meses de edad, madre de 30 años y padre de 31 años de edad. Nació por cesárea a las 39 SDG, peso de 3,600 g (P75) y talla de 50 cm (P75). A la exploración con obstrucción del conducto nasolagrimal (OCNL), fístula lagrimal, conjuntivitis crónica y signos leves de displasia ectodérmica (cabello ralo y delgado, uñas frágiles) y tetraectrodactilia. Radiográficamente mostró cuatro metacarpos en mano derecha y cinco en mano izquierda, con ausencia del tercer dedo bilateral, falanges proximales anchas e hipoplasia de falange media y distal de segundo y quinto dedo bilateral. Pies con tres metatarsianos, presencia de falange proximal y distal de primer y quinto orjeo derecho y primero, cuarto y quinto izquierdo. *Paciente 2.* Padre del *propositus*, 31 años de edad, sin historia familiar de otros miembros similarmente afectados, al examen físico se observa OCNL bilateral tratado quirúrgicamente en infancia, pecas en cara, anomalías dentales (agenesia de incisivo lateral

superior derecho (ILS), ILS izquierdo e inferiores de forma cónica y ausencia de caninos), uñas frágiles e historia de retención urinaria de repetición durante la infancia con mejoría en adolescencia. Ante la sospecha de síndrome EEC en hijo se realizó secuenciación del gen *TP63*, encontrando la variante patogénica en c.797G>A (p.R266Q). Esta misma variante patogénica fue confirmada en el padre.

**Conclusiones.** Existe un traslape fenotípico entre los síndromes relacionados a *TP63*<sup>1,2,3,4</sup>. Excluyendo la hipoplasia de pezones (presente en la mitad de pacientes con ADULT y en aquellos con traslape, entre los síndromes ADULT y LMS)<sup>4</sup>, las demás características en nuestro paciente 2 son distintivas de ADULT, incluyendo la ausencia de LPH y la presencia de defectos en cabello y OCNL, presentes también en ADULT y LMS<sup>5</sup>, mientras que las alteraciones dérmicas (pecas), son distintivas de ADULT. La variante patogénica identificada en nuestra familia ha sido previamente descrita en 40 pacientes de cinco familias no relacionadas con EEC y en una madre e hija con ADULT. Se ha observado una clara correlación de la variante c.797G>A (p.R266Q) y retención urinaria<sup>6,2,3</sup>, como en nuestro paciente 2.

**Conclusiones.** Éste reporte demuestra que la variante c.797G>A (p.R266Q) puede producir manifestaciones intrafamiliares variables y sutiles de los síndromes ADULT y EEC3.

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

### Bibliografía

- 1.Reisler T. et al., (2006). Am J Med Genet Part A 140A:2495–2500
- 2.MacLean K., et al., (2007). Am J Med Genet Part A 143A:1114–1119
- 3.Sripathomsawat W. et al., (2010). Am J Med Genet Part A 155:228–232.
- 4.Chacón-Camacho OF. et al (2016). Am J Med Genet Part A 170A:1635–1638.
- 5.Rinne T., et al., (2007). Cell Cycle, 6:3, 262–268
- 6.van Bockhoven H., et al (2001). Am. J. Hum. Genet. 69:481–492.

## DISPLASIA ECTODÉRMICA HIPOHIDRÓTICA EN AKIL, YUCATÁN

Mariana Guadalupe Guillermo Ortiz<sup>1</sup>, Silvina Noemí Contreras Capetillo<sup>2</sup>, Angélica Moreno-Enríquez<sup>1</sup>

1. Unidad Genómico-Metabólica, Escuela de Ciencias de la Salud, Universidad Marista de Mérida 2. Centro de Investigaciones Hideyo Noguchi. Contacto: [mariana0892@hotmail.com](mailto:mariana0892@hotmail.com)

*Displasia Ectodérmica Hipohidrótica, ectodermo, anomalías dentales, alopecia, herencia ligada a X*

**Introducción:** La Displasia Ectodérmica Hipohidrótica (DEH) afecta la piel, el pelo, los dientes y las glándulas sudoríparas conformando una triada clásica que consiste en hipohidrosis, atricosis e hipertermia<sup>1</sup>. Mutaciones en *EDA* (Xq12-q13.1), *EDAR* (2q11-q13), *EDARADD* (1q42.2-q43) se han reportado en los pacientes afectados<sup>1,2,5</sup>. Herencia ligada al X, autosómica dominante y autosómica recesiva se han asociado a la DEH, siendo la HLX la más prevalente<sup>2,5</sup>.

**Pertinencia:** Reconocimiento de prevalencia elevada de DHE en Yucatán.

**Objetivo:** Describir la epidemiología y las manifestaciones clínicas de pacientes con DEH de Akil, Yucatán..

**Material y Métodos:** A partir de la detección de pacientes con DHE provenientes de Akil, Yucatán en la consulta de genética, se realizó un estudio de campo para identificar a los pacientes con DHE en esta población. Se les invitó a participar en este estudio descriptivo, transversal y observacional sobre DEH y sus familias. Los pacientes que aceptaron participar firmando el consentimiento informado, se les realizó historia clínica y exploración física. A los participante se les otorgaron consultas médicas del cuidado a su salud.

**Resultados:** Akil cuenta con 10,362 habitantes de los cuales 51 tienen DEH. La prevalencia resultó en 0.212%. Aceptaron participar en el estudio 18 pacientes, de los cuales todos tenían un ancestro en común. El rango de edades de los participantes es de 3 a 54 años de edad. Se identificó un patrón de herencia recesiva ligada al cromosoma X. Todos los varones afectados presentaron la tríada de hipohidrosis, atricosis e hipertermia. Otros hallazgos frecuentes fueron microdoncia, anodoncia, dientes cónicos, ausencia e hipoplasia de los folículos pilosos, pabellones auriculares sobresalientes, obstrucción crónica de los conductos nasales y epistaxis. Algunas mujeres portadoras presentaron datos clínicos leves de DEH. Una mujer portadora presentaba el cabello delgado y escaso, dientes cónicos, dientes cónicos, microdoncia y xerosis.

**Discusión:** La prevalencia de la DEH es de 1 en 5,000 a 10,000 nacidos vivos. En Akil se encontró una prevalencia es de 0.212%. El árbol genealógico de 3 generaciones de los 18 pacientes evaluados reveló una ancestría en común. La presencia de varones afectados en forma más grave y la falta de transmisión varón a varón, estableció el patrón de herencia ligado al cromosoma X. La presencia de un fenotipo de DEH en una mujer pudiera estar relacionado con la inactivación del X, por lo que estudios posteriores se requieren en ella. Durante la revisión sistemática de la literatura, se encontró parte de esta familia reportada previamente<sup>6</sup>. Durante este estudio se proporcionaron pláticas sobre cuidados a los pacientes con DEH para un manejo integral de la enfermedad. Debido a las altas temperaturas de la región, la familia implementó el uso de ropa mojada durante el día para realizar las tareas cotidianas. En Yucatán, otras familias han sido detectadas con DHE en Mérida y Valladolid.

**Conclusión:** El reconocimiento de un asentamiento de DEH permite al menos: 1) ofrecer asesoramiento genético 2) establecer las diferentes opciones reproductivas para los afectados 3) generar equipos de trabajo de salud para el abordaje de las morbilidades de la DEH.

### Referencias:

- 1.- Zeng B, Lu H, Xiao X, Zhou L, Lu J, Zhu L, Yu D, Zhao W. Novel EDA mutation in X-linked hypohidrotic ectodermal dysplasia and genotype-phenotype correlation. 2015. Oral Disease. 21(8): 994-1000. doi: 10.1111/odi.12376. Epub 2015 Oct 24.
- 2.- Zeng B, Zhao Q, Li S, Lu H, Lu J, Ma L, Zhao W, Yu D. Novel EDA or EDAR Mutations Identified in Patients with X-Linked Hypohidrotic Ectodermal Dysplasia or Non-Syndromic Tooth Agenesis. Genes (Basel). 2017 Oct 5;8(10). doi: 10.3390/genes8100259
- 3.- Varghese G, Sathyan P; Hypohidrotic ectodermal dysplasia-a case study. J Oral Maxillofac Pathol [Internet] 2011 [citado el 7 Oct 2018] 2:123-6
- 4.- Mokhtari S, Mokhtari S, Lotfi A. Christ-siemens-touraine syndrome: a case report and review of the literature. Case Reports in Dentistry [Internet] 2012 [citado el 8 Oct 2018]; 2012:586418
- 5.- Priolo M, Lagana C: Ectodermal dysplasias: a new clinical- genetic classification. J Med Genet [internet] 2001 [citado el 10 Oct 2018]; 38: 579-85
- 6.- Reyes chicuellar, N. Higher than expected prevalence of hypohidrotic ectodermal dysplasia in a rural Mexican setting: report of 20 cases. International Journal of Dermatology. 2010;49: 1050-1055.

## SINDROME DE CLOUSTON: ¿UNA VARIANTE PATOGENICA CON EFECTO PROTECTOR A LARGO PLAZO PARA SORDERA?

Gerardo Rodríguez González<sup>1</sup>, Miguel Rodríguez Morales<sup>1</sup>, Carola Durán McKinster<sup>2</sup>, Emiy Yokoyama Rebollar<sup>1</sup>, Victoria del Castillo Ruiz<sup>1</sup>. 1) Departamento de Genética Humana. 2) Departamento de Dermatología. Instituto Nacional de Pediatría. vdelcastilloruiz@yahoo.com.mx

Palabras clave: Síndrome de Clouston, GJB6, displasia ectodérmica hidrótica.

**Introducción.** Las displasias ectodérmicas se dividen en hipohidróticas o hidróticas. Éstas exhiben defectos primarios en dos o más tejidos de origen ectodérmico, asociados a anomalías oculares, leucoplasia oral y poromatosis écrina difusa. El síndrome de Clouston o displasia ectodérmica tipo 2 (DEH) (# 129500 OMIM), autosómico dominante es causado por una variante heterocigota en el gen *GJB6* (*GJA1* y *GJB2* en algunos casos), localizado en el cromosoma 13q11, que codifica para la proteína conexina-30 (Cx30) asociado a sordera. Esta enfermedad fue descrita por primera vez por Nicolle y Hallipre en 1895, y luego por Clouston en 1929, muy común en Franco Canadienses por un efecto fundador. La triada fenotípica característica es hipotricosis generalizada, hiperqueratosis palmoplantar y distrofia ungueal. El diagnóstico se realiza con base en hallazgos clínicos, ya que la participación simultánea de las uñas, el cabello y la región palmoplantar es altamente sugestiva. Es importante tener en cuenta que una historia familiar negativa no descarta la entidad ya que se han informado casos esporádicos y heterogeneidad fenotípica. Se presenta con diagnóstico de DEH tipo 2.

**Reporte de caso.** Masculino de 4 años 9 meses de edad, producto de la segunda gesta, embarazo normoevolutivo. Obtenido por parto eutócico, de 36 semanas de gestación. Madre de 26 años, padre de 27 años al momento del nacimiento. No consanguíneos. Hermana de 3 años aparentemente sanos. Originarios de Acayucan, Veracruz. Desarrollo psicomotor normal. Lenguaje completo. Se comporta como normooyente. Actualmente acude a 2° de preescolar, con personalidad hiperactiva y sociable. Desde el nacimiento con ausencia de pelo en cuero cabelludo, cejas y pestañas, cavidad oral sin alteraciones, piel con zonas de descamación (zonas flexo extensoras), paquioniquia en manos y pies, queratodermia palmoplantar. En seguimiento por parte del servicio de Dermatología, en tratamiento con emolientes y uso de lubricantes. El servicio de Oftalmología diagnosticó astigmatismo e indican uso

de lentes aéreos y lubricantes oftálmicos. El servicio de Audiología reporta audición normal.

**Resultado.** Se realizó estudio de secuenciación masiva de los exones y regiones de empalme de los genes *GJB6* y *GJA1*, el resultado fue positivo para variante patogénica, heterocigota en el exón 3 del gen *GJB6* nm\_006783.4:c263C>T que origina el cambio en la proteína NP\_006774.2:p.Ala88Val.

**Discusión.** Esta variante de sentido equivocado, encontrada en el paciente es la causa de DEH. Sin embargo, se ha reportado recientemente que confiere protección a largo plazo contra la sordera y la muerte de células del cabello posiblemente a través de un mecanismo de retroalimentación que conduce a la reducción de la expresión Cx30, es decir uniones gap, en la cóclea. Cuando se encuentra esta variante en estado heterocigoto y *GJB2* (Cx26) normal en modelos animales da este efecto protector de sordera. Dado que ni los padres, ni la hermana presentan características fenotípicas, se ha considerado que sea un evento de *novo*. A pesar de ello, quieren completar su estudio debido a que no tienen paridad satisfecha.

**Conclusiones.** Variantes en el gen *GJB6* son responsables de sordera y DEH. Sin embargo, la variante encontrada en el paciente se ha descrito recientemente como factor protector a largo plazo para sordera cuando se encuentra en estado heterocigoto, dato confirmado en nuestro paciente quien presente una audición normal.

### Bibliografía.

1. Khatter S, Puri RD, Mahay SB, Bhai P, Saxena R, Verma IC. Mutation-Proved Clouston Syndrome in a Large Indian Family with a Variant Phenotype. *Indian J Dermatol.* 2019;64(2):143-145.
2. Yang, R., Hu, Z., Kong, Q., Li, W., Zhang, L., Du, X., Huang, S., Xia, X. and Sang, H. A known mutation in *GJB6* in a large Chinese family with hidrotic ectodermal dysplasia. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016, 30:1362-1365. doi:10.1111/jdv.13600.
3. Kelly JJ, Abitbol JM, Hulme S, Press ER, Laird DW, Allman BL. The connexin 30 A88V mutant reduces cochlear gap junction expression and confers long-term protection against hearing loss. *J Cell Sci.* 2019, Jan 16;132(2). pii: jcs224097. doi: 10.1242/jcs.224097.

## CALIDAD DE VIDA Y SU CORRELACIÓN CON LA FUNCIONALIDAD MOTORA, NÚMERO DE FRACTURAS Y CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA EN NIÑOS

Reta Guerrero Sarahí, Sánchez Sánchez Luz María, Morales Ochoa Hortencia, De la Fuente Cortez

Beatriz, Castro Coronado Melissa

[reta\\_reta\\_8@hotmail.com](mailto:reta_reta_8@hotmail.com)

Servicio de Pediatría y Genética

Hospital de Especialidades UMAE 25, IMSS, Monterrey, N.L.

Palabra clave: calidad de vida, osteogénesis imperfecta

**INTRODUCCION:** Los niños con osteogénesis imperfecta (OI) tienen fracturas frecuentes, dolor, y discapacidad que afectan su calidad de vida.<sup>1</sup>

**OBJETIVO:** Evaluar la calidad de vida y su correlación con la funcionalidad motora, número de fracturas y clasificación de la OI en niños de la UMAE 25.

**MATERIAL Y METODOS:** Estudio observacional, ambispectivo, transversal, analítico en 16 niños mayores de 6 años con OI previo consentimiento informado y asentimiento del niño. La calidad de vida fue evaluada con PedsQL, la funcionalidad motora con escala de Bleck. Se evaluó número de fracturas, número de cirugías y tipo de OI. Se utilizaron medianas y rangos, frecuencias y porcentajes. U de Mann Whitney para comparar entre tipos de OI y prueba de correlación de Spearman.

**RESULTADOS:** La edad fue de 9 años (6-21). El 56.2% tenían OI tipo I, 25% tipo III y 18.7% tipo IV. El puntaje global del PedsQL fue de 68. La salud física es la más afectada. Los niños con OI tipo III y IV presentan mayor número de fracturas y cirugías comparado con los tipo I ( $p=0.029$  y  $p=0.072$ ). La funcionalidad es mayor en OI tipo I comparado con los III y IV ( $p=0.029$ ). No hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar los puntajes de calidad de vida entre los tipos de OI, debido al número limitado de pacientes, sin embargo, hubo correlación entre el puntaje global y el tipo de OI. La funcionalidad tiene correlación negativa con número de fracturas y cirugías.

**DISCUSION:** Existe una asociación entre la función física disminuida y la deambulacion limitada de pacientes con OI. En este estudio se pudo observar

que los pacientes con OI tipo I y IV tienen mejor movilidad y funcionalidad que los pacientes con OI tipo III. La prueba de Spearman mostró una correlación negativa entre el número de fracturas y cirugías con la funcionalidad motora, es decir, a mayor número de fracturas y cirugías, menor es la funcionalidad y movilidad del niño. Los resultados de los puntajes de calidad de vida debajo de 78 sugieren una mala calidad de vida, y el puntaje global de los pacientes con OI de nuestro hospital fue de 68, por lo que es evidente que la calidad de vida de estos niños está afectada de manera considerable. Al analizar por dominios es importante observar que la salud física está más afectada. Los dominios del área social y emocional muestran puntajes más elevados dado que son pacientes que tienen una actitud por la vida muy positiva, y son niños inteligentes, que debido a sus limitaciones físicas, desarrollan más sus áreas afectivas e intelectuales, tal como lo refieren otros autores.<sup>2-5</sup>

**CONCLUSIONES:** La calidad de vida en OI está afectada, especialmente en el dominio de salud física. El número de fracturas y cirugías afectan directamente la funcionalidad y los niños con OI tipo III y IV son más afectados.

1. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004; 363: 1377-1385.
2. Dahan O. and cols. Quality of life in osteogenesis imperfecta: A mixed-methods systematic review. *Am J Med Genet* 2016;170(1):62-76.
3. Fano V, Del Pino M, Rodriguez Celin M, Buceta S, Obregon G. Osteogénesis imperfecta: estudio de la calidad de vida en niños. *Arch Argent Pediatr* 2013; 111 (4): 328-331.
4. Vanz AP, Sande Lee J, Pinheiro B et al. Health related quality of life of children and adolescents with osteogenesis imperfecta: a cross sectional study using PedsQL. *BMC Pediatrics* 2018; 18: 95-101.

## FENOTIPO POCO COMÚN. MÚLTIPLES LUXACIONES CONGÉNITAS CON LUXACIÓN EN FALANGES. SÍNDROME LARSEN TIPO ISLA DE LA REUNIÓN: PRESENTACIÓN DE CASO

Edwin Christian Silva Pazos, Eduardo Esparza García, María Teresa Magaña Torres, Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad Pediátrica, Centro de Investigación Biomedica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente

[drsteps@hotmail.com](mailto:drsteps@hotmail.com), [eduardoesparzagenetica@gmail.com](mailto:eduardoesparzagenetica@gmail.com).

*Palabras clave: Hiper movilidad, Luxaciones Congénitas Múltiples*

**Introducción.** Existe un conjunto heterogéneo de enfermedades hereditarias asociadas a la estructura o síntesis del colágeno, de las cuales la hiper movilidad articular es una de sus principales manifestaciones clínicas, el prototipo de este grupo de condiciones es el síndrome Ehler-Danlos el cual se presenta con múltiples manifestaciones asociadas a hiper laxitud articular, otros síndromes asociados a esta condición son el síndrome Loey-Dietz, síndrome Beals, síndrome Larsen, síndrome Desbuquois, entre otros(1). En la literatura se han reportado 3 síndromes de hiper elasticidad articular asociado a luxaciones congénitas de falanges los cuales corresponden al síndrome Desbuquois tipo I causado por variantes patogénicas en el gen **CANT1**(2), el síndrome Ehler-Danlos espondilodisplásico y el síndrome similar a Larsen tipo Isla de Reunión ambos secundarios a variantes patogénicas en el gen **B4GALT7**(3)(4).

**Objetivo.** Presentación de primer caso reportado de un niño con luxaciones congénitas múltiples, hiper movilidad articular e hiper laxitud cutánea en estudio de secuenciación del gen **B4GALT7**.

**Resumen del caso y métodos:** Niño de 1 año 3 meses de edad con antecedentes familiares: madre de 30 años de edad aparentemente sana, padre de 38 años de edad aparentemente sano. Al nacimiento talla 47cm, peso 3,350gr, desde el nacimiento se presenta con múltiples luxaciones congénitas. El paciente presenta un adecuado desarrollo psicomotor. El paciente presenta hiper laxitud articular, con reporte de luxación de cadera y otras articulaciones desde el nacimiento. Es referido del área de traumatología y ortopedia con diagnóstico de probable síndrome de Ehlers-Danlos. Actualmente se encuentra en tratamiento con Arnes de Pavlik y se evalúa su tratamiento quirúrgico. A la exploración física: cabello escaso de implantación alta, frente ligeramente prominente, cejas y arcos supraciliares bien conformados, retrusión medio facial, base de la nariz ancha, boca amplia, paladar alto, mentón puntiagudo. Tórax con malformación tipo pectus excavatum. Abdomen blando con diastasis de los rectos. Extremidades con acortamiento aparente de segmento rizomélico, con presencia de luxación de hombros, codos, muñecas, metacarpos y falanges lo cual causan

deformidad y desviación de los dedos, con presencia de hiper elasticidad de la piel. Extremidades inferiores con presencia de luxación de cadera, rodillas, tobillos, en metatarsos y falanges. (Fig.1).



**Fig 1. Características clínicas de la paciente.**

**Resultados.** Se realiza secuenciación Sanger de los exones 2,3,4,5 y 6 del gen **B4GALT7** sin reportar variantes patogénicas, en espera de resultados de secuenciación del exón 1.

**Conclusión.** El paciente presenta un cuadro sugestivo de una alteración del gen **B4GALT7**, hasta el momento no se han encontrado variantes patogénicas en los exones secuenciados. En caso de no reportar alteraciones en el exón 1 de dicho gen, se sugiere la realización de secuenciación para el gen **B4GALT6** o **CANT1** los cuales se han asociado a síndrome Ehler-Danlos espondilodisplásico tipo 2 en el cual no se han reportado y Síndrome Desbuquois respectivamente. No se han reportado luxaciones en falanges en variantes en **B4GALT6** y el Síndrome Desbuquois se asocia a un acortamiento rizomélico severo el cual no está presente en este caso. También se debe considerar que la alteración se encuentre otro gen no descrito con la realización de estudios de secuenciación de exoma o genoma completo.

### **Bibliografía.**

- 1.- Castori M, Tinkle B, Levy H, Grahame R, Malfait F, Hakim A. 2017. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 175C:148-157.
- 2.- Inoue S, Ishii A, Shirohani G, Tsutsumi M, Ohta E, et al. 2014. Ped Int 56, e26-e29
- 3.- Salter CG, Davies JH, Moon RJ, Fairhurst J, Bunyan D, DDD Study, Foulds N. 2016. Am J Med Genet Part A 170A:1556-1563
- 4.- Guo MH, Stoler J, Lui J, Nilsson O, Bianchi DW, et al. 2013. Am J Med Genet A161(10): 2519-2527.



## VARIANTE PROBABLEMENTE PATOGENICA EN WASF1 ASOCIADA A RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO Y MALFORMACIONES MAYORES: PRIMER CASO REPORTADO EN MÉXICO

Victoria Edna Aizpuru Akel, Pamela Ayala Hernández. Laboratorios Clinigen S.A. de C.V.

Correo electrónico: ednaaizpuru@gmail.com, genetica.ayala@gmail.com.

Palabras clave: retraso global del desarrollo, malformaciones.

**Introducción.** El retraso global del desarrollo (RGD) se define como la detención en dos o más áreas de las siguientes: motricidad fina y gruesa, lenguaje, funciones cognitivas y desenvolvimiento personal y social, que se presenta antes de los 5 años de edad (Shoukier y otros, 2013); frecuentemente se acompaña de anomalías en la formación de un órgano conocidas como Malformaciones Mayores (MM) (Hennekam y otros, 2013). Presentamos el caso de un paciente femenino de 18 meses de edad, de padres sanos, no consanguíneos, antecedente de hipomovilidad fetal, somatometría al nacimiento normal y estrabismo congénito; en febrero de 2019 se le realizó una resonancia magnética (RM) de cráneo que reportó atrofia cortical y subcortical; en cuanto a su desarrollo psicomotor, presentó sostén cefálico hasta los 10 meses de edad, la sedestación, deambulación e inicio del habla estaban ausentes. La paciente tuvo un único episodio de mioclonías sin pérdida del estado de conciencia a los 10 meses de edad. No se encuentra bajo tratamiento farmacológico.

**Material y métodos.** Paciente conocida en julio de 2019 en la consulta de Genética del Hospital Ángeles del Pedregal, referida de pediatra particular por sospecha de síndrome de Rett; éste último se descartó ya que la paciente presenta RGD mas no síndrome regresivo, además se acompaña de hipotonía y estrabismo. No se integró ninguna entidad sindrómica, y debido a la complejidad de los trastornos del neurodesarrollo, se indicó estudio de secuenciación de segunda generación (exoma completo con CNV, Centogene®), posteriormente se comparó el resultado con lo reportado en la literatura.

**Resultados.** De acuerdo a las recomendaciones de Centogene® y el ACMG, se detectó una variante probablemente patogénica en el gen WASF1 que genera un codón prematuro de parada.

**Tabla 1. Resumen de resultados**

GEN	COORDENADAS DE LA VARIANTE	IGOSIDAD	PARÁMETROS IN SILICO*	FRECUENCIAS ALÉLICAS**	TIPO Y CLASIFICACIÓN***
WASF1	Chr6(GRCh37):g.110422797G>A  NM_001024934.1:c.1516C>T  p.(Arg506*) Exón 9	Het	Polyphen: N/A  Align-GVGD: N/A  SIFT: N/A MutationTaster: N/A Conservación: nt alta/aa N/A	gnomAD: -  ESP: -  1000 G: - CentO/ID: -	Terminación prematura Probablemente patogénica (class 2)

Descripción de la variante en base a OTFA (utilizando VEP 03) - \*AlignGVGD: CS menor probabilidad de interferir con la función, CDS mayor probabilidad de interferir con la función; predictores de splicing: Aida y RFS scores. \*\* Genome Aggregation Database (gnomAD), Exome Sequencing Project (ESP), 1000Genomes Project (1000G) y CentO/ID (última versión disponible). \*\*\* En base a las recomendaciones de la ACMG.

**Discusión.** Los 3 casos reportados a nivel mundial con la misma variante de nuestro paciente, fueron *de novo* y están en estado heterocigoto; asimismo presentan el siguiente fenotipo:

**Tabla 2. Comparación fenotípica entre los casos reportados a nivel mundial y nuestra paciente (datos de Ito y otros, 2018).**

Rasgo fenotípico	Paciente A	Paciente B	Paciente C	Nuestra paciente
Edad	21 años	23 años	23 años	18 meses
Género	Masculino	Masculino	Masculino	Femenino
Edad gestacional	40 semanas	41 semanas	41 semanas	40 semanas
Somatometría al nacimiento	Peso elevado	Peso elevado	Peso elevado	Normal
Perímetro cefálico actual	Microcefalia	Macrocefalia	Macrocefalia	Normal
Talla	Baja	Normal	Normal	Baja
Peso	Bajo	Normal	Normal	Bajo
Historia de regresión	No	No	No	No
RGD/Discapacidad ingeintelectual	Sí	Sí	Sí	Sí
Estrabismo	Sí	No	Sí	Sí
Hipotonía	Sí	Sí	Sí	Sí
Habla	Escasa	Escasa	Escasa	No
Deambulación	Sí	Sí	Sí	No
Crisis convulsivas	Sí	Sí	No	Sí

**Conclusión.** WASF1 es un componente esencial del complejo WAVE que participa en la polimerización de actina, importante en el desarrollo del Sistema Nervioso Central y la plasticidad sináptica (Jaworski y otros, 2009); la presencia de proteínas truncas que carecen de la región WCA, como se observa en estos casos, probablemente provoque una disrupción de WASF1, así como su interacción con otros componentes de la vía, su degradación y su unión a la actina (Ito y otros, 2018).



**Figura 1. Esquema de la proteína WASF1 donde se señala la localización de la variante encontrada en los pacientes A, B, C y nuestra paciente (NP), modificado de Ito y otros, 2018.** WH1: WASP, dominio de homología 1; B: dominio básico; Pro: región rica en prolina; WH2: WASP, dominio de homología 2; C: dominio de homología a cofilina; A: dominio ácido.

**Agradecimientos.** A la paciente y sus familiares, así como a Centogene®.

**Bibliografía.** a. Hennekam, R., y otros. Elements of Morphology Consortium. (2013). Elements of morphology: general terms for congenital anomalies. American Journal of Medical Genetics. Part A, 161A(11), 2726–2733. b. Ito, Y., y otros. (2018). De Novo Truncating Mutations in WASF1 Cause Intellectual Disability with Seizures. The American Journal of Human Genetics, 103(1), 144–153. c. Jaworski, J. y otros. (2009). Dynamic microtubules regulate dendritic spine morphology and synaptic plasticity. Neuron 61, 85–100. d. Shoukier, M., y otros. (2013). Array CGH in patients with developmental delay or intellectual disability: are there phenotypic clues to pathogenic copy number variants? Clinical Genetics, 83(1), 53–65.

## DISPLASIA CRANEOMETAFISIARIA AUTOSÓMICO DOMINANTE: PRESENTACIÓN DE UN CASO DE NOVO

Gabriela Azucena Arenas Pérez<sup>1</sup>, Eva Ramírez Arroyo<sup>1</sup>, Melania Abreu González<sup>2</sup>, Saúl Garza Morales<sup>3</sup>, Dora Gilda Mayen Molina<sup>1</sup>.

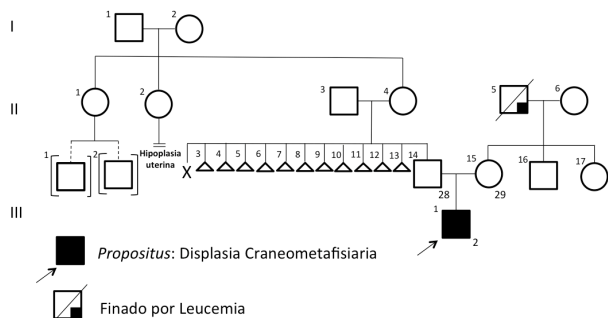
1 Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas. 2 Genos Médica. 3 Unidad de Neurodesarrollo. Hospital Español.

[gabriela.arenas@unidadgenetica.com](mailto:gabriela.arenas@unidadgenetica.com)

*Palabras clave:* Displasia craneometafisiaria, ANKH, herencia autosómico dominante.

**Introducción:** La Displasia Craneometafisiaria (DCM) (MIM 123000) es una displasia ósea extremadamente rara, en la literatura sólo existen 105 casos reportados (1). Se caracteriza por un adelgazamiento progresivo de los huesos craneofaciales que resulta en hiperostosis difusa de la base del cráneo, como consecuencia, en los casos graves se asocia a compresión de los pares craneales. Los huesos tubulares presentan ensanchamiento de las metáfisis (2). Gorlin *et al.* clasificó la DCM de acuerdo con su patrón de herencia en: moderada autosómica dominante y grave autosómica recesiva. La mayoría de los casos reportados presentan una herencia autosómica dominante y se deben a variantes patogénicas en los exones 7 al 10 del gen *ANKH*, que codifica para una proteína integral de la membrana Ank, la cual transporta fosfato inorgánico del citoplasma al espacio extracelular (3).

**Caso clínico:** Masculino de 2 años de edad, referido por neurólogo pediatra por macrocefalia y retraso del desarrollo motor para integrar diagnóstico genético y pronóstico reproductivo a la pareja.



**Figura 1** Árbol genealógico

Producto de G1, embarazo no planeado, control prenatal regular, ultrasonido de primer nivel en la semana 34: diámetro biparietal 31.5 SDG, circunferencia cefálica 33.5 SDG. Obtenido vía abdominal a las 40 SDG por falta de progresión de trabajo de parto. Peso: 3,520 g (p50) Talla: 51 cm (p10-50). Parálisis facial izquierda congénita. Hospitalizado por 9 días, ultrasonido transfontanelar normal. Acudió a rehabilitación con mejoría de parálisis facial. Exploración física: Peso 15.100 Kg (p75-90), Talla 86 cm (p5). Peso para Talla (>p97), PC: 56.5 cm (>p95). Talla baja, macrocefalia, frente prominente y amplia, hipertelorismo, nasion prominente, raíz y puente nasal aplanados y anchos, base nasal ancha, columnela corta, *filtrum* corto y borrado,

perfil facial aplanado, pabellones auriculares en retroposición de baja implantación. TAC de cráneo presencia de diploe craneal y facial con hiperostosis. Química sanguínea: Calcio 10.2 (8.8-10.2 mg/dl) Fosfatasa alcalina: 925 (<281 U/L). Estudio radiográfico (2 años): AP de cráneo: signo del antifaz e hiperostosis de hueso frontal y mandíbula. Lateral de cráneo: esclerosis de la base del cráneo, del hueso occipital y mandíbula. Miembros torácicos: esclerosis diafisiaria predominio en húmero. Miembros pélvicos: metáfisis distales de fémur ensanchadas y metáfisis de tibia ensanchadas de predominio proximal. Con base en los hallazgos clínicos y radiográficos se integra el diagnóstico de Displasia ósea con incremento de la densidad ósea y se realiza estudio molecular de exoma dirigido (IDT xGen Exome Research Panel) para 421 genes asociados a displasias ósea identificando la variante patogénica descrita en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Variante patogénica en el gen *ANKH*.

RefSeq	Profundidad	Condición
NM_054027.5		
c.1142-4A>G	44X	Heterocigoto

**Discusión:** La variante patogénica c.1142-4A>G ya ha sido previamente reportada tanto en casos familiares como esporádicos de DCM. Esta variante presumiblemente crea un nuevo sitio aceptor de *splicing* antes del exón 10 del gen *ANKH*, con la consecuente inserción en marco de lectura de 3 pares de bases, lo que resulta en la adición de una alanina a nivel protéico (p.Pro380insAla)(4). Variantes patogénicas en el gen *ANKH* condicionan una pérdida de función y expresión de la proteína, lo que inhibe la formación del pirofosfato inorgánico que su a vez genera una actividad defectuosa de los osteoclastos y de la remodelación resultando en aumento de la densidad ósea (1).

**Conclusiones:** La aplicación de las técnicas de secuenciación de siguiente generación en las displasias óseas es de suma utilidad para obtener un diagnóstico temprano y poder brindar al paciente el manejo adecuado y sobre todo un tratamiento oportuno de las complicaciones, así como brindar pronóstico reproductivo a los padres.

**Bibliografía:** 1. Martin K, Nathwani S, Bunyan R. 2017. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research*. 7: 134-136. 2. Rak S, Sik Y. 2013. *Archives of Plastic Surgery*. 40: 157-159. 3. Zajac A. 2010. *Am J Genet A*. 152A(3): 770-776. 4. Nürnberg P, et al. 2001. *Nat Genet*. 2001. 28(1):37-41.



## ENCEFALOPATÍA ESTÁTICA DE LA INFANCIA CON CONSECUENTE NEURODEGENERACIÓN EN LA ADULTEZ (SENDA). REPORTE DE CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Zayed Haamid Hodich González<sup>1</sup>, Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano<sup>2</sup>, Samuel Gómez Carmona<sup>2</sup>, Cesar Utiel Becerra Ruiz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Pablo Guardado Chávez, Chiapas <sup>2</sup>Centro de rehabilitación e inclusión infantil teletón, Chiapas [doker\\_14@hotmail.com](mailto:doker_14@hotmail.com), [neofio1000@hotmail.com](mailto:neofio1000@hotmail.com)

Palabras Clave: Hierro, SENDA, WDR45

**Introducción:** Como su nombre lo describe, la encefalopatía estática de la infancia con consecuente neurodegeneración en la adultez (SENDA) puede describirse alélica a la neurodegeneración asociada a la proteína beta hélice (BPAN). La principal diferencia radica en la instauración del síndrome desintegrativo, distónico y parkinsoniano durante la 2da o 3era década de la vida en un contexto antelado por una discapacidad intelectual de moderada a severa para SENDA, mientras que en BPAN el síndrome desintegrativo ocurre durante la 1era década de la vida de manera precoz. Ambas condicionadas por mutaciones en el gen *WDR45* con patrón de herencia ligado al X dominante con un mecanismo de dominancia propuesto como haploinsuficiencia. La fisiopatología les clasifica en padecimientos asociados a errores de la autofagia, así como a los síndromes neurodegenerativos por acumulo de hierro (NBIA5), en este caso de predominio en sustancia nigra y núcleos de la base (globo pálido) identificables por resonancia magnética cerebral (RMN). El patrón mutacional reportado es amplio; y en conjunto, se han reportado cerca de 50 casos hasta septiembre 2019.

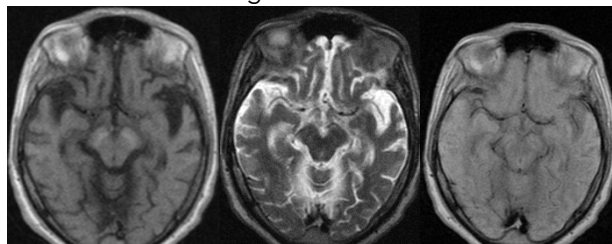
El objetivo del trabajo es el reporte del primer caso mexicano identificado y aporte descriptivo del fenotipo.

**Caso Clínico.** Femenino de 32 años quien ingresa al servicio de atención externa del CRIT Chiapas asignada como parálisis cerebral infantil (PCI) con consecuente pérdida de habilidades a partir de los 28 años de vida. Antecedentes familiares y prenatales sin relevancia para el padecimiento actual. Al año de vida evaluada por neurología y genética particular quienes identifican retraso psicomotor de origen desconocido. En terapia física y ce lenguaje desde entonces. DPM: Motor. Sostén cefálico 4 meses, marcha con apoyo 1 año, 2 años, sube escaleras con apoyo 4 años, Buceo con apoyo a los 10 años. Lenguaje: Balbuceo al año de vida, monosílabos: 2 años. Forma escasos bisílabos. Social, disfruta la compañía, dar y recibir muestras de afecto de su familia. Suspica ante desconocidos. A los 28 años de vida un rápido deterioro de lenguaje y motor, espasticidad, aparición de distonía, movimientos anormales (parkinsonianos), terrores nocturnos, aerofagia, dificultad para la deglución que ha progresado a líquidos. Pérdida

de peso acumulada (de 35 a 28 kg en 4 años, más de la mitad perdidos en el último año). Exploración Física: Microcefalia, peso y talla bajos frente estrecha, tendencia a mantener el cejo levantado, mirada fija, postura distónica en extremidades superiores e inferiores, marcha con base de sustentación amplia, parkinsoniana.

**Material y Métodos.** Abordaje neurológico y desintegrativo: RMN y extracción de ADN Genómico de leucocitos en muestra de sangre periférica del probando, generación de librería y subsecuente secuenciación masiva de nueva generación (NGS) panel dirigido a síndromes neurodegenerativos por acumulo de hierro.

**Resultados.** RMN: marcada atrofia cortical y cerebelosa, alteraciones de la intensidad en T1 y T2 de predominio en sustancia nigra. (Fig. 1.). Exoma clínico: Variante patogénica en el gen *WDR45*: c.684\_685dupGG a nivel de proteína p.Val229GlyfsTer59, no reportada en dbSNP, ClinVar ni tampoco mencionada en Human Gene Mutation Database Profesional 2019.2, por lo que se trata de una variante genética nueva.



**Fig. 1.** De izquierda a derecha, RMN, 3 cortes axiales, T1, T2 y FLAIR que identifican alteraciones de la intensidad de la sustancia nigra compatibles con acumulo de metales (hierro).

**Discusión.** El diagnóstico clínico y por neuroimagen permitieron llevar a la identificación del primer caso mexicano reportado de este tipo de síndrome neurodegenerativo por acumulo de hierro.

**Conclusiones.** SENDA y BPAN son un grupo creciente de padecimientos neurogenéticos. Su sospecha, diagnóstico y caracterización ayudaran al diseño de tratamientos específicos aun inexistentes. La PCI debe ser un diagnóstico de exclusión cuyos diferenciales genéticos se incrementan al pasar de los años.

**Agradecimientos.** Al paciente y sus familiares por colaborar con la difusión del caso y padecimiento. A todas las personas involucradas en el desarrollo de este trabajo.

**Bibliografía.** 1. Kimura, Y. et al. 2013. Brain Dev, May;35(5):458-61. 2. Chen, H. et al. 2018. Eur J Med Genet, Feb;62(2):149-160. 3. Wan, H. et al. 2019. Autophagy, Jun 23:1-17. 4. Ji, C. et al. 2019. Autophagy, Jun 25:1-11. 5. Chard, M. et al. 2019. Mol Genet Metab Rep, Jun 19;20:100483.

## SÍNDROME BAINBRIDGE-ROPER: CARACTERIZACIÓN EN LA ERA POSTGENÓMICA

Peña-Padilla Christian<sup>1</sup>, Aranda-Sánchez Cristian Irela<sup>1</sup>, Maciel-Cruz Eric Jonathan<sup>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, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"; <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", CUCS, Universidad de Guadalajara

[christian.pena@academicos.udg.mx](mailto:christian.pena@academicos.udg.mx)

*Palabras clave: ASXL3, Bainbridge-Ropers, Epigenética, Bohring-Opitz, Sashi-Pena*

**Introducción.** El síndrome Bainbridge-Ropers (SBR, OMIM #615485), es causado por mutaciones en el gen *Additional sex combs-like 3 (ASXL3)* ubicado en 18q12. Caracterizado por retraso en el crecimiento, problemas a la alimentación, discapacidad intelectual, así como dismorfias faciales que se sobreponen con el Síndrome Bohring-Opitz (BOS)<sup>1</sup>.

**Objetivo.** Reporte de una paciente con SBR diagnosticada mediante WES.

**Reporte clínico.** *Proposita* de 3 años de edad, producto de segunda gesta. Sin antecedentes gestacionales de importancia. Nace a las 38 semanas de gestación por parto, presentación cefálica. Peso 2740 g, (P25), talla 47 cm (P25), Apgar 8-9. Al nacimiento se detecta hipotonía, posteriormente presenta dificultad en la alimentación con enfermedad por reflujo gastroesofágico con diagnóstico intolerancia a la proteína de leche de vaca, retraso en el desarrollo psicomotor (Sostén cefálico: 8 meses, Sedestación: 1 año 3 meses, Deambulacion con ayuda: 3 meses, Lenguaje: Monosílabos a los 3 años). Somatometría (3 años): Peso: 8.19 kg (-5.38 D.E), Talla: 82 cm (-3.47 D.E), PC: 46 cm (-2.21 D.E). A la exploración física: Dolicocefalia, frente prominente, cresta metópica prominente, puente nasal alto, trocomegalia de pestañas, narinas hipoplásicas, paladar ojival, pezones invertidos, retroflexión de primeros ortijos, hiperlaxitud articular, hipotonía axial. Estudios de Gabinete: USG Renal: Normal, RMN de Cráneo: Quistes basales temporales, hipoplasia de cuerpo calloso, atrofia frontotemporal, PAETC: Normal. Cariotipo: 46,XX. Microarrays HD: arr(1-22,X)x2. WES: Identificó variante patogénica en estado Heterocigoto en el gen *ASXL3*, c.3106C>T p.(Arg1036\*) . No se identificó esta variante en ninguno de los padres.

**Discusión.** Alrededor de 30 casos han sido reportados en la literatura<sup>1,2,3,4,5</sup>. De los cuales todos han sido identificados mediante WES con diagnóstico de BOS-like, Discapacidad Intelectual o Autismo. El gen *ASXL3*, pertenece a la misma familia de genes que *ASXL1* y *ASXL2*, causantes de los Síndromes Bohring-Opitz y Sashi-Pena, respectivamente. Presenta sobreposición de fenotípica con con estos síndromes, entre las que se encuentran: Trigonocefalia, cejas arqueadas, nevus flammeus, retraso en el crecimiento, discapacidad intelectual y trastorno de la alimentación. La familia de genes *ASXL* funciona como proteínas de andamiaje epigenético que monta reguladores epigenéticos específicos y factores de transcripción de loci genómico específico incluyendo modificadores de histonas<sup>6</sup>.

**Conclusiones.** El SBR debe de ser sospechado en todo paciente con discapacidad intelectual, falla de medro y características sugestivas de BOS. La realización de un Panel de secuenciación que incluya los genes *ASXL1*, *ASXL2* y *ASXL3*, ofrecería un diagnóstico más rapido y con menor costo, evitando estudios costosos innecesarios.

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

### Bibliografía

1. Bainbridge et al. 2015 *Geno Medi* 2013 5:11.
2. Balasubramanian M. Et al. 2017 *J. Med Gen* 2017;54:537-543
3. Dinwiddie et al. 2013 *BMC Med Gem* 2013, 6:32
4. Giri et al. 2017 *Int J Ped End* 2017:8
5. Srivastava et al. 2016 *Hum Mol Genet.*2016, 25, 597-608.
6. Katoh M: Functional and cancer genomics of *ASXL* family members. *Br J Cancer* 109: 299-306, 2013.

## PRIMER REPORTE DE SÍNDROME BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA EN UMAE PEDIATRÍA DEL CMNO

Macías-Cervantes Mauricio Magdaleno de Jesús, Flores-Lagunes Luis Leonado, Aláez-Versón Carmen<sup>1</sup>, Carillo-Sánchez Karol, Molina-Garay Carolina, Jiménez-Olivares Marco, Celis-Jiménez Alejandro, Esparza-García Eduardo. Centro Médico Nacional de Occidente. <sup>1</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica, Laboratorio de Diagnóstico Genómico [magdaleno1790@gmail.com](mailto:magdaleno1790@gmail.com), [eduardoesparzagenetica@gmail.com](mailto:eduardoesparzagenetica@gmail.com)

Palabras clave: *Hamatoma, Tumor, Alteraciones arteriovenosas*

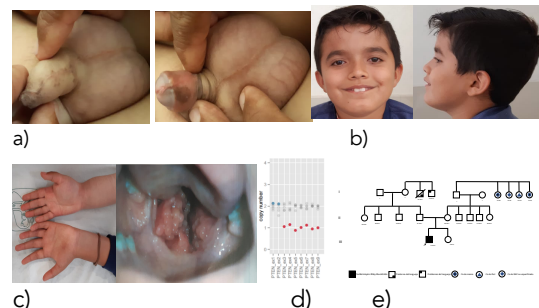
**Introducción:** El síndrome Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS, MIM #153480) pertenece al espectro del síndrome tumor-hamartoma asociados a variantes patogénicas en *PTEN* y se caracteriza por peso aumento al nacimiento, retraso global en el desarrollo, macrocefalia, máculas en el glande del pene, lipomas, hemangiomas y pólipos intestinales hamartomatosos. Presenta una incidencia de 1 en 200,000 (1).

**Objetivo:** Presentación de primer caso reportado de Síndrome Bannayan-Riely-Ruvalcaba en la UMAE, Pediatría, CMNO.

**Presentación de caso y métodos:** Niño de 12 años de edad, con madre de 38 años, sana, padre de 42 años con macrocefalia y problemas de aprendizaje, 2 primos hermanos paternos con problemas del aprendizaje, antecedente de cáncer de mama por rama materna y cáncer de tiroides por rama paterna. Peso al nacimiento 3.460Kg, talla 53cm, con antecedente de retardo en el desarrollo psicomotor, diagnóstico de discapacidad intelectual, trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Post-operado de amigdalectomía por lesiones papilomatosas, múltiples anomalías arteriovenosas en antebrazo/mano derecha, quiste de timo, lipoma en planta de pie izquierdo y cuello a nivel de C2. A la exploración física perímetro cefálico de 58cm (Z score de 3.02DE), efélides en pene; presencia de tumoraciones en cuello, antebrazo/mano y planta del pie; con lo cual se integra clínicamente el diagnóstico de BRSS.

Se realizó la extracción de DNA en sangre periférica. Se analizaron los exones y la regiones codificantes de 356 genes relacionados a cáncer hereditario mediante secuenciación de siguiente generación en el equipo MiSeq de siguiente generación. El análisis bioinformático se realizó en la plataforma Sophia Genetics DDM® e información de las bases de datos y literatura internacional.

**Resultados:** Se encontró una variante c.165-?\_1212+?del *PTEN* la cual provoca una delección de los exones 3-9 y la cual no ha sido reportada en caso de BRRS ni en otros síndromes tumor hamartoma relacionados a *PTEN* pero sí en paciente con leucemia linfoblástica aguda de células T.



Imágenes: A) características faciales y macrocefalia. B) Anormalidades en brazo y mano derecha en comparación a extremidad izquierda. C) Eférides en pene. D) Delección en exones 3-9. E) Árbol genealógico

**Conclusión:** El diagnóstico temprano de trastornos relacionados al gen *PTEN* es importante para el tratamiento y seguimiento. Además de la predisposición a tumoraciones benignas también se ha reportado un riesgo incrementado de cáncer. No hay evidencia de un riesgo aumentado de tumoraciones en BRRS malignas pero se recomienda dar seguimiento. *PTEN* es un regulador negativo de la vía PI3K/AKT/mTOR y se han usado inhibidores de la en caso severos de síndrome tumor-hamartoma relacionado a *PTEN*, en el paciente está teniendo reducción del tamaño de las lesiones vasculares con sirolimus, aunque no existen estudios de su eficacia y seguridad debe considerarse una opción de tratamiento (2,3,4).

### Bibliografía

- 1.- Sagi SV, Ballard DD, Dunn KR, Kahl CJ. ACG Case Report J 2014;1(2):90-92.
- 2.- Lobo-Muller E, Amaral JG, Babyn PS, Wang Q, John P. Semin Musculoskelet Radiol 2009;13:255-276
- 3.- Mendes RD, Sarmento LM, Canté-Barrett K, Zuurbier L, et al. Am Soc Hematol, 2014.
- 4.- Tan WM, Baris HN, Burrows PE, Robson CD, Alomari AI, et al. J Med Genet 2007;44:594-602.

## SÍNDROME DE SMITH KINGSMORE: REPORTE DE CASO

GM.Rosa María Hernández Camacho, César Augusto Gil Rosales, H. Angeles de Puebla,  
[rosamaria1805@hotmail.com](mailto:rosamaria1805@hotmail.com)

Palabras clave: Macrocefalia, discapacidad intelectual, gen mTOR.

**Introducción.** El síndrome de Smith-Kingsmore (SKS) [OMIM# 616638] es una enfermedad congénita rara, hay 27 casos descritos hasta ahora, con patrón de herencia autosómico dominante con expresividad variable, caracterizada por macrocefalia, hipoplasia medio facial, micrognatia, hipertelorismo, puente nasal deprimido, macrostomia, filtrum largo, tórax pequeño, diastasis de rectos, hipoplasia de uñas de los pies. Cursan con hipotonía, retraso del desarrollo motor, discapacidad intelectual y epilepsia de difícil control y comportamiento autista (1)

Mutaciones somáticas en el gen *mTOR* (blanco mamífero de Rapamicina), forma parte de una vía crítica de señalización intracelular, que regula entre otras cosas: el crecimiento y proliferación celular, la apoptosis, síntesis proteica y transcripción (2). La señalización alterada en *mTOR* proporciona la base para lo que ahora se llaman TORopatías, condiciones caracterizadas por convulsiones intratables, displasia cortical focal y hemimegalencefalia. (2)

Objetivo: Describir el cuadro clínico del primer paciente mexicano con SKS.

**Material y método.** Se realizó Historia clínica, Examen físico y Arbol genealógico.

**Reporte de caso.** RN sexo femenino, producto de la GII, madre de 30 y padre de 33 años, sanos, no consanguíneos. Obtenida por cesárea a las 38 sdg.

E.F.: Peso 3270 gr (Percentila 50), talla 48 cm (Percentila 25), Perímetro cefálico de 39 cm (Percentila 97) APGAR 9.

Macrocefalia aparente, occipucio prominente, frente amplia, abombada, fontanela anterior amplia y normotensa y posterior puntiforme,

orejas de implantación baja y rotación posterior, hipoplasia de tercio medio de cara, hipertelorismo, puente nasal ancho y muy deprimido, cuello corto. Tórax:pequeño y con pectus excavatum, soplo holosistólico. Columna, abdomen y genitales sin alteraciones Pies con uñas hipoplásicas. Múltiples Petequias en todo el cuerpo. Leve hipotonía generalizada.

Se valora por cardiología sin encontrar alteraciones.

**Resultados:** Estudios de Laboratorio y Gabinete: BHC: Trombocitopenia (Plaquetas 49 K/uL). US craneal y Ecocardiograma normales. Rx de extremidades pélvicas y torácicas normales. TAC de cráneo: disminución de volumen en esplenio de cuerpo calloso, a considerar disgenesia, leve dilatación en ventrículos laterales; IRM de encéfalo: Disminución de volumen cerebral cortical-subcortical de predominio temporooccipital bilateral y cerebelosos generalizado. Adelgazamiento del cuerpo calloso, a considerar hipoplasia, ventriculomegalia supratentorial.

**Conclusiones.** La proposita presenta datos clínicos de imagen y de laboratorio, característicos del Síndrome de Smith-Kingsmore. Nuestra paciente y la reportada por primera vez con este nombre, son las únicas dos reportadas con la presencia de trombocitopenia, de los 28 casos reportados hasta ahora (3).

### Bibliografía.

1. J. Genomes Exomes 2013,2:63.72
2. *Genes Dev.* 2004; 18 (16): 1926-1945
3. *Clinical Genetics* 2018; 93: 762-775

## SOBRECRECIMIENTO ASOCIADO A *PIK3CA*: EXPRESIVIDAD VARIABLE EN DOS CASOS

Kiabeth Robles Espinoza<sup>1</sup> Marisol Ibarra Ramirez<sup>1</sup> Areli López Uriarte<sup>1</sup> Shadai Chávez López<sup>1</sup> Alejandra Villareal Martínez<sup>2</sup>  
Jennifer J. Johnson<sup>3</sup> Leslie G. Bieseker<sup>3</sup> Laura E. Martínez de Villarreal<sup>1</sup>

Depto. de Genética<sup>1</sup> Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

Servicio de Dermatología<sup>2</sup> Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" UANL, National Human Genome Research Institute-Bethesda, MD, USA<sup>3</sup>

Palabras clave: *PIK3CA*, *PROS*, sobrecrecimiento

kiabethre@gmail.com, mibarra\_25@hotmail.com, areli.lopez@gmail.com

**Introducción:** la vía de señalización de PI3K/AKT/mTOR es un regulador de la proliferación celular. La fosoinositol 3-kinasa (PI3K) es un transductor de señal para receptores de factores de crecimiento y es bien conocido su rol en cáncer esporádico; además, mutaciones postcigóticas de *PIK3CA* (3q26.32) ocasionan síndromes de sobrecrecimiento agrupados como *PROS* (*PIK3CA*-related overgrowth spectrum). Debido al fenotipo de sobrecrecimiento asimétrico adiposo, muscular, esquelético, nervioso, las anomalías vasculares y cutáneas, es importante realizar el diagnóstico diferencial molecular con otros síndromes de sobrecrecimiento. A continuación, se presentan dos casos con diagnóstico de *PROS*.

**Caso 1:** masculino de 1 año 11 meses, 2ª gesta de madre y padre de 31 años, sanos, no consanguíneos. Nace por parto a las 40 SDG (semanas de gestación), con macrodactilia de 3er dedo derecho. Actualmente: tumoración en hemitórax derecho, límites poco definidos, no móvil ni dolorosa a la palpación; macrodactilia de 3er y 4º dedos derechos. Hitos del desarrollo normales.

**Caso 2:** masculino de 2 años 8 meses, 1ª gesta de madre y padre de 29 años, sanos, no consanguíneos. Se obtiene a las 40.3 SDG vía cesárea por macrosomía (peso 4.520 g, talla 54 cm), con asimetría facial, polidactilia postaxial en pie izquierdo y macrodactilia en pie derecho. Tiene retraso global del desarrollo. Actualmente persiste la hemihiperplasia facial izquierda; tórax asimétrico con tumoración de 3x3 cm; tumoración paraumbilical izquierda de 3x4 cm y cicatriz de hernioplastia inguinal derecha; escoliosis dorsal; sobrecrecimiento de miembro inferior izquierdo (5 cm más de longitud y grosor respecto al derecho). Pie izquierdo con polidactilia postaxial tipo A y macrodactilia en todos los ortejos.

**Resultados:** a partir de DNA obtenido de fibroblastos cultivados de biopsia de piel afectada y de linfocitos de sangre periférica, se realizó NGS (Secuenciación de Nueva Generación) de *PIK3CA* y *AKT*, en el NHGRI (National Human Genome Research Institute), protocolo 94-HG-0132 (Estudio del fenotipo y etiología de Proteus y enfermedades relacionadas) encontrando en ambos casos variantes patogénicas heterocigotas en *PIK3CA* en mosaico, previamente reportadas.

Caso 1. NM\_006218.3:c.3140A>T, p.(His1047Leu) localizada en el dominio quinasa de la subunidad catalítica p110 de PI3K. Caso 2. NM\_006218.3:c.1624G>A, p.(Glu542Lys) localizada en el dominio C2 de p110. Ambas son mutaciones de cambio de sentido.

**Discusión y conclusiones:** la presentación clínica del *PROS* es variable, manifestándose como sobrecrecimiento localizado (macroductilia) o afectando vasos sanguíneos, así como otros tejidos y órganos. Se presenta al nacimiento y es progresivo. Hay relación genotipo-fenotipo, siendo los *hotspots* localizados en 3 dominios de p110 (C2, helicoidal y quinasa) con afectación grave pero focal, como se reportaron en ambos casos. El momento del desarrollo embrionario y fetal en el que ocurren las mutaciones determina la distribución de los órganos afectados, definiendo así los diferentes fenotipos agrupados en *PROS*. La caracterización molecular resulta de suma importancia en *PROS* para otorgar un adecuado asesoramiento genético y en un futuro contemplar nuevas estrategias terapéuticas, basada en los inhibidores de la vía PI3K.

### Bibliografía

- 1- Ralitsa R. Madsen, Bart Vanhaesebroeck, and Robert K. Semple. Cancer-Associated *PIK3CA* Mutations in Overgrowth Disorders. *Trends in Molecular Medicine* 2018; 24(10):856-870.
2. Maria Chiara De Santis, et al. PI3K Signaling in Tissue Hyper-Proliferation: From Overgrowth Syndromes to Kidney Cysts. *Cancers* 2017; 9(30): 2-11.
3. Keppler-Noreuil KM, et al. *PIK3CA*-related overgrowth spectrum (*PROS*): Diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *American Journal of Medical Genetics* 2014; Part A 9999A:1-9.

## PARAPRESIA ESPÁSTICA HEREDITARIA TIPO 48. REPORTE DE LA PRIMERA FAMILIA MEXICANA.

Mónica Irad Norméndez Martínez (1), Alberto Hidalgo Bravo (2), Jesús Vázquez Briseño (1), Nayeli Esquitín Garduño (1), Nubia Fabiola Rodríguez González (1), Gabriela Almazán Bonora (1).

1) Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, 2) Instituto Nacional de Rehabilitación.

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

*Palabras clave: Paraparesia, Hereditaria, Complicada.*

**Introducción.** La paraparesia espástica hereditaria (HSP) constituye un grupo altamente heterogéneo de trastornos neurodegenerativos, definidos clínicamente por debilidad y espasticidad progresiva de extremidades inferiores (1,2). Existen más de 70 formas diferentes definidas por su base genética y, clasificadas clínicamente en formas puras y complicadas (3).

Reportamos los hallazgos clínicos y resultados de estudios practicados en los miembros afectados de una familia con Paraparesia Espástica Hereditaria 48.

**Material y Métodos.** Descripción clínica y de los resultados de estudios de laboratorio y gabinete practicados a los pacientes.

**Descripción clínica.** Caso 1. Paciente femenino de 15 años de edad, valorada inicialmente a los 12 años por ataxia y epilepsia. Producto de la primera gesta/4 de padres consanguíneos, hermana y hermano similarmente afectados. Sin antecedentes perinatales de importancia. Inicia su PA a los 6 meses de edad cuando se identifica retraso del desarrollo psicomotor, por lo cual ingresa a rehabilitación con mejoría paulatina. A los 12 meses presenta crisis convulsivas recibiendo manejo farmacológico desde dicho entonces con VPM. Comienza con desarrollo de rotoescoliosis torácica progresiva en infancia siendo realizada cirugía de columna a los 9 años de edad. Clínicamente presenta nistagmo horizontal intermitente, conducta amaurotica, temblor distal de intención, escoliosis dorsal severa con cicatriz postquirúrgica en dorso, REMS +++, pie equinovaro y marcha atáxica.

Caso 2. Paciente femenino de 7 años de edad y caso 3. Paciente masculino de 5 años de edad, similarmente afectados con cuadro caracterizado

por retraso del neurodesarrollo, nistagmo horizontal de inicio a los 4 meses de edad, marcha atáxica, lenguaje disartrico. Caso 3 con epilepsia desde el primer año.

Todos los pacientes fueron evaluados por cardiología sin identificar anomalía estructural o miocardiopatía/ Oftalmología reporta como sanos, a excepción del caso 2 en quien se identificó adelgazamiento coriorretinano a los 23 meses de edad.

**Resultados.** Estudios de neurofisiología: Neuroconducción motora y sensitiva de las 4 extremidades en límites de normalidad/ PEV que muestra vía visual en rango de normalidad/ PESS 4 extremidades en rangos de normalidad/ PEATC que muestran daño axonal bilateral severo en el caso 2. RMN cráneo: Atrofia cortical fronto-temporal bilateral (casos 2 y 3). Estudios de laboratorio: Vitamina E, AFP, CPK, lactato sérico, TMA, AOO y Análisis de isoformas de transferrina todos en parámetros normales. Secuenciación de exoma: reporta la presencia de mutación en homocigosis del gen *AP5Z1* c.881G>A (Arg294Gln).

**Discusión y conclusiones.** La HSP-48 es una condición con espectro clínico amplio, presentándose con formas de inicio en etapa adulta y formas de inicio temprano (previamente reportado). Se trata de una variante complicada, descrita anteriormente en 5 pacientes. Reportamos a la primera familia mexicana con esta condición. El abordaje genómico de las HSP es necesario para definir espectro clínico y en un futuro abrir opciones terapéuticas en los pacientes.

**Bibliografía.** 1) Pensato V, Castellotti B, et al., Brain. 2014; 137(7):1907-20. 2) Slabicki M, Krastev DB, et al., PLoS Biol. 2010; 8(6):e100408. 3) Hirst J, Edgar JR, et al., Hum Mol Genet. 2015; 24(17):4984-96.

## AMPLIANDO EL ESPECTRO FENOTÍPICO DEL SÍNDROME DE SMITH KINGSMORE: REPORTE DE UN CASO

Elizondo-Plazas A, Ibarra-Ramírez M, Martínez-de-Villarreal LE  
Hospital Universitario "Dr. José E. González "  
Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León, México.  
[anasofia\\_792@hotmail.com](mailto:anasofia_792@hotmail.com), [m.ibarrar@gmail.com](mailto:m.ibarrar@gmail.com)  
Palabras clave: mTOR, kingsmore, macrocefalia

**Introducción.** Las mutaciones en estado heterocigoto en línea germinal en el gen *MTOR* (OMIM 601231) generan el síndrome de Smith Kingsmore (SKS; OMIM 616638), caracterizado por discapacidad intelectual, macrocefalia y trastorno del desarrollo neurológico. (1) En el 2013 se presentó el primer caso de una niña con megalencefalia y convulsiones intratables diagnosticadas con mutación *MTOR* en múltiples linajes celulares. (2) La proteína mTOR es una serina-treonina quinasa de 289 kDa que pertenece a la familia de las quinastas relacionadas con la vía de señalización de la fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). Según su función, mTOR regula positivamente el crecimiento y la proliferación celular al promover muchos procesos anabólicos. Estos incluyen la biosíntesis de proteínas, lípidos y orgánulos, y también pueden limitar los procesos catabólicos como la autofagia. (3)

**Material.** Un varón de cinco años fue enviado a la consulta de Genética por macrocefalia y retraso global del desarrollo. Primera gesta de padres no consanguíneos, sin antecedentes heredofamiliares relevantes. Madre con control prenatal adecuado, durante el tercer trimestre, se diagnosticó macrocefalia por ultrasonido con sospecha de hidrocefalia. El embarazo se culminó a las 38 semanas de gestación vía cesárea debido a preeclampsia y oligohidramnios. Peso al nacer de 3,960g (P90) y talla de 53 cm (P80). Posteriormente, por parte del servicio de pediatría se realizó resonancia magnética cerebral simple evidenciando quiste aracnoideo, asimismo se reportó electroencefalograma sin hallazgos alterados.

**Métodos.** A la exploración física macrocefalia con perímetro cefálico de 56cm (>3SD), fisuras palpebrales de 3.2cm (>1SD) oblicuas hacia abajo estrabismo y cataratas bilaterales, hipertelorismo, nevus flammeus en el puente y la punta nasal, alas nasales antevertidas y filtrum largo. Con sospecha clínica de SKS y realizando el abordaje por sobrecrecimiento y macrocefalia se decide la realización de un exoma clínico.

**Resultados.** Por medio de secuenciación de siguiente generación (NGS) utilizando plataforma Illumina, se identificó una variante heterocigota probablemente patogénica en el gen *MTOR*, c.5663T>G p(Phe1888Cys). Se verificó mediante secuenciación Sanger, garantizando

una especificidad >99.9% para la variante reportada. El resultado obtenido fue compatible con el diagnóstico genético de Síndrome de Smith-Kingsmore.

**Discusión.** La variante detectada en el gen *MTOR* ha sido descrita previamente; en pacientes con convulsiones, retraso cognitivo, discapacidad intelectual y trastornos del comportamiento, hipotonía y macrocefalia. (4) En ClinVar, esta variante está catalogada como patógena. Se clasifica como probablemente patógena (clase 2) de acuerdo con las recomendaciones de la ACMG. En 2017, se describieron cuatro pacientes con SKS, confirmando que pertenece al grupo de "mTORpatías", un término introducido para describir trastornos neurológicos caracterizados por arquitectura cerebrocortical alterada, morfología neuronal anormal y epilepsia intratable como consecuencia de la hiperactivación en la señalización de mTOR, lo que sugiere un sustrato histopatológico para la epileptogénesis. (5) Hasta la fecha, solo se han descrito 10 variantes en el gen *MTOR* en 28 familias con SKS.

**Conclusiones.** En este breve informe compartimos el primer caso de un paciente mexicano con SKS con presencia de cataratas bilaterales, no descritas previamente y ausencia de epilepsia relacionada durante un lapso de cinco años ampliando el espectro de éste síndrome recientemente descrito.

### Bibliografía.

1. Moosa S, Helena B, Altm J, Beleggia F, Peter N, Li Y, et al. Smith-Kingsmore Syndrome: A Third Family with the *MTOR* Mutation c.5395G>A p.(Glu1799Lys) and Evidence for Paternal Gonadal Mosaicism. 2016.
2. Smith LD, Saunders CJ, Dinwiddie D. Journal of Genomes and Exomes Exome Sequencing Reveals De Novo Germline Mutation of the Mammalian Target of Rapamycin (*MTOR*) in a Patient with Megalencephaly and Intractable Seizures. 2014.
3. Laplante M, David M. mTOR signaling at a glance. 2009.
4. Møller RS, Weckhuysen S, Chipaux M, Marsan E, Taly V, Bebin EM, et al. Germline and somatic mutations in the *MTOR* gene in focal cortical dysplasia and epilepsy. 2016.
5. Mena R De, Dapia I, Palomares M. mutations in Smith-Kingsmore syndrome: four additional patients and a review. 2017.

## DIAGNÓSTICO CLÍNICO Y RADIOGRÁFICO DE DEFICIENCIA DE FOSFORILACIÓN OXIDATIVA TIPO 11 (COXPD11). REPORTE DE CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA.

Itzihuari Yolanda Silva Jose<sup>1</sup>, Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano<sup>2</sup>, Samuel Gómez Carmona<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Universidad Pablo Guardado Chávez, Chiapas

<sup>2</sup>Centro de rehabilitación e inclusión infantil teletón, Chiapas

<sup>1</sup>[itzihuarisilva@gmail.com](mailto:itzihuarisilva@gmail.com), <sup>2</sup>[neofio1000@hotmail.com](mailto:neofio1000@hotmail.com)

**Palabras Clave:** COXPD11, Quistes, Leucoencefalopatía

**Introducción:** La encefaloneuromiopatía infantil por un defecto de la traducción mitocondrial o también llamada deficiencia de la fosforilación oxidativa tipo 11 (COXPD11) es un padecimiento génico, autosómico recesivo por mutaciones bialélicas en el gen *RMND1* que repercute en el metabolismo mitocondrial. Las funciones imputadas de la proteína y su consecuente fisiopatología la consideran como una proteína ubicua de la membrana mitocondrial necesaria para el ensamblaje de los complejos de la cadena respiratoria, así como participe en el anclaje y estabilización ribosomal para la traducción de proteínas en la matriz mitocondrial. Los fenotipos clínicos presentan expresividad variable, desde casos letales de encefalomiopatía infantil con acidosis láctica, hasta retraso psicomotor, hipoacusia neurosensorial, hipotonía, y alteraciones renales (forma y función). A través del estudio de resonancia magnética cerebral (RMN) puede identificarse una leucoencefalopatía quística distinguible de otras por la localización exclusiva de sus quistes (lóbulo temporal, usualmente de manera bilateral simétrica).

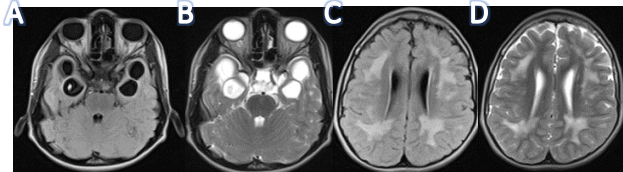
El objetivo del trabajo es difundir el padecimiento, diagnósticos diferenciales y su hallazgo característico por RMN cerebral.

**Caso Clínico.** Masculino de 7 años 8 meses de edad referido al CRIT Chiapas bajo el diagnóstico clínico de retraso psicomotor y microcefalia, pb infección congénita por citomegalovirus. Antecedentes familiares: Gesta 1 de 1, Consanguinidad, e Isonimia negada, padres originarios de la misma comunidad aparentemente sanos. Antecedentes prenatales y perinatales sin relevancia para el padecimiento actual. DPM: Sostén cefálico: 3 años, sedestación con apoyo 4 años, bipedestación: 6 años, Lenguaje: Balbuceo 1 año, monosílabos: 1 año 6 meses, bisílabos 2 años, actualmente bisílabos ocasionales. Sin control de esfínteres. Adecuadas relaciones interpersonales para el nivel de desarrollo. Sin control. Exploración Física: Peso (p5) talla: (p75) perímetro cefálico (p5). Plagiocéfalo, cabello regular, frente estrecha, cejas escasas y dispersas, fisuras palpebrales horizontales y largas, nariz regular, mejillas prominentes, filtrum y labios regulares, paladar íntegro, con úvula pequeña, pabellones auriculares de adecuada implantación. Tórax normolíneo, abdomen sin visceromegalias, genitales masculinos con testículos en bolsa escrotal, fimosis, región perianal normal. Extremidades tono disminuido. Piel hipopigmentada.

Neurológicamente despierto, tranquilo, no comunica, no interactúa, conductas estereotipadas, conductas auto y heteroagresivas.

**Material y Métodos.** IgG IgM TORCH (realizado al año de vida), potenciales auditivos (6 años), RMN Cerebral (6 años 6 meses), USG Renal y Ecocardiograma (7 años).

**Resultados.** IgG e IgM positivos para citomegalovirus. Potenciales auditivos referidos sin alteraciones, RMN Cerebral (Fig. 1.), USG Renal y Ecocardiograma sin alteraciones.



**Fig. 1.** RMN cerebral, cortes axiales, A y B, FLAIR y T2 respectivamente. Quistes simétricos bilaterales en lóbulos temporales. C y D, FLAIR y T2 respectivamente. Hipomielinización central que respeta fibras en U.

**Discusión.** Estudios indirectos (serológicos) de infección congénita del acrónimo TORCH (sobre todo aquellas realizadas fuera del periodo pre y neonatal) siempre deben interpretarse sugestivos e idealmente considerar otros diagnósticos diferenciales. Las características fenotípicas y estudios de neuroimagen apoyan el diagnóstico clínico de COXPD11, sin embargo, existen leucoencefalopatías quísticas a considerar dentro del diagnóstico diferencial.

**Conclusiones.** Existen leucoencefalopatías a considerar en el abordaje diferencial de infección congénita por agentes del acrónimo TORCH entre las que destacan COXPD11, el cual presenta una combinación de hipomielinización asociada a alteraciones quísticas características en lóbulos temporales.

Claramente justificada la realización de estudio de cadena respiratoria, así como secuenciación masiva de nueva generación con un panel de leucoencefalopatías quísticas que por lo menos incluya COXPD11, leucoencefalopatías quísticas con o sin megalencefalia, y acidemia glutárica tipo 1 entre otros.

**Agradecimientos.** Al paciente y sus familiares por colaborar con la difusión del caso y padecimiento. A todas las personas involucradas en el desarrollo de este trabajo.

**Bibliografía.** 1. Ulrick, 2016. *Pediatr Neurol*, Jan;66:59-62. 2. Shiau, Y. et al. 2016. *J Med Genet*, 53:768-775. 3. Janer, A. et al. 2012. *BMC Res Notes* 9:325. *Am J Hum Genet*, 2012 Oct 5; 91(4): 737-743. 4. García-Díaz, B. et al. 2012. *Am J Hum Genet*, Oct 5; 91(4): 729-736. 5. Gupta, A. et al. 2016. *BMC Res Notes*, 9:325.



## NEUTROPENIA CONGÉNITA SINDRÓMICA TIPO 4. REPORTE DE CASO.

Adriana Ruiz Herrera<sup>1</sup>, Ignacio Camacho Meza<sup>2</sup>, Eunice Sandoval Ramírez<sup>2</sup>,

Dulce María Ortiz Solís<sup>3</sup>, Estlaciua Wanani Licea<sup>4</sup>

1.Genética Médica, 2.Inmunología, 3.Dermatología, 4.Infectología,

Hospital de Especialidades Pediátrico de León.

ruizhadriana@hotmail.com

*Palabras clave: Neutropenia Congénita, SCN4, G6PC3*

**Introducción.** El Síndrome de Hiperfosfatasa con Discapacidad Intelectual, también conocido como Síndrome de Mabry o HPMRS por sus siglas en inglés, pertenece a un grupo heterogéneo de deficiencias de biosíntesis de glicosilfosfatidilinositol. Se caracteriza por elevación persistente de la fosfatasa alcalina, discapacidad intelectual, dismorfias y malformaciones. Existe expresividad clínica muy variable desde discapacidad intelectual leve no sindrómica hasta formas sindrómicas severas con malformaciones múltiples (1). Se han encontrado variantes en 16 genes *PIG* y *PGAP*, con patrón de herencia autosómico recesiva (2). Se considera una prevalencia menor a 1/1'000,000.

El objetivo de este trabajo es hacer la descripción de una paciente con diagnóstico de Síndrome de Hiperfosfatasa con Discapacidad Intelectual, asociado a dentinogénesis imperfecta y mosaico pigmentario.

**Caso Clínico.** Paciente de 7 años de edad producto de la gesta 2 de 3, de padres sanos no consanguíneos, con un aborto previo. Tiene antecedente de arteria umbilical única, presenta discapacidad intelectual, macrodisco óptico bilateral, dentinogénesis imperfecta, prolapso de la válvula mitral, ectopia renal derecha cruzada, escoliosis congénita compensada, coxa valga bilateral, mosaicismo pigmentario, hipoplasia de la uña del 5to orjejo bilateral, dismorfias menores, y niveles de fosfatasa alcalina persistentemente elevados.

A la exploración (*Figura 1*) discreta ptosis palpebral, dentinogénesis imperfecta con microdoncias, escoliosis, hernia umbilical pequeña, varias dismorfias menores.



**Fig 1. Fenotipo.** A) Cejas anchas, fisuras palpebrales largas, discreta ptosis palpebral derecha, pabellones auriculares grandes. B) Dentinogénesis imperfecta, microdoncias, diastema. C) Mosaico pigmentario, hernia umbilical pequeña. D) Diastasis entre 1er y 2do orjejo, hipoplasia de la 5ta uña.

**Material y Métodos.** Previo consentimiento informado se realizó cariotipo en sangre periférica, piel clara y oscura como parte del Protocolo de Mosaico Pigmentario del Instituto Nacional de Pediatría. Pendiente molecular.

**Resultados.** El cariotipo reportó 46,XX normal en 50 metafases con 450-500 bandas de resolución.

**Discusión.** Previamente se han reportado alteraciones dentales en este grupo de síndromes. Sin embargo a nuestro conocimiento la dentinogénesis imperfecta y el mosaicismo pigmentario no están previamente reportados. Llama la atención que en pacientes con Hipofosfatasa sí está reportada la dentinogénesis imperfecta. Se requieren más estudios para entender los mecanismos subyacentes en la patología dental de pacientes con Hiperfosfatasa.

**Conclusiones.** Reportamos el caso de una paciente con Síndrome de Hiperfosfatasa y Discapacidad Intelectual, con nuevos hallazgos clínicos. La mayoría de este grupo de síndromes se diagnostica por secuenciación de exoma/genoma dada la rareza de estos trastornos y la heterogeneidad en el fenotipo. A pesar de la baja prevalencia, se sugiere incluir la determinación de niveles de fosfatasa alcalina como una prueba de tamizaje simple y sensible para cualquier paciente con discapacidad intelectual sin causa establecida, sobre todo si presenta braquitefalangia y/o hipoplasia de la uña del 5to dedo u orjejo.

**Agradecimientos.** A los padres por el consentimiento para estudios y fotografías clínicas.

### Bibliografía.

1. Knaus A, Awaya T, Helbig I, Afawi Z, Pendziwiat M, et al. Rare Noncoding Mutations Extend the Mutational Spectrum in the PGAP3 Subtype of Hyperphosphatasia with Mental Retardation Syndrome. *Hum Mutat.* 2016 Aug;37(8):737-44.
2. Knaus A, Pantel JT, Pendziwiat M, Hajjir N, Zhao M, et al. Characterization of glycosylphosphatidylinositol biosynthesis defects by clinical features, flow cytometry, and automated image analysis. *Genome Med.* 2018 Jan 9;10(1):3.

## ANÁLISIS DE LA VARIANTE p.Thr592Ala EN EL GEN *TNR* COMO CAUSA PROBABLE DE ENFERMEDAD DE PARKINSON HEREDITARIO

Eny Paola Linares Mendoza<sup>1</sup>, Carlos Zúñiga Ramírez<sup>2</sup>, Iris Gisell Tirado Torres<sup>1</sup>, Mauricio Rene Murillo Vilches<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médico Genetista, GD Technologies; <sup>2</sup>Neurólogo, Hospital Civil de Guadalajara; <sup>3</sup>Director Médico, GD Technologies

Palabras clave: Parkinson, Secuenciación de Exoma Completo, *TNR*

**Introducción.** La Enfermedad de Parkinson (EP) es un desorden neurodegenerativo caracterizado por temblor en reposo, rigidez muscular, bradicinesia e inestabilidad postural. En cuanto a su etiología es un trastorno multifactorial resultado de la compleja interacción entre factores genéticos y no genéticos, sin embargo, gracias a nuevos abordajes con tecnologías de secuenciación masiva la detección de factores genéticos ha aumentado. Se considera que del 5 al 10% de los casos con EP es posible identificar una causa monogénica. Además de las causas monogénicas de EP otros genes y loci de susceptibilidad han sido identificados, algunos de estos se han descrito como modificadores que pueden influenciar el riesgo y la presentación clínica de la enfermedad. El objetivo del presente estudio es resaltar la relevancia de la secuenciación masiva en la identificación de variantes relacionadas con EP en un paciente al que se le realizó Secuenciación de Exoma Completo (SEC).

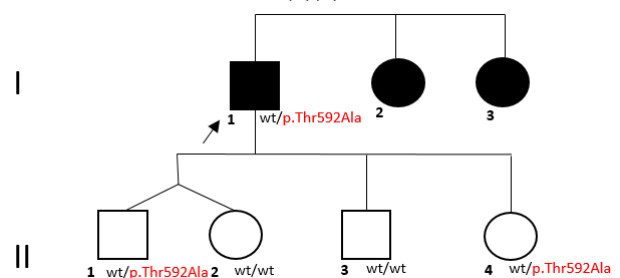
**Caso clínico.** Se trata de un masculino de 78 años con diagnóstico clínico de EP. Antecedentes familiares de EP en dos hermanas. Se solicita SEC para descartar variantes monogénicas como causales.

**Métodos.** Se realizó la extracción de ADN a partir de sangre periférica por métodos conocidos, se procedió a realizar SEC en la plataforma Illumina HiSeq. Las variantes identificadas se analizaron utilizando el software GeneSystems. La confirmación y el análisis de segregación se realizó por secuenciación Sanger.

**Resultados.** Se identificó una variante probablemente patogénica en estado heterocigoto en el gen *TNR* en las coordenadas genómicas g.175386035:T>C, c.1774A>G, en estado heterocigoto, los parámetros *in silico* (Condel Prediction, SIFT y Polyphen) la catalogan como deletérea, frecuencias alélicas: gnomAD 0.000186, ESP 0.0009302 y 1000 G sin reporte. En el análisis de segregación la variante se encontró en estado heterocigoto en dos de los hijos del probando (Fig. 1).

**Discusión.** El gen *TNR* codifica para Tenascina-R una proteína de la matriz extracelular expresada principalmente en el sistema nervioso central que se localiza alrededor de las neuronas motoras y sobre los

axones motores de la médula espinal, cerebelo, hipocampo y bulbo olfatorio. Existe fuerte evidencia que sugiere un papel importante en la iniciación de la migración radial de las células durante la neurogénesis (1)(2). También está involucrada en el crecimiento neuronal, adhesión celular neuronal, y funcionamiento de los canales de sodio (3)(4).



**Fig. 1 Segregación de la variante en la familia.**

En el 2016 Farlow JL et al. (5), publicaron un paciente con EP de inicio temprano (edad de diagnóstico a los 49 años) heterocigoto compuesto para la variante p.Thr592Ala y la segunda variante en el gen *TNK2* (p.Arg877His), cabe destacar que en el presente estudio no se encontraron variantes clínicamente relevantes en el segundo gen (*TNK2*), pero no se descartó la presencia de variantes en el número de copias por limitaciones propias de esta metodología. Estos dos genes no habían sido previamente asociados con EP, aunque están ligados a funciones críticas de las neuronas.

**Conclusiones.** Se trata del segundo reporte de la variante p.Thr592Ala en el gen *TNR* relacionada con EP familiar, se necesitan futuros estudios funcionales para confirmar su impacto en la patogénesis de la EP, pero este trabajo pone de manifiesto la importancia de los estudios de secuenciación masiva en enfermedades complejas.

**Agradecimientos.** A la familia por la autorización para la publicación del presente trabajo.

### Bibliografía.

1. Saghatelian, A., et al. (2004). *Nature Neuroscience*, 7(4), 347–356.
2. Leprini, A. et al. (1996). *Journal of Biological Chemistry*, 271(49), 31251–31254.
3. Jakovcevski, I. et al. (2013). *Amino Acids*, 44(4), 1115–1127.
4. Anlar, B., et al. (2012). *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 44(9), 1385–1389.
5. Farlow, J. L., et al. (2016). *JAMA Neurology*, 73(1), 68–75.

## CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO DE UNA NUEVA VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN *INS* ASOCIADA A DIABETES HEREDITARIA.

Etzalli Pamela Linares Chávez (1), Melania Abreu González (2), Victor Missael Flores López (2) Mauricio René Murillo Vilches (3). 1) Hospital Ángeles Metropolitano, 2) Laboratorio Genos Médica, 3) Hospital San Ángel Inn Universidad.

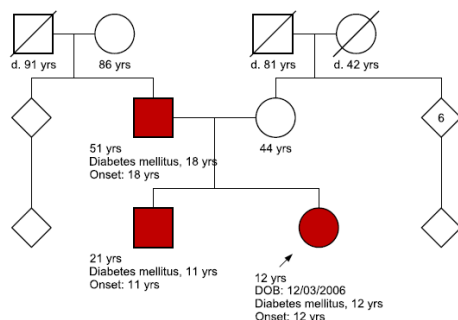
*Palabras clave: diabetes, INS, variante patogénica.*

**Introducción.** El gen *INS* se localiza en el brazo corto del cromosoma 11 en la región 11p15.5, tiene 3 exones. Este gen codifica para un péptido denominado proinsulina que, al ser procesado da lugar a la hormona péptidica conocida como insulina. Aproximadamente 1-2% de todas las causas de diabetes es por etiología monogénica y de estos casos, menos del 1% son causados por variantes patogénicas en el gen *INS*. Las alteraciones genéticas en el gen *INS*, conducen a una disfunción de las células beta pancreáticas.

El objetivo es realizar correlación genotipo-fenotipo en una familia con una variante patogénica nonsense nueva, identificada por secuenciación exoma.

**Métodos:** Análisis de exoma empleando el kit Illumina Exome Panel, secuenciación Sanger.

**Resultados:** Descripción clínica: Femenino de 12 años la cual inicia con sintomatología sugestiva de diabetes. Cuenta con antecedente de hermano y padre con probable diabetes tipo 1 (Fig.1). Dentro del abordaje genético se solicitaron los siguientes estudios: Péptido C 0.58, anticuerpos: negativos, Acido glutámico descarboxilasa <5.



**Fig.1** Árbol Genealógico

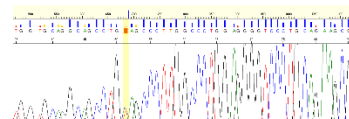
Debido a la forma de presentación y a los antecedentes familiares, se solicita exoma clínico, en el cual se prestó principal interés en 29 genes asociados a diabetes, reportando lo siguiente:

Gen	Genotipo	NM_000207.2	NP_000198.1	Clasificación
<i>INS</i>	Heterocigoto	c.232C>T	p.Gln78*	Variante patogénica

La variante fue confirmada por secuenciación Sanger (Fig. 2). Posteriormente, se identificó en el padre y el

hermano, en los cuales se tenía al diagnóstico de Diabetes tipo 1.

**Fig 2.** Secuenciación Sanger.



**Discusión.** Las variantes en el gen *INS* están asociadas a diabetes mellitus insulino dependiente tipo 2 (MIM: #125852), diabetes mellitus neonatal permanente (MIM: #606176), hiperproinsulinemia (MIM: #616214) y a diabetes juvenil de inicio tardío tipo 10 (MIM: #613370). El fenotipo de la familia descrita, no corresponde a los fenotipos clásicos del gen *INS* (OMIM). Con base al resultado del exoma, se realizó una revisión de base de datos (clinVar) dando como resultado que no se han descrito previamente variantes nonsense en este gen. En la publicación de Lui M. et al (2010) se describió un fenotipo de diabetes insulino deficiente que fue denominado MIDY (Mutant *INS*-gene induced Diabetes of Youth), el cual es causado por un efecto dominante negativo en el plegamiento de la proinsulina. Esta alteración en el plegamiento conduce a apoptosis de la célula b-pancreática y como consecuencia déficit de insulina. Dado, este contexto clínico y la variante identificada, que no ha sido descrita previamente, surge la interrogante sobre si se trata de una nueva entidad sindrómica de diabetes hereditaria.

**Conclusión.** Las variantes patogénicas en el gen *INS* son responsables de diferentes fenotipos de Diabetes hereditaria. Por lo tanto, la correlación fenotipo-genotipo es de vital importancia para un adecuado asesoramiento genético.

**Bibliografía.** 1) Dusatkova L. et al. Frameshift mutations in the insulin gene leading to prolonged molecule of insulin in two families with Maturity-Onset Diabetes of the Young. *European Journal of Medical Genetics* (2015) 1-5. 2) Liu M. et al. Mutant *INS*-Gene Induced Diabetes of Youth: Proinsulin Cysteine Residues Impose Dominant-Negative Inhibition on Wild-Type Proinsulin Transport. 2010. *PLoS One*; 5:1-13. 3) Colombo C. et al. Seven mutations in the human insulin gene linked to permanent neonatal/infancy-onset diabetes mellitus. (2008). *The Journal of Clinical Investigation*. 118: 2148-2156. 4) Liu M. et al. *INS*-gene mutations: From genetics and beta cell biology to clinical disease. (2015). *Mol Aspects Med*; 42: 3-18.

## PANCREATITIS CRÓNICA HEREDIARIA. TRES CASOS FAMILIARES NO RELACIONADOS.

Leonardo Javier Mejía Marín (1), Jorge Alberto Macías Flores (2)

1) Hospital General del Estado de Chihuahua, "Dr. Salvador Zubirán Anchondo". 2) Hospital Infantil de Especialidades del Estado de Chihuahua

[leo\\_jmm10@hotmail.com](mailto:leo_jmm10@hotmail.com) / [dr.maciasflores@hotmail.com](mailto:dr.maciasflores@hotmail.com)

Palabras clave: *pancreatitis hereditaria, pancreatitis crónica, PRSS1.*

**Introducción.** La pancreatitis hereditaria es una causa rara de pancreatitis, fue descrita por primera vez en 1952 por Comfort y Steinberg. En 1996, Le Bodic et al., reportan un análisis familiar con 249 miembros en 8 generaciones, nacidos entre 1800 y 1993. Describieron un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia incompleta (80%). La prevalencia es desconocida, en el 2006 en Alemania se reportó un estimado de 1/800 000 y en Francia de reportó con 0.3/100 000 (1). *PRSS1* codifica para el tripsinógeno, el cual es secretado por el páncreas y se escinde a su forma activa en el intestino delgado. Además de variantes puntuales en *PRSS1*, ya se han reportado casos de pancreatitis crónica relacionadas a duplicaciones que involucren a dicho gen (2).

**Objetivos.** Describir los casos de tres familias no relacionadas con prueba genética positiva para pancreatitis crónica hereditaria.

**Descripción de los casos. Caso 1:** Paciente femenino de 6 años, con dos episodios de pancreatitis durante un año, en el último cuadro ameritó hospitalización por una semana. Niega AHF relacionados con pancreatitis. A la EF la paciente no tiene dismorfias, peso y talla bajos, ya en abordaje por nutrición y endocrinología pediátrica. Madre portadora de la misma alteración genética sin clínica de pancreatitis, hermano negativo para la variante. **Caso 2:** Paciente masculino de 7 años con inicio de cuadros de dolor abdominal desde los 4 años, ha estado hospitalizado en varias ocasiones por episodios de pancreatitis recurrentes y ya presenta pseudoquistes pancreáticos. Niega AHF relacionados con pancreatitis, padre diabético diagnosticado a los 27 años y abuela paterna diabética. A la EF sin dismorfias aparentes, con edad aparente menor a la cronológica, peso y talla bajos, actualmente en abordaje. Además de la variante en *PRSS1* el paciente es heterocigoto para una variante patogénica en *CFTR*. Padre y abuela paterna portadores de la variante en *PRSS1*. **Caso 3:** Paciente femenina de 12 años con dos episodios de pancreatitis, el primero a los 5 años que ameritó hospitalización por 6 días y el segundo a la edad de

11 años en el cual se encontró un lito de origen biliar. AHF negados en relación con pancreatitis. A la EF sin dismorfias aparentes, peso y talla dentro de parámetros normales. Pendientes resultados de estudio genético familiar.

**Estudios moleculares.** Se realizó en un laboratorio particular (INVITAE) y consistió en el análisis de un panel de genes involucrados en la pancreatitis crónica (*CASR, CFTR, CPA1, CTSC, PRSS1* y *SPINK1*). En los tres casos se encontró una duplicación completa del gen *PRSS1*. En los casos que fue posible se continuó con el análisis en el resto de la familia.

**Discusión.** La pancreatitis es una condición rara en la edad pediátrica, posterior a descartar las alteraciones más frecuentes se debe pensar en la etiología genética como causa de estos cuadros. Previo a realizar algún estudio genético es importante que el paciente y sus familiares sepan que no se modificará el tratamiento ya que hasta el momento no se tiene un manejo específico. La importancia de realizar el estudio genético está en corroborar el diagnóstico y abordar a la familia en búsqueda de más portadores de las alteraciones y de esa forma poderles ofrecer un asesoramiento genético correspondiente y complementar la vigilancia por parte de gastroenterología ya que al paso del tiempo de pueden presentar complicaciones agregadas como la diabetes e incluso en casos raros, transformación maligna (3).

Con la descripción de estos casos de busca recordar la existencia de esta patología tan poco frecuente en la población y como el espectro clínico puede variar, ya sea por la penetrancia incompleta que presenta esta condición o la coexistencia de mutaciones en otros genes relacionados a pancreatitis.

### Bibliografía:

- 1.- Rebours V, Lévy P, Ruzsniwski P. Dig Liver Dis. 2012 Jan;44(1):8-15. doi: 10.1016/j.dld.2011.08.003.
- 2.- Le Maréchal C1, Masson E, Chen JM, Morel F, Ruzsniwski P, Levy P, Férec C. Nat Genet. 2006 Dec;38(12):1372-4.
- 3.- Kargl S, Kienbauer M, Duba HC, Schöfl R, Pumberger W. J Pediatr Surg. 2015 Apr;50(4):511-4. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2014.05.016.

## DISPLASIA LINFÁTICA GENERALIZADA: REPORTE DE MUTACIONES HETEROCIGOTAS COMPUESTAS EN *PIEZO1* EN UNA PACIENTE DEL NORTE DE MÉXICO

Carolina Isabel Galaz Montoya  
Hospital Infantil del Estado de Sonora, ISSSTESON  
carolina.galazm@gmail.com

*Palabras clave: displasia linfática congénita, molecular, linfedema, gen PIEZO1*

**Introducción:** La displasia linfática generalizada (DLG), es una forma infrecuente de linfedema primario, caracterizado por linfedema generalizado y uniforme que afecta todos los segmentos corporales, con involucro intestinal, pulmonar y cardíaco. Varios genes han sido asociados a DLG autosómica recesiva, dentro de ellos, el más reciente es el gen *PIEZO1* (1), el cual también ha sido asociado a estomatosis hereditaria deshidratada (DHS) autosómica dominante con o sin hiperkalemia y/o edema perinatal. Ambos padecimientos muestran sobreposición fenotípica (hidrops fetal y edema perinatal han sido reportados en ambos) (2).

**Objetivo:** Reportar las características clínicas y genéticas del primer caso de DLG por mutaciones en *PIEZO1* confirmado en México.

**Materiales y Métodos:** Femenina de dos años, referida a genética por edema generalizado. Se realizó evaluación clínica integral, y se tomaron muestras de sangre y se enviaron a laboratorio especializado en genética para exoma clínico.

**Resultados:** Caso clínico: Femenina de dos años, originaria de Hermosillo, Sonora, hija de padres jóvenes aparentemente sanos, no consanguíneos. Sin antecedente de diagnóstico prenatal, con evidencia de edema generalizado al nacimiento. A la exploración física, se identifica paciente con

adecuado desarrollo psicomotriz, con talla y peso dentro de percentiles para su edad, con presencia de edema periorbitario, y generalizado en miembros torácicos y pélvicos, siendo más evidente en regiones distales. El exoma clínico encontró mutaciones heterocigotas compuestas en el gen *PIEZO1* [c.786C>A(p.Cys262\*)]; [c.4453C>T(p.Gln1485\*)] generando un codón de paro prematuro en ambas variantes, por lo que ambas se consideran como patogénicas y no han sido previamente reportadas en la literatura.

**Discusión y conclusiones:** Este es el primer reporte de un paciente mexicano con DLG autosómica recesiva por mutaciones en el gen *PIEZO1*. Es interesante la heterogeneidad alélica asociada a este gen, y los distintos fenotipos observados (DLG y DHS). Con este reporte se contribuye a la definición del espectro mutacional del gen *PIEZO1* y, al tratarse de un padecimiento autosómico recesivo, ofrece a los padres la posibilidad de poder acceder a un tratamiento de diagnóstico preimplantacional en futuros embarazos.

### **Bibliografía:**

(1) Fotiou E, Martin S, Simpson M, Lin S, Gordon K, Brice G. 2015. Nat Commun 6:8085.

(2) Martin S, Mansour S, Ostergaard P. 2018. J Physiol 15; 596(6): 985–992.

## ANTECEDENTE FAMILIAR DE ENFERMEDAD TIROIDEA Y RIESGO DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO EN NEONATOS CON SÍNDROME DOWN

Jorge Román Corona-Rivera<sup>1,2</sup>, Topacio Olivier Andrade-Romo<sup>1</sup>, Liuba Marina Aguirre-Salas<sup>3</sup>, Lucina Bobadilla-Morales<sup>1,2</sup>, Cristian Irela Aranda-Sánchez<sup>1</sup>, Alfredo Corona-Rivera<sup>1,2</sup>, René Oswaldo Pérez-Ramírez<sup>4</sup>. <sup>1</sup>CRIAC, Servicio de Genética y Programa de Especialidad en Genética Médica, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (HCG JIM), CUCS, Universidad de Guadalajara (UdG); <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", CUCS, UdG; <sup>3</sup>Servicios de Endocrinología Pediátrica y <sup>4</sup>Neonatología, HCG JIM, Guadalajara, Jalisco  
rocorona@cucs.udg.mx

*Palabras clave:* Hipotiroidismo, historia familiar de enfermedad tiroidea

**Introducción.** Los pacientes con síndrome de Down (SD) tienen un riesgo 28 veces mayor de hipotiroidismo congénito (HC). Hace más de 50 años, Fialkow et al. (1) observaron una mayor frecuencia de autoanticuerpos tiroideos en madres de recién nacidos (RN) con SD como evidencia de asociación entre el SD y trastornos tiroideos. En un estudio previo (2), notamos que el antecedente familiar de enfermedad tiroidea (AFET) fue 2.3 mayor entre los RN con SD que en los controles. Sin embargo, la relación entre el AFET e HC no ha sido estudiado. Aquí, investigamos si el AFET aumenta el riesgo de HC entre los RN con SD.

**Material y Métodos.** Estudio de casos y controles en 220 RN con SD. Se compararon las pruebas de función tiroidea (PFT) de 37 RN con SD con AFET (grupo de casos) vs. las de 183 RN con SD sin AFET (grupo control). La presencia del AFET se determinó mediante un árbol genealógico de tres generaciones. Todos contaron con mediciones venosas de TSH y T<sub>4</sub>, ya sea en forma de T<sub>4</sub> libre (fT<sub>4</sub>), o total (tT<sub>4</sub>). Las muestras se procesaron en un sistema automatizado de inmunoensayo (UniCel™Dxl 800, Beckman Coulter Inc., Brea, CA), usando detección quimioluminiscente directa. Los resultados de las PFT se interpretaron acorde a los intervalos de referencia específicos para cada edad al momento de la toma (3). Los resultados se clasificaron en: 1) HC primario, TSH alta con fT<sub>4</sub> y/o tT<sub>4</sub> bajas; 2) hipertirotrópinemia, TSH alta con fT<sub>4</sub> y/o tT<sub>4</sub> normales; 3) síndrome de tiroides enfermo, TSH baja con fT<sub>4</sub> y/o tT<sub>4</sub> bajas, y 4) eutiroides, TSH, fT<sub>4</sub> y tT<sub>4</sub> normales. Se realizó regresión logística multivariada expresada como *odds ratio* ajustado (ORa), con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

**Resultados.** Los RN con SD y AFET tuvieron un menor promedio de fT<sub>4</sub> (p= 0.004). Los diagnósticos derivados de las PFT de acuerdo con el AFET y sus

respectivos ORa se presentan en la Tabla 1. Nueve recién nacidos con SD en nuestra muestra tuvieron HC (4.1%). Todos ellos con una TSH > 10 µIU / mL, y un fT<sub>4</sub> <0.9 ng / dL, y / o un tT<sub>4</sub> <7.2 µg / dL. El HC mostró una asociación con el AFET en los RN con SD (aOR: 8.3; IC del 95%: 2.0-34.3) y con HC en hombres (aOR: 9.0; IC del 95%: 1.6-49.6). La ausencia de AFET tuvo probabilidades protectoras para HC (aOR: 0.4; IC 95%: 0.1-0.8).

**Tabla 1. Diagnósticos tiroideos en la muestra.**

Variables	AFET		ORa <sup>1</sup> (IC 95%)
	Positivo n=37 (%)	Negativo n= 183 (%)	
Eutiroides	23 (62.2)	147 (80.3)	0.4 (0.1–0.8)
Hipotiroidismo	5 (13.5)	4 (2.2)	8.3 (2.0–34.3)
TSH alta	9 (24.3)	28 (15.3)	1.8 (0.8–4.3)
Tiroides enfermo	0 (0)	4 (2.2)	1.3 (0.1–11.5) <sup>2</sup>
HC en mujeres	2 (5.4)	1 (0.5)	7.1 (0.6–86.4)
HC en hombres	3 (8.1)	3 (1.6)	9.0 (1.6–49.6)
TSH alta mujeres	6 (16.2)	10 (5.5)	2.3 (0.7–7.3)
TSH alta hombres	3 (8.1)	18 (9.8)	1.3 (0.3–5.0)

AFET: antecedente familiar de enfermedad tiroidea; <sup>1</sup>ajustado al sexo del bebé; <sup>2</sup>Haldane-Anscombe 1/2.

**Conclusiones.** Los bebés con SD con AFET tienen un riesgo 8 veces mayor de HC, particularmente cuando el caso índice es masculino. La evaluación del AFET mediante un pedigrí de tres generaciones podría ser una estrategia fácil y accesible para identificar a los RN con SD con alto riesgo de HC. La agregación familiar para enfermedades tiroideas evidencia una predisposición genética para HC en SD, pero requiere obligatoriamente su posterior confirmación y reevaluación utilizando otros marcadores genéticos.

**Agradecimientos.** A los programas de apoyo PROSNI/PROINPEP Universidad de Guadalajara.

### Bibliografía

- Fialkow PJ, Hecht F, Uchida IA, Motulsky AG. 1965. Lancet 2(7418):868–70.
- Corona-Rivera JR, Martínez-Macias FJ, Bobadilla-Morales L, Corona-Rivera A, Peña-Padilla C, et al. 2019. Am J Med Genet A 79:435–41.
- Elmlinger MW, Kühnel W, Lambrecht HG, Ranke MB. 2001. Clin Chem Lab Med 39:973–9.

## CURVAS DE CRECIMIENTO PARA PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON SÍNDROME DOWN

Rosario Hernández Ramírez, Rogelio Troyo Sanromán, César Eduardo Monterrubio Ledezma. Área de Genética y Laboratorio de Citogenética en Clínica Down de la Clínica de Atención Especial, DIF Jalisco, SSJ. Doctorado en Genética Humana, Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Email: charishr22@gmail.com, [mocear20@hotmail.com](mailto:mocear20@hotmail.com).

Palabras clave: Down, peso, talla, perímetro cefálico.

### INTRODUCCIÓN

El Síndrome Down (SD) es la principal causa genética de discapacidad intelectual con una prevalencia de 1 en 700 nacidos vivos. La información extra que contiene el cromosoma 21 en estos pacientes es el causante de las distintas patologías que presentan (1). Es común que los niños con SD presenten un retraso en el crecimiento con medidas menores en cuanto a peso, talla y perímetro cefálico en comparación a niños que no presentan el síndrome (2). En México no se cuenta con publicaciones de curvas actualizadas y su importancia radica en que las diferencias físicas, psicosociales, económicas, étnicas, nutricionales y culturales de nuestro país afectan el desarrollo de los pacientes (3).

### MATERIAL Y MÉTODOS

Se obtuvieron datos de manera retrospectiva de registros médicos, se elaboró en Excel® una base de datos con base a: Sexo, Edad (meses), Cariotipo, Peso (kg), Talla (cm), PC (cm). Fueron incluidos 336 pacientes pediátricos con trisomía regular, traslocaciones, mosaico e isocromosoma, pertenecientes a una clínica de atención especial del occidente de México; 47.5% fueron mujeres y 52.5% varones, edades desde 1 mes de nacidos hasta 24 meses. Fueron un total de 1,008 (336 c/medida) mediciones para peso, talla y perímetro cefálico. El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS Versión 20.0. Adicionalmente fueron registradas las patologías asociadas. Los pacientes que presentaban cardiopatía grave no operada con presión arterial pulmonar alta, desnutrición severa y/o prematuridad severa no fueron incluidos en la muestra.

### RESULTADOS

Se describen los resultados preliminares de los pacientes femeninos y masculinos desde el primer mes a los 24 meses de edad tanto de peso, talla y perímetro cefálico (Tabla 1 y 2), con su media, desviación estándar y percentiles.

### DISCUSIÓN

Debido a que la evaluación del desarrollo depende de un patrón de crecimiento previamente establecido, es necesario para los profesionales de la salud tener tablas de crecimiento adecuadas y actualizadas, en este caso para pacientes con síndrome Down para lograr un control más preciso (4).

Tabla 1. Peso (kg) para la edad en pacientes masculinos (azul) y femeninos (naranja) desde 1 mes a los 24 meses de edad

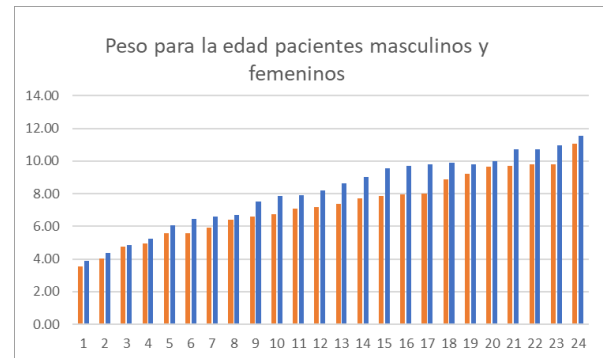
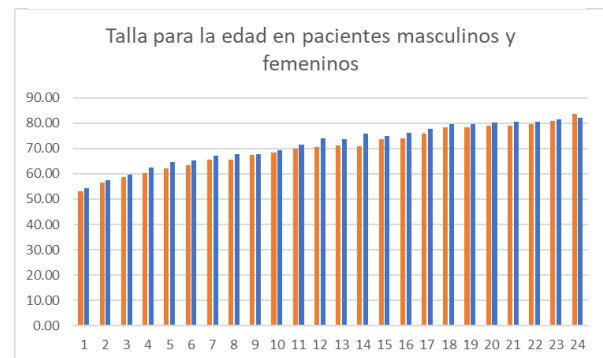


Tabla 2. Talla (cm) para la edad en pacientes masculinos (azul) y femeninos (naranja) desde 1 mes a los 24 meses de edad



### CONCLUSIONES

Presentamos tablas crecimiento actualizadas de niños y niñas mexicanas saludables con SD, semejantes a lo descrito en otras poblaciones donde en el sexo masculinos hay mayor peso y talla en comparación con el sexo femenino.

### AGRADECIMIENTOS

Agradecemos el apoyo para la realización de este proyecto al CONACyT, al Doctorado en Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Mircher C, et al. (2018). *American Journal of Medical Genetics Part A*. 176(12):2685-2694.
2. Marcason, W. (2016). *Journal of The Academy of Nutrition and Dietetics*, 116(1), 188.
3. Peña Rivera AG, et al. (2015). *Nutrición Hospitalaria*, 31(6), 2472-2478.
4. Bertapelli, F., et al., (2013). *American Journal of Medical Genetics Part A*, 164(3), 844-847.

## NUEVA MUTACIÓN EN EL GEN *FHL1* ASOCIADO A DISTROFIA DE EMERY-DREIFUSS

María Dolores Hernández Almaguer<sup>1</sup>, Eva Vanessa Saadeh Chavez<sup>1</sup>, Jorge Leo Peterson Daher<sup>2</sup>, Hiram Javier Jaramillo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina campus Mexicali, UABC; <sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna, Hospital General de Mexicali

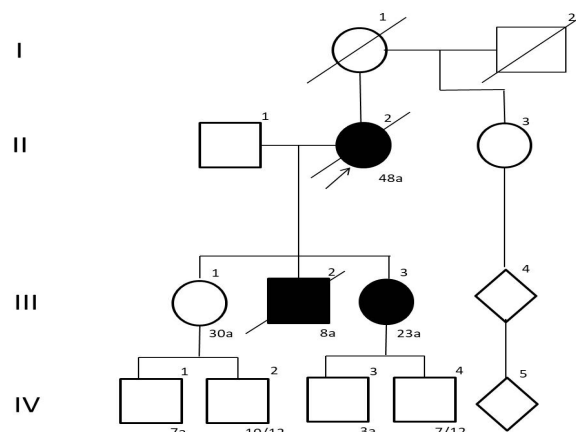
[dradoloreshdz@gmail.com](mailto:dradoloreshdz@gmail.com), [dhernandez35@uabc.edu.mx](mailto:dhernandez35@uabc.edu.mx)

Palabras clave: Distrofias Muscular de Emery-Dreifuss, *FHL1*, Secuenciación

**Introducción.** La distrofia muscular de Emery-Dreifuss se caracteriza por debilidad muscular progresiva lentamente progresiva, contracturas articulares de inicio en la infancia e involucre cardíaco. Presenta expresividad variable, y puede heredarse siguiendo un patrón dominante (*LMNA*), recesivo (*LMNA*) o Ligado al X (*EMD*, *FHL1*).

El objetivo es describir una nueva mutación en el gen *FHL1* que se segrega en una familia con un patrón Ligado al X.

**Caso Clínico.** Se trata de una femenina de 48 años, para quien se solicita interconsulta por sospecha de Distrofia Muscular de Duchenne (DMD). Entre sus antecedentes, se refiere 1 hijo fallecido a los 8 años con diagnóstico de DMD por biopsia muscular que no recibió ningún manejo y dos hijas, una de ellas con síntomas similares a los de su madre (Figura 1). Los síntomas iniciaron alrededor de los 20 años, con dificultad para elevar el tronco y voltear a los a los lados. No recibió terapia de rehabilitación ni seguimiento, los síntomas fueron progresando de modo que a los 40 años ya no podía caminar y comenzó a presentar neumonías de repetición. Al momento de la consulta, la paciente se encuentra postrada, consiente, intubada por dificultad respiratoria, por lo que la revisión clínica no es completa. El cuadro respiratorio se complica y fallece sin poder hacer ultrasonido cardíaco para complementar valoración. La exploración en su hija revela debilidad muscular proximal, tanto en cintura pélvica como escapular, con limitación a la extensión de codos y rodillas leve, así como limitación en los movimientos del cuello, los músculos de la expresión facial sin datos patológicos. Se sospecha una distrofia muscular por lo que se solicita un panel de secuenciación por NGS en una muestra de la paciente para completar el abordaje de esta familia y brindar asesoramiento genético. Se reporta una mutación de Significado Clínico Incierto en *FHL1*, en estado heterocigoto, que genera un cambio en la secuencia de aminoácidos (p.Cys150Trp) y predice un efecto deletéreo en la misma. Su hija sintomática presenta también la mutación, por lo que se concluye que se asocia a la condición clínica que presentan y que su hermano también estaba afectado.



**Figura 1.** Se presenta el árbol genealógico de la familia, sugestivo de herencia Ligada al cromosoma X

**Discusión.** La sintomatología de ambas mujeres afectadas, y del hijo que falleció con diagnóstico de DMD, coincide con lo reportado en individuos con mutaciones en *FHL1*: debilidad muscular de predominio en regiones escapulo-humeral, cintura pélvica y peroneal; así como contracturas articulares y espina rígida. En el propósito (Figura 1, II-2), no fue posible evaluar la función cardíaca; sin embargo, la confirmación molecular de esta condición ha permitido establecer un plan de seguimiento para su hija (Figura 1, III-3) que incluye la solicitud de Electrocardiograma, Ultrasonido Cardíaco y Pruebas de Función Respiratoria.

**Conclusiones.** Las nuevas tecnologías de diagnóstico genético han permitido acelerar el diagnóstico de las condiciones monogénicas con heterogeneidad de locus y es posible dar un asesoramiento genético certero a la familia de los afectados. El asesoramiento para los hijos del individuo III-3 genera controversias éticas pues se ofrecería un diagnóstico pre-sintomático para una condición que no tiene tratamiento curativo.

### Bibliografía.

1. Madej-Pilarczyk, A. Clinical aspects of Emery-Dreifuss muscular dystrophy. 2018. *Nucleus*, 9: 268-74
2. Ziat E, Bertrand A. FHL1 protein isoforms in Emery-Dreifuss muscular dystrophy. 2015. *Orphanet Journal of Rare Diseases*: 10(Suppl 2):O18.
3. Quinzii C. X-Linked Dominant Scapulooperoneal Myopathy Is Due to a Mutation in the Gene Encoding Four-and-a-Half-LIM Protein 1. 2008. *AJHG* 82: 208-213



# ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DE LAS ANOMALÍAS DEL DESARROLLO EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA DEL CRIT CHIAPAS

Paulina Graciela Gómez Moreno<sup>1,2</sup>, Jennifer Tiaré Balderas Miranda<sup>1,3</sup>, Juan Carlos Chavarri Blas<sup>2</sup>, Anke Paula Ingrid Kleinert Altamirano<sup>4</sup>, Moisés Óscar Fiesco-Roa<sup>1,3,5</sup>

[paulinamorenomx@gmail.com](mailto:paulinamorenomx@gmail.com), [fiescoroa@gmail.com](mailto:fiescoroa@gmail.com)

1. Lab. de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría. 2. Universidad Pablo Guardado Chávez. 3. Facultad de Medicina, UNAM. 4. Centro de Rehabilitación Infantil Teletón, Chiapas. 5. Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud, UNAM

Palabras clave: *Epidemiología, anomalías congénitas, discapacidad intelectual*

**Introducción.** El Sistema Teletón de México conforma el sistema de rehabilitación infantil privado más grande del mundo, con 22 centros en la República Mexicana. Los Centros de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón (CRIT) dan atención anualmente a más de 27,000 pacientes de 0 a 18 años con discapacidad neuromusculoesquelética (<https://www.teleton.org/home/>). Dicha discapacidad, en un alto porcentaje, se debe o está asociada a anomalías genéticas. Las alteraciones congénitas son defectos en la forma, número y estructura de órganos y tejidos que están presentes al nacimiento, aun sin ser evidentes (1). Se encuentran en 2-3% de los recién nacidos vivos y en México son la 2° causa de mortalidad infantil (2).

**Objetivo.** Descripción y análisis de las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con anomalías congénitas y alteraciones del neurodesarrollo y/o neurocognitivas atendidos en el servicio de Genética del CRIT Chiapas.

**Material.** Revisión y análisis de la información clínica y paraclínica de los pacientes evaluados en el servicio de Genética del CRIT Chiapas en un periodo de 2 años (julio 2014 a julio 2016).

**Métodos.** Estudio descriptivo y analítico, retrospectivo y transversal.

**Resultados.** Se analizaron un total de 619 casos, de los cuales el 39.1% fueron mujeres ( $p < 0.05$ ). De estos, 171 (28%) pacientes tuvieron un diagnóstico genético definitivo y 84 (14%) presuntivo, en el resto no se integró entidad sindromática específica. Se lograron confirmar 13 diferentes diagnósticos genéticos; el más frecuente fue síndrome Down (39 pacientes, 77% con estudio citogenético confirmatorio), seguido de mielomeningocele (25 pacientes), 19 pacientes con distrofia muscular de Duchenne (DMD), se diagnosticaron 11 pacientes con atrofia muscular espinal, todos corroborados por análisis molecular del gen *SMN1* (8 pacientes con delección homocigota de los exones 7 y 8 del *SMN1*), el resto tuvo menos de 10 casos por enfermedad. En 364 pacientes no se pudo integrar una entidad sindromática. En grupo presentó la siguiente frecuencia de anomalías: 77% defectos del desarrollo (72% malformaciones, 7% displasias, 6% deformaciones, algunos pacientes presentaron más de una alteración), 78% discapacidad intelectual o del desarrollo, 26% epilepsia y 17% hipotonía. La presencia de discapacidad intelectual en los grupos de

alteraciones congénitas se encontró en alrededor del 80% de los pacientes con malformaciones y displasias y solo en el 25% de aquellos con deformaciones. Las herramientas para confirmación diagnóstica fueron clínicas, de análisis genómico, citogenéticas, bioquímicas y neurofisiológicas.

**Discusión.** Se reporta el análisis de más de 600 pacientes con un predominio estadísticamente significativo de varones, probablemente debido a enfermedades ligadas al cromosoma X (como DMD) o con mayor prevalencia en varones (como la discapacidad intelectual). Se logró integrar entidad sindromática en menos del 50% de los casos; el diagnóstico definitivo más frecuente fue síndrome Down, lo cual concuerda con la bibliografía (3). La mayoría de los pacientes en los que no se pudo integrar entidad sindromática específica presentó al menos un defecto congénito, y estos, en la mayoría de los casos de aquellos pacientes con malformaciones y displasias, se asoció con discapacidad intelectual (o del desarrollo) (83 y 78%, respectivamente); sin embargo, solo en un cuarto de los pacientes que tenían deformaciones de forma aislada presentaron discapacidad.

**Conclusiones.** A pesar del advenimiento de la tecnología, el diagnóstico, o al menos la sospecha, de un gran número de síndromes genéticos se basa en la clínica. Debido a la naturaleza de los pacientes atendidos en el CRIT, las principales herramientas diagnósticas son citogenéticas, neurofisiológicas y bioquímicas. La mayoría de los pacientes con defectos congénitos atendidos en el CRIT presentan discapacidad intelectual o del desarrollo, excepto aquellos con la presencia de deformaciones.

**Agradecimientos.** A los pacientes del CRIT y a sus familias.

## Bibliografía.

1. Castillo Ruiz V del., Uranga Hernández RD, Zafra de la Rosa GF. Genética clínica (2a. ed.). Editorial El Manual Moderno; 2019. 672 p.
2. Hospital José Carrasco Arteaga. Difusión Científica C, Matovelle C, Matovelle P, Reyes FM, Neira FC. Revista medica HJCA. Vol. 7, Revista Médica. 2016. 249–25 p.
3. Taboada Lugo, N. and Lardoeft Ferrer, R. Utilidad del método clínico en el diagnóstico de algunos síndromes genéticos; 2019. Scielo.sld.cu.

## SÍNDROME DE VON HIPPEL LINDAU Y MALFORMACIÓN MÜLLERIANA, REPORTE DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez, Damián Schmelting Oland Arrazate, Laura Lilián Román Suárez, César Godoy Valdés, Alejandro Santillán Montelongo, Federico Arenas Cruz, Carmen Hernández Martínez, Roberto Hernández Hernández, Verónica Becerra Camey, Cristian Andrei López López, Ramiro Terrazas Rodríguez, Luis Arturo Gómez Blanco, Fernando Pérez Cigarroa, Fernando George Aguilar, Higinio Orozco Méndez, Luis García Martínez.

Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad Salud.

[tanner\\_66@hotmail.com](mailto:tanner_66@hotmail.com)

*Palabras clave: VHL, cerebelo, mülleriana*

**Introducción.** El Síndrome de Von Hippel Lindau (VHL) (OMIM#193300) es una enfermedad hereditaria autosómico dominante, predispone a la presencia de hemangioblastomas en sistema nervioso central y retina, así como otros tumores en diversos órganos que incluyen: saco endolinfático, suprarrenal, riñón, páncreas, epidídimo y ligamento ancho. Está ocasionado por diversas mutaciones en el gen *VHL* con locus 3p25.3. Fue descrito por los Doctores Von Hippel en 1904 y posteriormente por Lindau en 1927, fue hasta 60 años más tarde que se realizó el diagnóstico molecular. Tiene una incidencia de 1/36,000 recién nacidos vivos y una frecuencia de 1 en 31,000 a 50,000.<sup>1</sup> Las malformaciones müllerianas son consecuencia de alteraciones en la embriogénesis y se encuentran en el 7% de la población en general y hasta en el 18% de las pérdidas gestacionales, se pueden encontrar de forma aislada o bien como entidades sindrómicas<sup>2</sup>. El objetivo del presente trabajo es presentar un caso de Síndrome VHL en quien además se encontró malformación Müllleriana.

**Material y Métodos.** Paciente del sexo femenino de 34 años de edad, originaria y residente de Comitán, Chiapas, soltera, escolaridad Profesional, antecedente heredofamiliar de padre postoperado de hemangioblastoma cerebeloso derecho y finado por complicaciones de Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipertensión arterial sistémica. Producto de la tercera gesta de pareja no consanguínea, embarazo normoevolutivo con atención hospitalaria, desarrollo psicomotriz e intelectual normal. Padecimiento actual: Inicio a los 26 años con síndrome cerebeloso progresivo, cefalea holocraniana, náuseas y vómito, fue valorada por Neurocirugía de otra Institución donde se detectó por Tomografía de cráneo la presencia de lesión cerebelosa que fue reseca y clasificada como hemangioblastoma cerebeloso, estuvo en vigilancia durante 2 años. En abril del 2017 presenta síndrome cerebeloso, cefalea intensa, náuseas y vómito por lo que

se le realizó exéresis de lesión por abordaje previo suboccipital derecho, con reporte de Anatomía Patológica de hemangioblastoma cerebeloso. Con base en el diagnóstico se envió al Servicio de Genética Médica, cumpliendo criterios diagnósticos para VHL por lo que se inició el abordaje que incluyó valoración Oftalmológica sin detectarse hemangioblastoma en retina y Oncología quirúrgica por quistes en páncreas, se solicitaron estudios de laboratorio, gabinete y el análisis molecular del gen *VHL*. Exploración física: Normocéfalo, fosetas preauriculares bilaterales, neurológicamente con funciones mentales conservadas, nervios de cráneo sin alteraciones, motor con tono y trofismo conservado, fuerza: 5/5 global, REMs: +++/++++ global, cerebelo con adecuada metría y diadococinesia, marcha sin alteraciones, Romberg negativo, logra tandem, signos vitales en rangos normales.

**Resultados.** Ácido vanililmandélico: 2.8mg/24hrs (nl <13.60), metanefrinas totales: 266 (nl 25-400) CA 125: 33 (nl <35), CA 19-9: 19.6 (nl <33). TAC de cráneo e IRM encéfalo: hemangioblastoma cerebeloso derecho, USG abdominopélvico: quiste simple en páncreas y anexo derecho, útero didelfo. El análisis molecular del gen *VHL* demostró la variante c.500G>A (p.Arg167Gln) clasificada como patogénica clase 1.

**Conclusiones.** El presente trabajo resalta la importancia del diagnóstico oportuno, el análisis molecular y manejo interdisciplinario para un manejo temprano de los tumores, así como la detección de alteraciones concomitantes que además puedan presentarse y que puedan influir en un futuro reproductivo, así como el asesoramiento genético de los pacientes con Síndrome de VHL para la toma de decisión reproductiva informada.

### **Bibliografía.**

- 1.-Barontini M, Dahia P.2010.BPRCE&M. 24:401-413.
- 2.- Jáuregui R, Alanís J.2013. Ginecol Obstet Mex. 81: 34-46.

## ORIGEN ANCESTRAL DE PACIENTES MEXICANOS CON EL FENOTIPO 2 SIMILAR A LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON (HDL2)

Ramírez-García Miguel Ángel<sup>1,2</sup>, Romero-Hidalgo Sandra<sup>3</sup>, Díaz-Barba Karina<sup>3</sup>, Macias-Kauffer Luis Rodrigo<sup>4</sup>, Monroy-González Julio<sup>3</sup>, Yescas-Gómez Petra<sup>5</sup>. 1 Programa de Doctorado en Ciencias Médicas, UNAM; 2 Clínica de Genética Neuropsiquiátrica, Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"; 3 Departamento de Genómica Computacional, Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN); 4 Unidad de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud, INMEGEN; 5 Departamento de Neurogenética y Biología Molecular, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". [dr.miguelangelrg@gmail.com](mailto:dr.miguelangelrg@gmail.com)

*Palabras clave:* Ancestría, Huntington-like, neurodegeneración.

**Introducción.** El Huntington disease-like 2 (HDL2) es un trastorno neurodegenerativo letal autosómico dominante, el cual tiene un curso clínico similar al de la enfermedad de Huntington (EH), de ahí que también se le reconozca como una fenocopia de esta última. Las principales características clínicas son: corea, demencia, alteraciones psiquiátricas, parkinsonismo, distonía, disartria y disfagia. Se debe a una mutación por expansión de trinucleótidos CAG/CTG en un número igual o superior a 40 en el exón 2A del gen *JPH3* localizado en 16q24.2, su producto codificante es la proteína Juntofilina 3 que funciona para mantener la estructura de los complejos de unión de membrana y amplificar la señalización inducida por la liberación de Ca<sup>++</sup>. En el mundo se han reportado 69 casos, de los cuales la mayor proporción son africanos (36%) y 3 han sido individuos mexicanos. De manera consistente en todos los reportes, a los individuos afectados se les atribuye una ascendencia africana, ya sea por sus rasgos antropométricos y genéticos. Dada la amplia estructura genética de nuestra población el objetivo de este proyecto es evaluar la ancestría en una muestra de individuos con HDL2 y a su vez, determinar la posible existencia de un haplotipo común.

**Material y Muestra.** Se incluyeron 11 individuos con mutación en *JPH3* (9 afectados y 2 portadores asintomáticos) y 5 individuos sanos. Se realizó evaluación médica y toma de muestra bajo consentimiento informado. Se analizaron a través del microarreglo Expanded Multi-Ethnic Genotyping Array en la plataforma iScan System de Illumina, Inc.

**Métodos.** Se analizaron 419,099 SNPs en los individuos sanos y con mutación. Se estimó la ancestría global y local en cada individuo. Se utilizaron datos de poblaciones de referencia indígena, europea y africana, provenientes del proyecto de 1000 genomas. Se utilizaron los datos faseados para delimitar un segmento y haplotipo común alrededor de la mutación. Se utilizaron los programas PLINK, ADMIXTURE, Beagle, RFMIX, Structure.

**Resultados.** Las principales manifestaciones en los individuos con HDL2 fueron corea, disartria, irritabilidad, alteraciones del juicio, demencia y depresión. El 88% de estos individuos tenían ascendentes originarios de la región de la costa chica (estados de Guerrero y Oaxaca).

El cálculo de ancestría global de los 16 individuos determinó un componente nativo de 55% (DS +/-10.63), europeo de 27% (DS +/- 8.65) y africano de 16.5% (DS +/- 11.69). A través de la ancestría local se determinó un segmento mínimo compartido de ancestría africana entre todos los individuos con mutación con una longitud aproximada de 1.1Mb. La ancestría del segmento compartido se evaluó entre 5 individuos no relacionados con mutación, encontrando componente nativo de 22.3% (DS +/- 15.17), europeo de 4.7% (DS +/- 6.6) y africano de 72.9% (DS +/- 14.23). Se determinó un haplotipo mínimo compartido de 741kb entre los individuos con mutación y un individuo sano perteneciente a una de las genealogías de afectados, asimismo encontramos una correspondencia entre el quiebre del haplotipo en cada uno de los individuos con el de su ancestría local. La región de 741kb contiene diversos genes, entre los cuales, *C16orf95* y *ZCCHC14* aparentemente tienen interacción y co-expresión con *JPH3*.

**Discusión y Conclusiones.** La mayor proporción de individuos mestizo-mexicanos con mutación en *JPH3* provienen de la región de la costa chica, una franja de asentamiento de esclavos africanos durante el periodo del Virreinato. Se encontró una mayor proporción de ancestría global africana en la muestra que en individuos de la población general. Se determinó un haplotipo común en todos los individuos con mutación en *JPH3* de una extensión de 741Mb, en dicha región se encuentran 2 genes en los que se ha descrito interacción y co-expresión con *JPH3*.

**Bibliografía.** 1. Margolis RL, Holmes SE, Rosenblatt A, Gourley L, O'Hearn E, et al. 2004. Huntington's Disease-like 2 (HDL2) in North America and Japan. *Ann Neurol*; 56(5):670-4.  
2. Krause A, Mitchell C, Essop F, Tager S, Temlett J, et al. 2015. Junctophilin 3 (JPH3) expansion mutations causing Huntington disease like 2 (HDL2) are common in South African patients with African ancestry and a Huntington disease phenotype. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*; 168(7):573-85.  
3. The 1000 Genomes Project Consortium. 2015. A global reference for human genetic variation. *Nature*; 526: 68-74.

## UN ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LAS FRECUENCIAS DE VARIANTES ALÉLICAS DEL GEN *CFTR* QUE PRODUCE LA FIBROSIS QUÍSTICA EN UNA POBLACIÓN MEXICANA.

Willebaldo García Muñoz <sup>1</sup>, Consuelo Cantú Reyna <sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Código 46 S. A. de C. V., wgarcia@codigo46.com.mx.

<sup>2</sup> Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Tecnológico de Monterrey, cocantu@itesm.mx

*Fibrosis quística, análisis de frecuencias alélicas, datos de genotipado.*

**Introducción.** La fibrosis quística (FQ) es considerada como una enfermedad rara, con un estimado de entre 70 y 100 mil personas afectadas en todo el mundo. Se presupone que su prevalencia varía regionalmente, sin embargo, esto no ha sido estudiado de forma directa en nuestro país (1-4). Actualmente, la incidencia nacional en México de FQ se considera incierta debido a la escasa publicación de datos epidemiológicos actualizados de la enfermedad. Precisamente por esta causa, existe una necesidad por establecer un panorama epidemiológico. En este sentido, proponemos estudiar la epidemiología de la FQ usando información certera y precisa de la incidencia y distribución de las variaciones alélicas del gen *CFTR* acorde a las características genéticas de una población mexicana. Por lo anterior se propone la revisión de una base de datos genéticos existente y construida a partir de estudios de genotipado de una población mexicana que no presenta diagnóstico de FQ. Dicha base de datos de código 46 ® alberga información de variantes genéticas que abarcan varios genes del genoma humano de nuestros usuarios. En este estudio nos proponemos investigar específicamente las variantes localizadas en regiones intrónicas y exónicas del gen *CFTR* para 1465 individuos que cumplen los criterios de selección recomendados para evitar sesgos poblacionales. Además de esta revisión, se realizó una comparación usando el estadístico de Pearson para revisar si existen diferencias significativas entre la población mexicana de nuestra base de datos y los datos del proyecto de los 1000 genomas.

**Materiales.** KitAgencourt DNAdvance (Beckmann Coulter) para extracción de ADN y microarreglo de ADN beadchip Global Screening Array-24+ V1.0 / HTS CODIGO46 2017.

Equipo de cómputo con lenguajes R, bash y paquete bioinformático Plink para el procesamiento de los datos y análisis estadístico (5).

**Métodos.** Se realizó un análisis retrospectivo de los resultados de los datos del estudio de variantes del gen *CFTR* comprendidos entre mayo 2017 a mayo 2019 que fueron obtenidos por el programa genotipado de usuarios de Código 46 ®. Los resultados se obtuvieron a partir de muestras de raspado bucal con un hisopo especial de donde se obtuvo ADN que posteriormente fue analizado usando la metodología de genotipado por microarreglos de illumina siguiendo el protocolo Infinium HTS Automated sobre el microarreglo beadchip Global Screening Array - 24 + V1.0 / HTS CODIGO46 2017. Los datos de los usuarios fueron seleccionados por porcentaje de tasa de llamado, equilibrio Hardy-Weinberg, índices de heterocigosidad e índices de familiaridad en rangos recomendados para evitar sesgos poblacionales.

**Resultados.** Con base en los resultados de nuestros estudios de genotipado de 1800 individuos mencionamos los siguientes resultados. Obtuvimos las frecuencias alélicas para 391 variantes genéticas (SNPs, INDELS de una letra) en el gen de

*CFTR* en 1465 individuos que pasaron los filtros mencionados en la sección de métodos. Por la escasa publicación de datos epidemiológicos para una población mexicana de este tamaño proponemos que los resultados del presente estudio pueden ofrecer un estimado real de las frecuencias alélicas del gen *CFTR* en una población mexicana sin diagnóstico de FQ (ver tabla 1). Estos resultados son de utilidad médica ya que pueden ser usados para monitorear variantes de *CFTR* de patogenicidad desconocida, y adicionalmente, pueden ayudar a estimar la aparición de nuevos casos de FQ causados por variantes genéticas de frecuencia variable. Los resultados del análisis comparativo usando el estadístico de Pearson indican diferencias significativas entre las frecuencias alélicas de las variantes analizadas en nuestra población mexicana con las frecuencias alélicas para *CFTR* del proyecto de los 1000 genomas. Este último resultado indica que México tiene alelos del gen *CFTR* en diferente proporción con respecto a la población del estudio de los 1000 genomas. Algunos en mayor proporción y otros en menor proporción.

**Tabla 1.** Frecuencias alélicas menores (MAF) de las 5/391 variantes más prevalentes de nuestra base de datos.

SNP	Alelo	MAF
rs756665	A	0.4687
rs213950	G	0.4687
rs213987	A	0.3787
rs2299445	C	0.2646

**Conclusiones.** Estos resultados servirán para brindar un estimado de frecuencias alélicas para un gran número de variantes causantes de la FQ en México. Nuestro análisis estadístico indica una diferencia significativa entre las frecuencias alélicas de *CFTR* de la población Mexicana y la población mundial muestreada en el proyecto 1000 genomas.

**Agradecimientos.** Queremos agradecer a código 46 ® por apoyar el desarrollo de la investigación en genética médica en México.

**Referencias.** 1. Collins, F. S. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science* 256: 774-779, 1992.

2. World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis.

3. Orozco L, Velázquez R, Zielenski J, et al. Spectrum of *CFTR* mutations in Mexican cystic fibrosis patients: identification of five novel mutations. *Hum Genet* 2000; 106: 360–365

4. Beaudet, A. L., Kazazian, H. H., Jr. Statement from the National Institutes of Health Workshop on Population Screening for the Cystic Fibrosis Gene. *New Eng. J. Med.* 323: 70-71, 1990.

5. Purcell S, Neale B, Todd-Brown K, Thomas L, Ferreira MAR, Bender D, Maller J, Sklar P, de Bakker PIW, Daly MJ & Sham PC (2007). PLINK: a toolset for whole-genome association and population-based linkage analysis. *American Journal of Human Genetics*, 81.

## LOS POLIMORFISMOS DE LOS GENES DE DNA METILTRANSFERASAS ESTÁN ASOCIADOS CON LA OSTEOARTRITIS PRIMARIA DE RODILLA. ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES PAREADO

Antonio Miranda-Duarte<sup>1</sup>, Verónica Marusa Borgonio-Cuadra<sup>1</sup>, Norma Celia González-Huerta<sup>1</sup>, Emma Xochitl Rojas-Toledo<sup>1</sup>, Juan Francisco Ahumada-Pérez<sup>1</sup>, Matvey Sosa-Arellano<sup>1</sup>, Eugenio Morales-Hernández<sup>2</sup>, Nonanzit Pérez-Hernández<sup>3</sup>, José Manuel Rodríguez-Pérez<sup>3</sup>

Departamento de Genética<sup>1</sup>, Servicio de Radiología<sup>2</sup>, Instituto Nacional de Rehabilitación "Luis Guillermo Ibarra Ibarra", Departamento de Biología Molecular<sup>3</sup> Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

E-mail: [fovi01@prodigy.net.mx](mailto:fovi01@prodigy.net.mx)

Palabras clave: DNA metiltransferasa; Polimorfismo genético; Estudio de asociación genética

**Introducción.** La metilación del DNA está asociada con el silenciamiento génico y ocurre en los dinucleótidos CpG agrupados en islas en la región promotora del gen. Se produce debido a la adición de un grupo metilo a la posición 5 de la citosina para formar 5-metilcitosina. Esto está mediado por las DNA metiltransferasas (DNMT), de las cuales hay dos tipos: de novo y mantenimiento. DNMT3A y DNMT3B son de novo y DNMT1 es de mantenimiento (1). Existe una asociación entre los polimorfismos de los genes de la DNMTs y las enfermedades en las que las modificaciones epigenéticas juegan un papel en su patogénesis (2). La metilación del DNA es un mecanismo epigenético involucrado en el desarrollo de la osteoartritis primaria (OA) (3); sin embargo, la relación entre los polimorfismos de DNMTs y la OA no se ha analizado.

El objetivo fue analizar la asociación entre los polimorfismos de los genes DNMT1, DNMT3A y DNMT3B con OA primaria de rodilla en la población mestiza mexicana.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio de casos y controles pareado (1:1). Los casos fueron sujetos con OA primaria de rodilla con una puntuación radiológica de  $\geq 2$ . Los controles se parearon por edad y sexo y fueron sujetos sin OA de la rodilla y una puntuación radiológica de  $< 2$ . Los polimorfismos de DNMT1 (rs2228611 y rs2228612), DNMT3A (rs1150117) y DNMT3B (rs2424913) se genotipificaron con ensayos de discriminación de alelos TaqMan. Se calcularon las frecuencias alélicas y genotípicas. El equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) se calculó en los controles. La asociación se probó bajo modelos de herencia co-dominante, dominante y recesivo. Se realizó regresión logística condicional de forma uni y multivariada. Se calcularon la razones de momios y sus intervalos de confianza de 95% [OR (95%)]. El nivel  $\alpha$  fue de 0.05. Se usó el programa STATA 15.0.

**Resultados.** Se estudiaron 244 casos y sus respectivos controles. La media de edad fue de  $60 \pm 10.0$  y  $59 \pm 9.9$  años, respectivamente ( $p=0.4$ ). Se encontraron diferencias significativas en índice de masa corporal, actividad ocupacional e hipertensión ( $p=0.02$ ,  $0.03$  y  $0.01$ , respectivamente). Todos los polimorfismos estuvieron en

EHW. El genotipo CC tanto de rs2228611 como de rs2228612 de DNMT1 se asoció con un menor riesgo de OA primaria de rodilla bajo un modelo co-dominante y recesivo [OR (IC 95%) ajustada: 0.4 (0.2-0.8) y 0.5 (0.3- 0.8), respectivamente]. El haplotipo CT de los polimorfismos de DNMT1 se asoció con un riesgo menor [OR (IC 95%): 0.71 (0.51-0.97)]. El genotipo CC de rs2424913 de DNMT3B se asoció con un mayor riesgo bajo un modelo co-dominante y uno dominante [OR (IC 95%) ajustada: 3.0 (1.1-8.0) y 1.6 (1.1-2.4), respectivamente].

**Discusión.** La DNMT más estudiada es DNMT3B. Juega un papel en la homeostasis del cartílago y como un factor protector contra el desarrollo de OA. Se expresa altamente en condrocitos pero disminuye en OA (4). Es posible que en la OA, ciertos polimorfismos afecten la actividad transcripcional de DNMTs, aumentando o disminuyendo el riesgo de desarrollar esta entidad.

**Conclusiones.** Los polimorfismos de DNMTs están asociados con la OA primaria de rodilla

**Agradecimientos.** Este trabajo fue apoyado por el CONACYT (No. 180720).

### Bibliografía.

1. Jones PA, Takai D. Science 2001; 293:1068–70
2. Mostowska A, Sajdak S, Pawlik P, et al Mol Biol Rep 2013;40:4893–9.
3. Fathollahi A, Aslani S, Jamshidi A, Mahmoudi M. J Cell Physiol 2019; 234:12309–12324
4. Shen J, Wang C, Li D, et al JCI Insight. 2017;2:pii: 93612.

# CONTRIBUCIONES DE LOS PRIMEROS AMERICANOS EN POBLACIONES NATIVAS Y CONTEMPORÁNEAS EN MÉXICO

Edgar Omar Fragoso, Roberto Galindo, Lorenza Haddad

Código 46®, [efragoso@codigo46.com.mx](mailto:efragoso@codigo46.com.mx)

Bioinformática, Ancestría

**Introducción** La población mexicana es una de las más diversas a nivel mundial, un mexicano promedio tiene 40% de poblaciones nativas americanas, 30% de poblaciones europeas, 20% de poblaciones asiáticas y 10% de poblaciones Africanas, En nuestra recopilación de individuos que representan las diferentes regiones del mundo se han encontrado Nativos Americanos de 8.000 a 13.000 años de antigüedad que han sido secuenciados y tipificados. En el presente trabajo exploramos la contribuciones de los primeros americanos a las poblaciones nativas en México y las contribuciones en poblaciones contemporáneas. Este estudio ayuda a entender la diversidad genética en las poblaciones nativas en México.

**Material** Se buscó de manera manual información genética poblacional que pudiera representar la diferentes regiones del mundo, existen proyectos internacionales como lo son HapMap [1], HGDP [2], Proyecto de los 1000 Genomas [3], Proyecto SNP Pan Asia [4], Proyecto Simons Diversidad Genética [5], en la base de datos Biocentro de Estonia (<http://evolbio.ut.ee/>) se encuentran datos de individuos relacionados a los primeros Americanos de entre 8.000 a 13.000 años de antigüedad.

**Métodos** Fueron removidos todos los snps con un call rate < 90% (a través de todos los individuos), se seleccionaron individuos mayores al 90% de tipificación, para evitar reagrupamientos dentro de una misma población se removieron los individuos con un IBD > 35%, se filtraron snps mediante el parámetro LD y evitar sobre cómputo de snps que estuvieran en equilibrio de ligamiento, para la estratificación se realizó Escalamiento Multidimensional en este agrupamiento se usaron 3370 individuos que representan a las 279 poblaciones alrededor del mundo, también se incluyeron muestras de individuos antiguos que pasaron los diferentes filtros aplicados. El software ADMIXTURE fue ejecutado usando 5-30 poblaciones ancestrales (K=5 a K=30) y 10 réplicas, se seleccionaron las matrices con una menor validación cruzada.

**Resultados** En los análisis de EMD y ADMIXTURE las muestras recolectadas en el norte y sur de américa de individuos americanos antiguos dentro de contexto de poblaciones nativas y contemporáneas que representan las diferentes regiones del mundo, se observa una gran afinidad a las poblaciones ubicadas al sur de américa y centroamérica. la población *Pima* en México y *Karitiana* Brazil pudieran estar relacionadas a otros flujos migratorios que aún no han sido explicados. En el análisis no se observaron relaciones genéticas con poblaciones Austro-Milanesas.

**Discusión** Las poblaciones Nativas en México y contemporáneas aún conservan bloques genéticos relacionadas a los primeros nativos americanos esto pudiera ser indicio de que nuestras diferentes culturas provienen de un solo flujo migratorio preponderantemente a excepción de la cultura Pima. con esto fortalecemos la necesidad de generar bancos de datos genéticas de poblaciones nativas y contemporáneas que permita coadyuvar y entender la farmacogenómica y la predisposición a enfermedades.

**Conclusión** Los mexicanos aún conservan bloques genéticos de los primeros nativos americanos. Sin embargo es necesario realizar una mayor acumulación de datos genéticos de poblaciones latinas contemporáneas para refinar este tipo de estudios.

**Agradecimientos** Quiero agradecer las aportaciones del Dr. Jerónimo Roberto Miranda Rodríguez y al Dr. Akram Sharim Méndez Rangel, las cuales fueron muy valiosas durante el desarrollo del presente estudio.

## Bibliografía

1. Mathieson I, et al.: Genome-wide patterns of selection in 230 ancient Eurasians. *Nature* 2015, 528:499-503.
2. Li JZ, et al.: Worldwide human relationships inferred from genome-wide patterns of variation. *Science* 2008, 319:1100-1104.
3. Genomes Project C, et al.: A global reference for human genetic variation. *Nature* 2015, 526:68-74.
4. Consortium HP-AS, et al.: Mapping human genetic diversity in Asia. *Science* 2009, 326:1541-1545.
5. Patterson N, et al.: Ancient admixture in human history. *Genetics* 2012, 192:1065-1093.

## ASOCIACIÓN DE LOS HAPLOTIPOS PAV Y AVI DEL GEN *TAS2R38* CON DIABETES TIPO 2 EN POBLACIÓN MEXICANA

María Llasbeth Hernández Calderón, Sandra Díaz Barriga Arceo

Laboratorios de Citogenética y Toxicología y Genética de la UIM. Facultad de Estudios Superiores

Cuautitlán. UNAM, sadibar@unam.mx

Palabras clave: feniltiocarbamida, *TAS2R38*, diabetes

**Introducción.** En los seres humanos la capacidad de percibir el sabor amargo de la feniltiocarbamida (PTC) está determinada hasta en un 80% por la función del gen *TAS2R38* el cual codifica para la proteína con función de receptor acoplado a proteína G, T2R38 (1). Este gen posee tres polimorfismos de nucleótido único (SNPs) que producen las siguientes sustituciones de aminoácidos: A49P, A262V y V296I (2). Estos SNPs dan lugar a dos haplotipos principales: PAV, la variante degustadora y AVI, la variante no degustador (3). El principal sitio de expresión de T2R38 es la cavidad oral y recientemente se ha demostrado su expresión en diversos tejidos extraorales que no tienen relación directa con la percepción del sabor, tal es el caso de las células enteroendócrinas tipo L del sistema gastrointestinal, en las que al activarse este receptor se estimula la liberación del péptido similar a glucagón 1 (GLP-1), que al ser una hormona incretina disminuye los valores plasmáticos de glucosa (4).

El presente trabajo tuvo como objetivo principal determinar si existe asociación entre los haplotipos PAV y AVI del gen *TAS2R38* con diabetes tipo 2 en población mexicana.

**Material.** Se realizó un estudio de casos y controles, transversal y retrospectivo en el cual se analizó un grupo de 85 pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2 y 115 controles.

**Métodos.** A todos los participantes se les realizaron las determinaciones bioquímicas de glucosa, colesterol y triacilglicéridos en sangre capilar, se les tomaron medidas antropométricas y una muestra de saliva a partir de la cual se aisló DNA por la técnica de Covarrubias modificada (5) y se genotipificaron los polimorfismos rs713598, rs1726866 y rs10246939 del gen *TAS2R38* por medio de la técnica de discriminación alélica con sondas TaqMan en PCR tiempo real (TaqMan, Applied Biosystems, assay numbers C\_9506826, C\_9506827 and C\_8876467). El análisis de asociación se realizó en función del cálculo de los OR y el IC 95%. El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico SPSS (6).

**Resultados:** En la población analizada se identificaron 3 haplotipos principales (PAI, PAV y AVI) de los cuales el más frecuente en población diabética fue el haplotipo PAV (37%) y cuatro haplotipos raros con frecuencias menores al 5% en ambos grupos de estudio (PVI, AVV, PVV y AAI). El análisis mostró una asociación de riesgo entre el haplotipo heterocigoto PAV/PAI y diabetes tipo 2 (OR=2.514, IC95= 1.131-5.590,  $p=0.027$ ).

**Discusión.** Se esperaba que la asociación de riesgo fuera con el haplotipo AVI dado que los individuos que portan este haplotipo no pueden activar la vía de señalización que lleva a la liberación de GLP-1. Los mecanismos de percepción del sabor pueden afectar las cualidades percibidas de los alimentos e impactar en las preferencias e ingesta de estos (7). Muchos vegetales de la familia *Cruciferae* se caracterizan por poseer sabores amargos que les confieren los glucosinolatos que presentan. Se ha demostrado que los individuos homocigotos para PAV perciben los sabores de estos alimentos con mayor intensidad, los homocigotos para AVI no los perciben y los heterocigotos PAV/AVI los perciben con una intensidad intermedia (8). Ramos et al. 2015 reportan que tanto el haplotipo PAV como el PAI tienen el mismo efecto de respuesta al sabor de PTC (9). Bajo esta premisa se puede plantear que los individuos que son tanto homocigotos como heterocigotos para el haplotipo PAV al percibir el sabor amargo de los alimentos con mayor intensidad, principalmente verduras, los rechazarían y consumirían mayor cantidad de carbohidratos que a largo plazo sería un factor de riesgo importante para el desarrollo de diabetes, sin embargo, este supuesto no fue objeto de estudio en el presente trabajo.

**Conclusión:** El haplotipo heterocigoto PAV/PAI se asocia al riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 en población mexicana, vinculadas posiblemente a preferencias alimentarias.

**Agradecimientos.** A los proyectos UNAM PIAPI 1856 y PAPIME PE206518. Ambos bajo la dirección de la Dra. Sandra Díaz Barriga Arceo.

### Referencias.

1. Kim U, Jorgenson E, Coon H, Leppert M, Risch N & Drayna D. 2003. *Science* 299:1221–1225.
2. Keller M, Liu M, Wohland T, Rohde K, Gast M, et al. 2013. *PLoS One* 8(12).
3. Lu P, Zhang C, Lifshitz L & ZhuGe R. 2017. *J Gen Physiol* 149(2): 181–197.
4. Roudnitsky N, Behrens M, Engel A, Kohl S, Thalmann S, et al. 2015. *PLoS Genet* 11(9).
5. Soriano, L. (2019). Detección del polimorfismo 4 de CYP2D6 en población juvenil a partir de muestras de sangre y saliva. Tesis de Licenciatura. FES-Cuautitlán. UNAM. México.
6. IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp.
7. Dotson C, Zhang L, Xu H, Shin Y, Vignes S, et al. 2008. *PLoS One* 3(12).
8. Sandell M & Breslin P. 2006. *Curr Biol.* (16) 18.
9. Ramos L, Roman S, Martínez L, González A, Ojeda G, et al. 2015. *Annals of Hepatology*, 14:729-734.

## FRECUENCIA DE CINCO VARIANTES DEL GEN SPTA1 EN MEXICANOS CON SOSPECHA DE MEMBRANOPATÍA

Isis Mariela Herrera Tirado, Francisco Javier Perea Díaz, Bertha Ibarra Cortes  
Laboratorio de Genética 2, CIBO-IMSS, Doctorado en Genética Humana, CUCS-U de G.

E-mail: isismarbella@hotmail.com; javier\_perea\_diaz@yahoo.com.mx

Palabras Clave: SPTA1-LELY, Espectrinas, Membranopatía, Población mexicana.

**Introducción:** Las Membranopatías Hereditarias (MH) son alteraciones eritrocitarias de etiología heterogénea. Conforme al OMIM el gen de la alfa espectrina (SPTA1) está involucrado en al menos 4 entidades, y considerando que en pacientes mexicanos es la segunda causa para la deficiencia de proteínas en la membrana eritrocitaria (1), decidimos *estimar* la frecuencia de cinco variantes genéticas conocidas como: SPTA1 c.4339-99 C>T (rs200830867) llamada Espectrina- $\alpha$  "Low expression Prague" ( $\alpha^{LEPRA}$ ); las variantes c.5572 C>G o p.L1858V y c.6531-12 C>T (rs3737515 y rs28525570) que conforman la denominada espectrina- $\alpha$  "Low expression Lyon" ( $\alpha^{LELY}$ ) (2); y las variantes c.5992 C>G o p.A1998P (rs77877855) y c.6794 T>C o p.I2265T (rs952094) (3). El objetivo fue *estimar* las frecuencias genotípicas y alélicas de las variantes mencionadas y evaluar la relación genotipo-fenotipo (con los parámetros hematológicos) en población mexicana con sospecha de membranopatía.

**Material y métodos:** Se analizaron 233 muestras de ADN genómico de pacientes mexicanos con sospecha de membranopatía, captadas de 2013 a 2018. Se incluyeron aquellas muestras con resultados positivos para fragilidad osmótica, Tiempo de Lisis en Glicerol Acidificado, Criohemólisis, y/o formas atípicas en el frotis sanguíneo. Las variantes c.5572 C>G, c.5992 C>G y c.6794 T>C se identificaron por discriminación alélica con sondas Taqman, y las variantes c.4339-99 C>T y c.6531-12 C>T por PCR alelo específica. El análisis estadístico inferencial se realizó con los programas STATGRAPHICS Y SPSS 25.

**Resultados:** Las frecuencias genotípicas y alélicas se describen en la tabla 1. Detectamos desequilibrio de ligamiento solo entre c.5572 C>G y c.6531-12 C>T. Se realizó análisis estadístico categorizando por genotipo y se detectaron diferencias significativas principalmente entre homocigoto silvestre y heterocigoto en GR (4.3 vs 3.8 y 4.2 vs 3.6  $10^6/\mu\text{L}$ ), HB (11.5 vs 10.1 y 11.4 vs 9.7 g/dL), HTO (34.3 vs 30.5 y 33.8 vs 28.4 %) para las variantes  $\alpha^{LELY}$  y c.5992 C>G, respectivamente.

**Tabla 1. Frecuencias genotípicas y alélicas de las variantes de SPTA1 en pacientes con sospecha de membranopatía.**

	Frecuencias Genotípicas	Frecuencias alélicas
c.4339-99 C>T (rs200830867)	C / C 231 C / T 2 T / T 0	C = 0.99 T = 0.01
c.5272 C>G (rs3737515)	C / C 174 C / G 52 G / G 7	C = 0.86 G = 0.14
c.5992 C>G (rs77877855)	C / G 219 C / G 14 G / G 0	C = 0.97 G = 0.03
c.6531-12 C>T rs28525570	C / C 174 C / G 52 G / G 7	C = 0.86 G = 0.14
c.6794 A>G (rs952094)	C / C 72 C / G 117 G / G 44	C = 0.56 G = 0.44

**Discusión:** Las frecuencias genotípicas y alélicas observadas son similares a las descritas en otras poblaciones (4,5). La variación del fenotipo hematológico esta explicado por el genotipo de las variantes  $\alpha^{LELY}$  y c.5992 C>G. entre un 13.0% y 24.0%.

### Conclusiones:

En el presente estudio se observó que los heterocigotos para las variantes  $\alpha^{LELY}$  y c.5992 C>G tienen una frecuencia de 22% y 6% respectivamente, ambas tienen un efecto negativo sobre GR, Hb y HTO.

La variación en los parámetros hematológicos está relacionada con la presencia de los alelos de  $\alpha^{LELY}$  y c.5992.

1. Sánchez JY, Camacho AL, Magaña MT, Ibarra B, Perea FJ. 2003. Blood Cells Mol Dis. 31:357-9.
2. Delaunay J, Nouyrigat V, Proust A, Schischmanoff PO, Cynober T, et al. 2004. Br. J. Hematol. 127:118-122.
3. [https://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=1:158622611-158623611;v=rs77877855;vdb=variation;vf=503233946](https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=1:158622611-158623611;v=rs77877855;vdb=variation;vf=503233946)
4. Basseres D, Salles T, Costa F, Saad TO. 1998. Am. J. Hematol. 57:212-214.
5. Marechal J, Wilmotte R, Kanzaki A, Dhemy D, Garbarz M, et al. 1995. Br. J. Haematol. 90:553-556



## ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS DEL GEN DE LA BETA DEFENSINA 1 (DEFB1) EN PACIENTES CON NEFROPATÍA DIABÉTICA

Luis Fernando Mendoza-Vázquez,<sup>1</sup> Samantha Isabel Verdugo-Quiñonez,<sup>2</sup> Luis Antonio Ochoa-Ramírez,<sup>3</sup> Jorge Guillermo Sánchez-Zazueta,<sup>4</sup> Vicente Olimón-Andalón,<sup>4</sup> Jesús Salvador Velarde-Félix<sup>1,3,4\*</sup>

<sup>1</sup>Licenciatura en Biomedicina, Facultad de Biología, Universidad Autónoma de Sinaloa (UAS). <sup>2</sup>Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara (UDG). <sup>3</sup>Hospital General de Culiacán, Servicios de Salud Sinaloa. <sup>4</sup>Cuerpo académico "Inmunogenética y Evolución" UAS-CA-265, Facultad de Biología, UAS.

[fernando2628@hotmail.com](mailto:fernando2628@hotmail.com), [\\*jsvelfe@hotmail.com](mailto:*jsvelfe@hotmail.com)

*Palabras clave: nefropatía diabética, beta defensina 1, polimorfismo*

**Introducción.** La nefropatía diabética (ND) es una complicación consecuencia de la inflamación crónica característica en la diabetes mellitus tipo 1 y 2 (DM1 y DM2) que afecta la habilidad de los riñones para eliminar los productos de desecho, comenzando con una disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) e insuficiencia renal.<sup>1</sup> La beta-defensina 1 actúa como antimicrobiano en el tejido epitelial, además de ser quimioatrayente de células del sistema inmune, promoviendo la respuesta inflamatoria.<sup>2</sup> Al respecto, estudios en población húngara y en mestizos mexicanos han asociado a polimorfismos en su gen (*DEFB1*) con el riesgo de desarrollar DM2, y como este gen se expresa de manera elevada en células renales, podría estar implicado con el riesgo de desarrollar ND.<sup>3,4</sup> El objetivo del presente estudio es determinar la asociación de los polimorfismos -44C/G, -52G/A y -20G/A del gen *DEFB1* con ND en población del noroeste de México.

**Materiales y métodos.** Se realizó un estudio de casos y controles en 93 pacientes con diagnóstico de DM2, 80 pacientes con ND y 78 individuos sanos; todos los grupos con ancestría del noroeste de México. Las frecuencias de los polimorfismos se determinaron por *PCR-RFLP* de acuerdo a condiciones descritas previamente.<sup>2</sup> Las pruebas de equilibrio de *Hardy-Weinberg* (EHW) y de asociación fueron realizadas mediante en el programa DeFinetti.

**Resultados.** La frecuencia del polimorfismo -44C/G del gen *DEFB1* se muestra en la tabla 1. Se observó una diferencia significativa entre el grupo DM2 e IS asociando al genotipo heterocigoto (C/G) con protección. Sin embargo, el resto de comparaciones (ND vs IS, DM2 vs ND y DM2+ND vs IS) no mostraron ningún resultado significativo. Al momento, sólo se presentan resultados del polimorfismo -44C/G pero se pretenden incluir resultados para los polimorfismos -52G/A y -20G/A del gen *DEFB1*.

**Tabla 1. Frecuencia del polimorfismo -44CG del gen *DEFB1* en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), nefropatía diabética (ND) e individuos sanos (IS).**

Genotipo/ Grupo	Casos (%)			IS (%)
	DM2	ND	DM2+N D	
	<i>n</i> =93	<i>n</i> =80	<i>n</i> =173	<i>n</i> =78
CC	55 (59.13)	41 (51.25)	96 (55.49)	36 (46.15)
CG	29 (31.18)*	36 (45)	65 (37.57)	39 (50)*
GG	9 (9.6)	3 (3.75)	12 (6.93)	3 (3.84)

Todos los genotipos están en equilibrio Hardy Weinberg.

\**p* = 0.026, RM = 0.487, IC (0.257-0.922).

**Discusión.** Los resultados obtenidos en el presente estudio son similares a los de población húngara, quienes muestran a los genotipos GG y C/G asociados a protección contra DM2.<sup>4</sup> En contraste, nuestros resultados difieren con los obtenidos en población mestiza mexicana que muestran al polimorfismo como factor de riesgo para desarrollar DM2.<sup>3</sup> Lo anterior podría deberse a la diversidad genética regional observada en mestizos mexicanos.<sup>5</sup>

**Conclusiones.** Nuestros resultados indican una posible asociación del polimorfismo con DM2 pero no con ND. Se requieren estudios adicionales para corroborar nuestros hallazgos.

**Agradecimientos.** A todos los participantes del estudio del Hospital General de Culiacán. Financiado por PROMEP.

### Bibliografía.

1. Peng DZ, et al. J Hainan Med Univ 2015; 21:209-212.
2. Estrada-Aguirre JA, et al. Curr HIV Res 2014;12:220-222
3. Martínez-Ríos MA, et al. Mol Genet Genomic Med 2019:e509
4. Nemeth BC, et al. World Journal of Gastroenterology 2014; 20:9128-9137
5. Martínez-Cortés G, et al. Am J Phys Anthropol 2013;151:526-537

## FRECUENCIA DEL POLIMORFISMO rs2273533 (F31I) del gen *AURKA* EN POBLACIÓN MESTIZA MEXICANA

Milton Daniel Naranjo Mendoza<sup>1</sup>, María de la Luz Ayala Madrigal<sup>2</sup>, Melva Gutiérrez Angulo<sup>3</sup>, Jorge Peregrina Sandoval<sup>1</sup>, José Miguel Moreno Ortiz<sup>2</sup>, Anahí Gonzáles Mercado<sup>2</sup>, Ruth Ramírez Ramírez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Inmunología, CUCBA. Universidad De Guadalajara, <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera", CUCS. Universidad de Guadalajara, <sup>3</sup>Departamento de Clínicas CUAAltos, Universidad de Guadalajara, [milthonnm@outlook.com](mailto:milthonnm@outlook.com), [ramirezruth@gmail.com](mailto:ramirezruth@gmail.com)

**Palabras clave:** Polimorfismo, *AURKA*, CCR.

**Introducción.** *AURKA* es un gen de la familia de cinasas, participa como un componente clave en la regulación de la segregación cromosómica causando aneuploidía y por lo tanto transformación maligna, la proteína se ha encontrado amplificada y sobre expresada en varios tipos de cáncer incluyendo cáncer colorrectal (CCR) (1). El polimorfismo rs2273533 corresponde a una sustitución de un solo nucleótido (T/A) en la posición 31 de la secuencia de aminoácidos (1). El genotipo AA se ha asociado a un riesgo mayor en cáncer, aumento de inestabilidad cromosómica y agresividad de la enfermedad. (2,3). Este trabajo pretende determinar la frecuencia del polimorfismo rs2273533 en población mestiza mexicana. **Material y Métodos.** Muestras de ADN (100 ng/μl) de 46 individuos con previa firma de consentimiento informado, la genotipificación se realizó mediante PCR-RFLP's, utilizando la enzima Apo I.

**Resultados.** Las frecuencias de los genotipos fueron las siguientes: TT 2.18%, AT 21.74%, AA 76.08%, el genotipo más frecuente (AA) se observa en la Figura 1.



**Figura 1.** Digestión enzimática por medio de Apo I que muestra el genotipo AA, fragmentos observados de 175 y 75 pb, marcador de peso molecular 25 pb.

**Discusión.** Los resultados preliminares muestran una alta frecuencia en el genotipo AA, estudios en diferentes poblaciones incluyendo población de Irán y población de Taiwán reportan una alta incidencia para el alelo A, específicamente el genotipo AA para los controles en población iraníes del 18% y 46 % del genotipo AA se reporta para población de Taiwán (3,4). Considerando las características epidemiológicas de los individuos analizados, los

cuales se observan en la tabla 1, se evidencia las altas frecuencias para hábitos de riesgo como sobrepeso, alto consumo de alcohol y tabaco desencadenantes para diferentes enfermedades, incluyendo el desarrollo de cáncer.

### Conclusiones.

**Tabla 1.** Características epidemiológicas de individuos de población general

	Muestra 18 individuos	(%)
Género		
Masculino	11	61
Femenino	7	39
Edad	+20-57	*37
IMC $\geq$ 25	13	72.2
Consumo tabaco	7	39
Consumo alcohol	11	61

+Intervalo \*Promedio de edad

Las características genéticas para cada población son únicas, hasta el momento población mestiza mexicana muestra la misma tendencia de los hallazgos descritos en otras poblaciones.

**Agradecimientos.** Apoyo económico programa nuevo PTC PRODEP.

### Bibliografía

- 1.- Denzinger, S., Stoehr, R., Schwarz, S., Eichenseher, N., Brockhoff, G., et al. Low level STK15 amplification in histologically benign urothelium of patients with bladder cancer adversely predicts patient outcome following cystectomy. *INT J ONCOL*, 2007. 31: 793-802.
- 2.- Hammerschmied, C., Stoehr, R., Walter, B., Wieland, W. F., Hartmann, A., et al. Role of the STK15 Phe31Ile polymorphism in renal cell carcinoma. *ONCOL REP*. 2007. 17: 3-7.
- 3.- Lee, C. P., Chiang, S. L., Lee, C. H., Tsai, Y. S., Wang, Z. H., Hua, et al. *AURKA* Phe31Ile polymorphism interacted with use of alcohol, betel quid, and cigarettes at multiplicative risk of oral cancer occurrence. *CLIN ORAL INVEST*. 2015, 19: 1825-1832.
- 4.- Golmohammadi, R., Namazi, M. J., Goings, J. J., & Derakhshan, M. H. A single nucleotide polymorphism in codon F31I and V57I of the *AURKA* gene in invasive ductal breast carcinoma in Middle East. 2017. *MED*. 19: 1-7

## POLIMORFISMOS EN EL GEN DE INTERLEUCINA 6 ASOCIADOS CON RIESGO DE FRACTURA DE RADIO DISTAL EN MUJERES MEXICANAS

Valeria Ponce de León Suárez<sup>1</sup>, Leonora Casas-Avila<sup>1</sup>, Blanca A. Barredo Prieto<sup>1</sup>, Alin S. Pérez Ríos<sup>2</sup>, Efraín Farías Cisneros<sup>3</sup> y Margarita Valdés Flores<sup>1</sup>.

1. Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, México; 2. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México; 3. Cirugía de Mano, Instituto Nacional de Rehabilitación LGII, México. [valeponsua@yahoo.com.mx](mailto:valeponsua@yahoo.com.mx)

*Palabras clave: Polimorfismo, fractura de radio distal, interleucina 6*

### Introducción

La osteoporosis (OP) es una enfermedad esquelética multifactorial y poligénica, caracterizada por pérdida progresiva de la densidad mineral ósea (DMO) y un deterioro de la microarquitectura del hueso con el consiguiente aumento de la fragilidad ósea y por lo tanto susceptibilidad a fracturas. La complicación más costosa de la OP primaria es la presencia de fracturas, principalmente en radio distal, cadera y columna. Estudios previos sugieren una asociación directa de fracturas de radio distal (FxD) con reducción de la masa ósea e incremento del riesgo de fracturas de cadera. Se sabe que el fenotipo óseo y la susceptibilidad a las fracturas tienen una heredabilidad que oscila entre 60-80%. Polimorfismos en genes involucrados en el desarrollo de la OP han mostrado su utilidad como indicadores de riesgo (1).

El objetivo del trabajo fue calcular las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos G-174C y G-572C del gen de interleucina-6 (IL-6), en grupos de mujeres mexicanas con fractura de radio distal y en controles sanos, para establecer asociaciones y determinar su utilidad como marcadores en la población mexicana.

### Material

Determinación de la densidad mineral ósea con densitómetro Hologic Discovery (Hologic). Kit de extracción de DNA Puregen blood core kit. (Qiagen). Sondas TaqMan específicas para los polimorfismos G-147C (rs1800795) y G-572C (rs1800796) (Applied Biosystems). Termociclador para PCR tiempo real Step One (Applied Biosystems).

### Métodos

Estudio de casos y controles, que incluyó 100 mujeres con FxD y 100 controles (cont.), las pacientes se reclutaron en el servicio de cirugía de mano del INR y en la población abierta, los controles. La calidad ósea se evaluó mediante

análisis densitométrico y de acuerdo con los criterios establecidos por la OMS; en todos los casos se excluyeron condiciones asociadas que comprometieran el fenotipo óseo (displasias óseas, ingesta de algunos fármacos, etc.). Se obtuvo DNA a partir de muestras de sangre. La genotipificación de los SNPs G-174C (rs1800795) y G-572C (rs1800796) se realizó por RT-PCR. Se calcularon las frecuencias alélicas y genotípicas, el equilibrio de Hardy-Weinberg y se compararon frecuencias con prueba Chi<sup>2</sup>. El riesgo se estimó calculando la razón de momios (OR, IC de 95%). Una p<0.05 se consideró estadísticamente significativa.

### Resultados

Al explorar el polimorfismo G-174C del gen IL6, se observó que el alelo G fue el más frecuente (93.5% en FxD y 86.5% en cont.). El alelo C se asoció con protección (p=0.019, OR 0.45 [0.21-0.93]), mientras que el alelo G se asoció con mayor riesgo de FxD (p=0.019, OR 2.24 [1.07-4.76]). En las portadoras de 2 copias de G, el riesgo no se modificó (OR 2.26 [1.02-5.06]). Para el SNP G-572C, el alelo G fue el más frecuente (62% en FxD y 71% en cont.). Las frecuencias genotípicas fueron muy semejantes entre los grupos, siendo el homocigoto GG el más frecuente (41% FxD y 52% cont.). No se encontraron diferencias significativas con este polimorfismo.

### Conclusiones

El SNP G-174C en el gen IL6, presenta asociación del alelo G como factor de alto riesgo de fractura de radio distal (p=0.019 OR 2.24 [1.07-4.76]), ya que las mujeres que presentan el alelo G tienen un riesgo casi 5 veces mayor que las mujeres portadoras del alelo C, por lo cual tiene un uso potencial como marcador en población mexicana.

### Bibliografía

1) Carlos F, Clark P, Galindo-Suárez RM, Chico-Barba LG. Health care cost of osteopenia, osteoporosis, and fragility fractures in Mexico. 2013. Arch Osteoporosis. 8:125

## ESTIMACIÓN DE TASAS DE MUTACIÓN Y PARAMETROS FORENSES DE LOS X-STRS DEL SISTEMA ARGUS X-12 QS A PARTIR DE CASOS DE PATERNIDAD DEL OCCIDENTE DE MÉXICO

Eduardo Rojas-Prado, Irán Cortés-Trujillo, Gabriela Martínez-Cortés, Héctor Rangel-Villalobos  
 Instituto de Investigación en Genética Molecular, Departamento de Ciencias Médicas y de la Vida  
 Universidad de Guadalajara (CUCI-UdeG), Ocotlán, Jalisco, México  
 Emails: [hinrojas14@gmail.com](mailto:hinrojas14@gmail.com); [hrangel13@hotmail.com](mailto:hrangel13@hotmail.com)

*Palabras clave:* Paternidad; mutación; X-STRs

**Introducción.** Durante los últimos años, se han integrado los STRs del cromosoma X (X-STRs) a la práctica forense, ya que su tipo de herencia permite resolver casos complejos de parentesco, situaciones recurrentes durante la identificación de personas desaparecidas (1). Destaca en México el kit comercial Investigator Argus X-12 QS (Qiagen) compuesto por 4 grupos de ligamiento (GL) constituidos por tres loci cada uno, del cual ya se han hecho estudios poblacionales en México (1). Aunque se han reportado parámetros forenses *a priori*, no se ha determinado la informatividad real que aporta este kit en casos reales de paternidad. Por otro lado, para no excluir erróneamente a familiares debido a no-concordancias explicables por mutación, es indispensable determinar la tasa de mutación de los X-STRs, lo cual es poco conocido o desconocido en México.

**Objetivos:** 1) Estimar la tasa de mutación de los X-STRs del kit ArgusX-12; 2) determinar sus parámetros de interés forense *a priori*, y *a posteriori* de paternidad en muestras de población mestiza del occidente de México. **Material.** Manchas sanguíneas en papel FTA de 74 familias [padre, madre e hija(s)], que aportaron 235 muestras (161 meiosis), Investigator ArgusX-12 QS System de Qiagen. Todos los participantes firmaron una carta de consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética del Instituto de Investigación en Genética Molecular (CUCI-UdeG).

**Métodos.** Punchs de 1.2mm de las muestras en papel FTA se usaron como DNA molde para amplificar el kit Argus X-12 QS. Los amplificadores se sometieron a electroforesis capilar en un secuenciador ABI-Prism 3130 (Applied Biosystems®). Mediante el uso de software se estimaron los parámetros de interés forense: Powerstats, PATPCR, FamLinkX, y la página [www.chr-x.org](http://www.chr-x.org)

**Resultados.** Se estimaron diversos parámetros de interés forense: frecuencias alélicas y haplotípicas (varones), Het, MEC, PD, PIC, índice de paternidad (IP) típico, e IP *a posteriori* (real) de cada caso trío y dúo (omitiendo a un padre). Se determinó el equilibrio Hardy-Weinberg y desequilibrio de ligamiento (DL) entre pares de loci. Se observó un total de 574 haplotipos y 152 alelos, así como 8 mutaciones en 161 meiosis, con lo que se estimó la tasa de mutación por locus y grupo de ligamiento (Tabla 1). Los X-STRs DXS10074 y DXS10101 tuvieron la mayor tasa de mutación (0.0124), resultados muy similares a los obtenidos previamente (3). También se detectaron dos posibles alelos nulos, en DXS10148 y DXS7423 (2). El GL 2, así como

DXS10135 y DXS10146 presentaron los valores de informatividad más elevados, particularmente para el IP típico e IP *a posteriori*, respectivamente.

**Tabla 1. Tasa de mutación por locus y grupo de ligamiento**

Grupo de Ligamiento	Locus	Observaciones/meiosis	Tasa de mutación
GL1	DXS10148	1 /161	0.0062
	DXS10135	1/161	0.0062
	DXS8378	1/161	0.0062
GL2	DXS7132	0/161	0.0000
	DXS10079	0/161	0.0000
	DXS10074	2/161	0.0124
GL3	DXS10103	0/161	0.0000
	HPRTB	0/161	0.0000
	DXS10101	2/161	0.0124
GL4	DXS10146	1/161	0.0062
	DXS10134	0/161	0.0000
	DXS7423	0/161	0.0000

**Discusión.** Al comparar el IP típico (*a priori*) con el IP promedio de los casos (*a posteriori*), es evidente que este último presenta valores más elevados en la mayoría de X-STRs, exceptuando los menos polimórficos donde los valores son similares. El IP total en el GL 2 resultó ser el más elevado, consistente con su Het promedio más elevada (1,4). Los estudios sobre tasas de mutación, además de escasos, se justifican porque pueden variar entre poblaciones (2,3).

**Conclusiones.** Se reportaron parámetros estadísticos de interés forense *a priori* y *a posteriori* a partir del análisis de casos de paternidad en México, incluyendo tasas de mutación de gran utilidad para estimar el IP en estos casos. Los *a priori* suelen subestimar la informatividad de los X-STRs cuando estos son poco polimórficos.

**Agradecimientos.** A CONACyT por la beca a ER-P, y a Qiagen-México por financiar parcialmente este proyecto.

#### Bibliografía:

- 1) Rangel-Villalobos, H. Identificación Humana (Tema Web 3) en: Genética clínica. (2nd ed.). Manual Moderno, 2019.
- 2) Diegoli, T.M, Linacre, A, Schanfield, M.S, Coble, M.D. Mutation rates of 15 X chromosomal short tandem repeat markers. International J Legal Med. 2014;128(4): 579–587.
- 3) Zeng, X.P, Ren, Z, Chen, W.J, Wu, X.J, Tong, D.Y, et al. Genetic polymorphisms of Investigator Argus X-12 amplification system in Guangdong Han population. Chinese J Med Genetics. 2011;28(2): 230-234.

Cortés-Trujillo, I, Zuñiga-Chiquette, F, Ramos-González, B, Chávez-Briones, M, Islas-González, K, et al. Allele and haplotype frequencies of 12 X-STRs in Mexican population.FSI:Genet.2019;38:e11-e1

## EVALUACIÓN DEL POLIMORFISMO RS1862513 (-420 C/G) EN EL GEN *RETN* COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DEL SÍNDROME METABÓLICO EN LA POBLACIÓN MEXICANA: RESULTADOS PRELIMINARES

Rubio-Chávez Lidia Ariadna<sup>1</sup>, Rosales-Gómez Roberto Carlos<sup>1</sup>, Rubio-Chávez David<sup>1</sup>, García-Cobian Teresa Arcelia<sup>1</sup>, Sánchez-Corona José<sup>1</sup>, Gutiérrez-Rubio Susan Andrea<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México. Contacto: [lidia.rubio@alumnos.udg.mx](mailto:lidia.rubio@alumnos.udg.mx) [susan.gutierrez@academicos.udg.mx](mailto:susan.gutierrez@academicos.udg.mx).

**Palabras clave:** *RETN*, Síndrome metabólico, RS1862513

**Introducción:** Retn, es una hormona expresada en células mononucleares, monocitos y macrófagos que participa en los procesos proinflamatorios. Retn está regulada positivamente por las citocinas proinflamatorias y participa en una amplia gama de células y tejidos a través de mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinos. El polimorfismo rs1862513 del gen *RETN* (Fig.1), se ha asociado con síndrome metabólico (SM) y sus componentes como: resistencia a la insulina, obesidad, presión arterial y diabetes tipo 2.

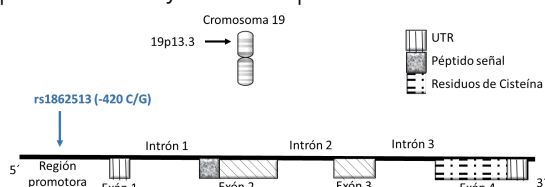


Figura 1. Locus y gen de *RETN*. Se muestra el polimorfismo -420 C/G.

**Materiales y métodos:** Se obtuvieron medidas clínicas, antropométricas y bioquímicas de 403 participantes. La detección del polimorfismo se realizó por PCR-RFLP con enzima BbsI, el análisis estadístico se realizó con IBM-SPSSv20. Se dividió a los participantes en 3 grupos, casos (137 participantes) con SM, controles (74 participantes sin ninguna alteración metabólica) y población general (192 participantes con alguna alteración metabólica no suficiente para el diagnóstico de SM).

**Resultados:** La frecuencia del alelo G fue de 29% para casos SM, 19% para controles y 22% para PG. En el análisis estadístico de casos SM y controles se observa un riesgo de presentar SM con una OR de 2.171 (C.I. 1.207-3.905) el alelo G. En la comparación de casos SM y PG se obtuvo una OR de hasta 1.691 (C.I. 1.086-2.633) para el alelo G.

En el cuadro 1 se muestra el análisis de asociación del polimorfismo en los grupos de casos SM, controles y PG. Se calculó por chi cuadrada de bondad de ajuste el Equilibrio Hardy-Weinberg en la población general, en controles se realizó con prueba exacta de Fisher.

Cuadro 1. Análisis de asociación del polimorfismo rs822396 en los grupos de estudio

Polimorfismo rs1862513	Genotipos				Alelos		Total
	CC	CG	GG	CG+GG	C	G	
Parámetros							
Casos SM (%)	65 (47.4)	59 (43.1)	13 (9.5)	72	189 (71)	85 (29)	137
Controles (%)	49 (66)	22 (30)	3 (4)	25	120 (81)	28 (19)	74
χ <sup>2</sup> (p)1	1	5.12 (0.023)	3.43 (0.063)	7.18 (0.007)		6.82 (0.009)	7.03 (0.008)
OR (CI 95%)1	F=0.03095	2.022 [1.094-3.736]	3.267 [0.882-12.095]	1.927 [1.187-3.129]		2.171 [1.207-3.905]	1.868
Población General (%)	116 (64)	67 (31)	9 (5)	76	299 (78)	85 (22)	192
χ <sup>2</sup> (p)2	1	3.68 (0.055)	4.45 (0.034)	5.12 (0.010)		5.44 (0.019)	6.59 (0.010)
OR (CI 95%)2	p=0.864499 (Pearson)	1.572 [0.989-2.498]	2.578 [1.045-6.356]	1.582 [1.113-2.248]		1.691 [1.086-2.633]	1.596

1) Comparación casos SM y controles,

2) comparación casos SM y población general (PG).

**Discusión:** En la frecuencia genotípica del polimorfismo rs1862513 de *RETN* de 9.5% en casos SM, 4% en controles y 5% PG encontrando un riesgo de desarrollar SM en presencia del alelo G con OR de 2.578 (C.I. 1.045-6.356). En el estudio de Kumar, et al. 2014, se observó una frecuencia de 15.74% para el genotipo GG en sus casos SM y 8.06% en sus controles, concluyendo que el genotipo GG se encontró asociado con OR de 2.22 (p=0.001, CI 1.60-3.10) al desarrollo del SM.

**Conclusiones:** Se presenta un riesgo alrededor de 2 veces más de manifestar SM en los portadores del alelo G del polimorfismo rs1862513 en el gen *RETN* respecto a controles y PG.

**Agradecimientos:** se agradece a la Universidad de Guadalajara por el financiamiento y préstamo de instalaciones y equipo.

#### Referencias:

- Lee S, Hyun-Chae L, Yoo-Wook Kwon, Sang Eun Lee, Youngjin Cho. 2014. Adenylyl Cyclase-Associated Protein 1 Is a Receptor for Human Resistin and Mediates Inflammatory Actions of Human Monocytes.
- Kumar S, Gupta V, Srivastava N, Gupta V, Mishra S, Mishra S. 2014. Resistin 420C/G gene polymorphism on circulating resistin, metabolic risk factors and insulin resistance in adult women. Immunol Lett. Dec;162(2 Pt B):287-91.
- Pilar CF, Eulalia A. 2015. Resistin: Insulin resistance to malignancy. Clinica Chimica Acta 438 (2015) 46-54.
- Suriyaprom K, Rungsun T, Pisit N. 2015. Associations of resistin levels with resistin gene Polymorphism and metabolic syndrome in thais J Med Biochem 34: 170-178.

## CARACTERIZACIÓN DE LOS PERFILES DE EXPRESIÓN DE LOS GENES *SKP1A*, *PSMC4* Y *HSPA8* EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

Ada Sandoval Carrillo<sup>1\*</sup>, Alma Cristina Salas Leal<sup>1</sup>, Francisco Castellanos Juárez<sup>1</sup>, Osmel La Llave León<sup>1</sup>, Edna Méndez Hernández<sup>1</sup>, Gerardo Quiñones Canales<sup>2</sup>, Oscar Arias Carrión<sup>3</sup> y José Manuel Salas Pacheco<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Científica, UJED-Durango

<sup>2</sup>Hospital General Santiago Ramón y Cajal-ISSSTE, Durango

<sup>3</sup>Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

\*adda-sandoval@hotmail.com

*Palabras clave.* Enfermedad de Parkinson, Perfiles de expresión, Degradación proteica.

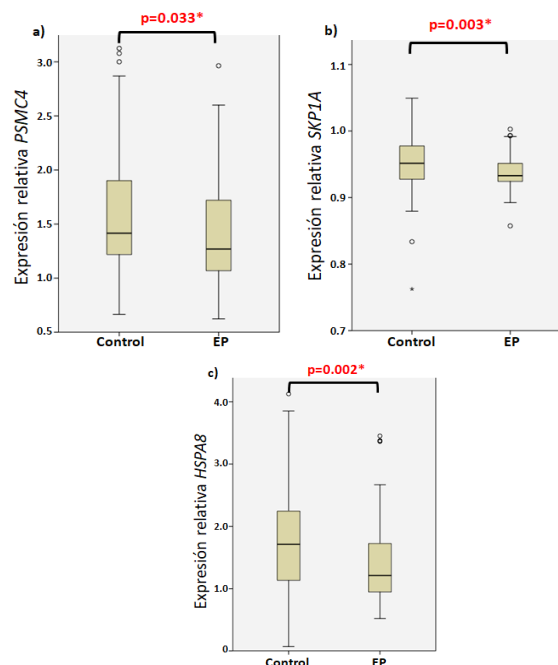
**Introducción.** La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por pérdida neuronal, disminución en la disponibilidad cerebral de dopamina y la presencia de cuerpos de Lewy, formados principalmente por la agregación y acumulación de la proteína  $\alpha$ -sinucleína. Se ha sugerido que la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína se debe en parte a defectos en los sistemas de degradación proteica. El objetivo de esta investigación es determinar las diferencias entre los perfiles de expresión de los genes *PSMC4*, *SKP1A* y *HSPA8* asociados a los sistemas de degradación proteica entre un grupo de pacientes con EP y un grupo control.

**Métodos.** Se reclutaron 87 casos y 87 controles pareados por edad y sexo. La extracción de RNA se realizó con el kit MagMax para tubos Tempus para sangre periférica. La cuantificación relativa de la expresión se realizó por PCR tiempo real utilizando al gen *RPLP0* como gen constitutivo. Para el análisis estadístico se usaron pruebas para comparación de medias.

**Resultados.** Los niveles de expresión relativa de los genes *PSMC4*, *SKP1A* y *HSPA8* se presentan en la Fig. 1. Al comparar ambos grupos encontramos que para los tres genes la expresión fue menor en los pacientes con EP y que la diferencia es estadísticamente significativa ( $p=0.033$ ,  $p=0.003$  y  $p=0.002$ , respectivamente, Fig. 1).

**Discusión.** La disminución en la expresión de *PSMC4*, *SKP1A* y *HSPA8* en sangre de pacientes con EP encontrada en nuestro estudio concuerda con reportes previos (1,2). Tanto *PSMC4* como *SKP1A* forman parte del sistema ubiquitina-proteasoma para la degradación de proteínas por lo que una disminución en la expresión de estos dos genes podría contribuir a la acumulación anormal de proteínas. En relación a *HSPA8*, codifica para una proteína de choque térmico (HSC70) que participa en el proceso de autofagia mediada por chaperonas la cual es una vía catabólica selectiva para la proteína  $\alpha$ -sinucleína; una disminución

en la expresión de *HSPA8* favorecería la acumulación de  $\alpha$ -sinucleína. Coincidentemente, se han reportado niveles reducidos de HSC70 en cerebros de individuos con EP (3).



**Fig. 1.** Niveles de expresión relativa entre casos y controles de los genes *PSMC4* (a), *SKP1A* (b) y *HSPA8* (c). \*U de Mann-Whitney.

**Conclusiones.** La disminución en la expresión de *PSMC4*, *SKP1A* y *HSPA8* en el grupo de pacientes con EP sugiere que los defectos en la correcta degradación de proteínas, en particular de  $\alpha$ -sinucleína pueden estar relacionados con el desarrollo de la enfermedad en nuestra población.

### Bibliografía.

1. Molochnikov L, Rabey JM, Dobronevsky E, Bonuccelli U, Ceravolo R, et al. A molecular signature in blood identifies early Parkinson's disease. *Molecular neurodegeneration*. 2012 Dec;7(1):26.
2. Papagiannakis N, Xilouri M, Koros C, Stamelou M, Antonelou R, et al. Lysosomal alterations in peripheral blood mononuclear cells of Parkinson's disease patients. *Movement Disorders*. 2015 Nov;30(13):1830-4.
3. Alvarez-Erviti L, Rodriguez-Oroz MC, Cooper JM, Caballero C, Ferrer I, et al. Chaperone-mediated autophagy markers in Parkinson disease brains. *Archives of neurology*. 2010 Dec 13;67(12):1464-72.

## POLIMORFISMOS EN LOS GENES *TLR3*, *TLR7* Y *TLR8* EN UN BROTE DE FIEBRE CHIKUNGUNYA EN LA REGIÓN SOCONUSCO DEL ESTADO DE CHIAPAS

Karina del Carmen Trujillo Murillo,<sup>1</sup> Ángel Lugo Trampe,<sup>1</sup> Sandra Caballero Sosa,<sup>2</sup> Lidia Patricia Orea Caballero,<sup>1</sup> Jessica Azucena Martínez Gómez,<sup>1</sup> Esaú Amílcar Reyes De León,<sup>1</sup> Consuelo Chang Rueda<sup>3</sup> y Marisol Espinoza Ruiz.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina Humana, Campus IV, UNACH. <sup>2</sup>Clínica Hospital Dr. Roberto Nettel Flores, ISSSTE, Tapachula, Chiapas. <sup>3</sup>Facultad de Ciencias Químicas, Campus IV, UNACH.

Correo Electrónico: [kary.trujillo@hotmail.com](mailto:kary.trujillo@hotmail.com)

Palabras clave: Polimorfismos, Chikungunya, TLR.

**Introducción.** Actualmente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) cataloga a las arbovirosis como un problema prioritario en salud. Por la situación geográfica de América Latina y el intercambio comercial reflejado en los fenómenos de migración con otros países, así como la presencia de mosquitos altamente capacitados como vectores, es inevitable la emergencia, re-emergencia y diseminación de enfermedades transmisibles en nuestro continente y en especial de su ingreso a nuestro país a través del Estado de Chiapas, como pudo observarse en la experiencia en los recientes brotes de Chikungunya (CHIKV) y Zika (ZIKV) y su dispersión al resto del país a partir de esta zona fronteriza, abriendo la posibilidad de que otros virus emergentes entren a México desde esta frontera (1,2). Por otra parte, la infección por CHIKV conduce a la activación de la respuesta inmune innata al desencadenar las vías del receptor tipo Toll (TLR) que dan como resultado niveles elevados de citocinas y de interferón tipo I. Se sabe que, variaciones genéticas en estos genes pueden influir en la susceptibilidad a CHIKV y la progresión de la enfermedad (3).

Con base en lo anterior, el objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia de polimorfismos en los genes *TLR3* (rs6552950), *TLR7* (rs3853839) y *TLR8* (rs3764879) en muestras de pacientes diagnosticados con CHIKV en el brote epidémico en la región Soconusco del Estado de Chiapas y en un Grupo Control.

**Material.** Se realizó un estudio de casos y controles. Durante el brote epidémico del periodo diciembre 2014 a abril 2015 se incluyeron sujetos con un cuadro febril como probable caso de fiebre por CHIKV, siguiendo la definición operacional de la Secretaría de Salud e inicio de la enfermedad en los últimos 7 días. Los pacientes fueron reclutados en la C.H. ISSSTE en Tapachula, Chiapas; que presta servicio de salud a la Región X Soconusco del estado de Chiapas. Previa firma de la carta de consentimiento informado, a cada participante se le tomó una muestra de sangre periférica (10 mL) en un tubo sin anticoagulante y 1

tubo con anticoagulante (4mL). Además de obtener datos demográficos y clínicos. Las muestras colectadas fueron almacenadas en ultracongelación a -80°C hasta su procesamiento.

**Métodos.** Para la genotipificación de los polimorfismos de interés, se siguió la técnica de qPCR Modalidad Discriminación Alélica. Las reacciones de qRT-PCR y genotipificación se llevaron a cabo en un Termociclador 7500 Fast Real Time de Applied Biosystems®. Para el análisis de datos se utilizó estadística descriptiva, Chi-cuadrada o exacta de Fisher para identificar diferencias. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ . Se estimó el riesgo de la asociación (Razón de Momios). Al grupo control se le realizó la prueba de Equilibrio de Hardy Weinberg.

**Resultados.** Se incluyeron 185 muestras de pacientes con un cuadro febril. La edad promedio fue  $41 \pm 11$  años, 125 (68%) eran mujeres y 60 (32%) eran hombres. Las principales características clínicas fueron; fiebre (100%), cefalea (90%), escalofríos (85%), exantema (81%), prurito (74%) entre otros. De las muestras colectadas 95 fueron positivas para CHIKV (Casos) y 90 fueron negativas para CHIKV (Grupo Control). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre los polimorfismos rs3853839 del gen *TLR7* ( $p=0.33$ ) y rs3764879 del gen *TLR8* ( $p=0.71$ ) con VCHIK, pero si con el polimorfismo rs6552950 del gen *TLR3* ( $p=0.0077$ )

**Conclusiones.** Los principales síntomas en este grupo de estudio coinciden con lo previamente reportado por nuestro grupo de trabajo (4). Se sugiere que variantes genéticas en los genes *TLR* pudieran estar asociadas con la infección por CHIKV.

### Bibliografía.

- Arredondo-García, J. L., Méndez-Herrera, A., and Medina-Cortina, H. 2016. *Acta Pediátrica de México*, 37(2), 111-131.
- Ortega-Soto, E., Arellano-Anaya, Z. E., & Barrón, B. L. 2017. *Investigación En Discapacidad*, 6(2), 57-68.
- Dutta, S. K., & Tripathi, A. 2017. *Virology*, 511, 207-213.
- Danis-Lozano, R., Díaz-González, E. E., Trujillo-Murillo, K. del C., et al. 2017. *PLOS ONE*, 12(10), e0186923.

## FRECUENCIA DEL SNV rs11212617 DEL GEN ATM EN PACIENTES CON ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 2 DEL NOROCCIDENTE DE MÉXICO

Claudia B. Montaña-Montejano<sup>1</sup>, Sergio A. Ramirez-García<sup>2</sup>, José Sánchez-Corona<sup>1,3</sup>, Ma. Cristina Morán-Moguel<sup>1</sup>, Luis Figuera-Villanueva<sup>1,4</sup>, Ingrid Dávalos-Rodríguez<sup>1,4</sup>, Nory Dávalos-Rodríguez<sup>1,7</sup>, Gema Castañeda-Cisneros<sup>6</sup>, Diana García-Cruz<sup>1,7</sup> <sup>1</sup>Programa de Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara. <sup>2</sup>Universidad de la Sierra Sur, <sup>3</sup>División de Medicina Molecular y <sup>4</sup>Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO, IMSS, <sup>5</sup>Servicio de Neurocirugía, CMNO, IMSS, Guadalajara, Jalisco, <sup>6</sup>Instituto de Genética Humana, "Enrique Corona Rivera", CUCS, Universidad de Guadalajara.

e-mail: dianagarcr@hotmail.com

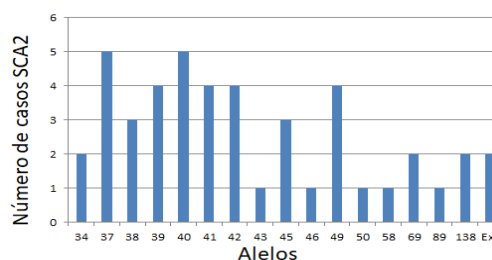
**Palabras clave:** Ataxia Espinocerebelosa Tipo 2, ATXN2, Autosómico Dominante.

**Introducción.** La ataxia espinocerebelosa tipo 2 (SCA2) (OMIM #183090) es una enfermedad neurodegenerativa autosómica dominante, causada por la expansión anormal del repetido CAG en el gen ATXN2 (1). La variabilidad clínica está relacionada con genes modificadores entre ellos *RAI*, *SNACC6*. En el presente trabajo se propone como gen modificador de la SCA2 al gen *ATM* el cual codifica para una proteína serina/treonina quinasa, ya que participa en la severidad, edad de inicio y la activación de la apoptosis, eventos cruciales en la neurodegeneración (2). En este sentido la variante rs11212617 de *ATM* que consiste en la transversión C>A con *locus* en un sitio crítico intrónico regulador del splicing, podría considerarse como marcador de la frecuencia y evolución clínica de la SCA2 (3).

**Objetivo.** Determinar la frecuencia de alelos y genotipos del SNV rs11212617 del gen *ATM* en pacientes con SCA2. Además, estimar la frecuencia de la expansión anormal del repetido CAG en pacientes con SCA2.

**Material y Métodos.** Se incluyeron 46 muestras de ADN de pacientes con SCA2. 67 muestras de pacientes con diagnóstico de SCA indeterminada no tipo 2 y 156 de población general. La expansión del trinucleótido de ATXN2 fue determinado mediante PCR punto final e isoelectroenfoque. Mientras la variante rs11212617 se determinó mediante PCR-RFLP.

**Resultados.** El rango de alelos anormales con expansión CAG fue de 34-138 repeticiones. Se detectaron dos alelos de alta penetrancia no cuantificables superiores a 1kb en dos pacientes con SCA2 (figura 1). El genotipo más frecuente del SNV rs11212617 del gen *ATM* fue el homocigoto T (tabla 1). La distribución de genotipos resultó significativa al comparar el grupo de pacientes con SCA2 y SCA no determinada (tabla 1) con un valor de  $X^2=8.5$   $p=0.003$ , con una RR de 8.5, IC=1.38-2.96. Al analizar la distribución de alelos en los grupos, muestra un alelo T con un valor de  $X^2=7.4$ ,  $p=0.006$ , RR=1.7 (IC=1.2-2.4).



**Fig. 1. Número de repetidos (CAG)*n* en pacientes con SCA2.**

Genotipo	N=SCA tipo 2	N=SCA Indeterminada	N=Pob.Gral
TG	16	8	57
TT	30	59	84
GG	0	0	15
Alelo			
T	76	126	225
G	16	8	87

**Tabla 1. Genotipos y alelos de ATM.**

**Discusión.** El presente estudio muestra alelos largos de alta penetrancia en pacientes con SCA2 superiores a 50 repetidos, no descritos previamente en México. El estudio del SNV rs11212617 del gen *ATM* muestra que el estado heterocigoto podría incidir en la presentación y evolución de los pacientes con SCA2, lo cual sugiere que puede ser considerado como un posible gen modificador.

**Conclusiones.** El SNV rs11212617 del gen *ATM* puede ser considerado como un gen modificador en pacientes con SCA2.

**Agradecimientos.** PROINPEP, CONACYT.

**Bibliografía.**

1. OMIM 2019. Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
2. Ahmed M, Rahman N. 2006. *Oncogene*. 25: 5906–5911.
3. Saviozzi S, Saluto A, Taylor AM, Last JI, Trebini F, Paradiso MC et al. 2002. *J Med. Genet*. 39: 57-61.



## FRECUENCIA DE LAS VARIANTES rs1051338 Y rs116928232 DEL GEN *LIPA* EN INDIVIDUOS DEL NOROCCIDENTE DE MÉXICO

Angélica Alejandra Hernández Orozco<sup>1</sup>, Sandra del Carmen Mendoza Ruvalcaba<sup>1</sup>, José Elías García Ortiz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisosomales, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO - IMSS). angelica\_hdez@live.com, jose.elias.garcia@gmail.com

**Palabras clave:** LALD, *LIPA*, rs1051338, rs116928232, México, variante.

**Introducción.** El gen *LIPA* (10q23.2-q23.3) codifica para la enzima Lipasa Ácida Lisosomal (LAL) (EC3.1.1.13) (1). Alteraciones en el gen inducen a defectos en la degradación de los lípidos y provocan un error innato en el metabolismo llamada Deficiencia de Lipasa Ácida Lisosomal (LALD) (OMIM 278000) (2,3). Dentro de las variantes reportadas en éste gen, se encuentra rs1051338 (p.Thr16Pro) y rs116928232 (p.Ser275\_Gln298), la primera ubicada en el exón 2 que afecta el péptido señal, mientras que la segunda afecta el sitio de splicing del exón 8 y provoca la eliminación de 24 aminoácidos de LAL. Ambas variantes se han asociado con aterosclerosis, enfermedad coronaria, obesidad, hipotensión, entre otras (4,5). El objetivo de este estudio fue determinar la frecuencia de las variantes rs1051338 y rs116928232 del gen *LIPA* en individuos del Norooccidente de México, y aportar información epidemiológica en población mexicana, así como contribuir en el estudio de enfermedades crónico degenerativas.

**Material y Métodos.** Se analizaron las variantes rs1051338 y rs116928232 del gen *LIPA* en 310 individuos provenientes del Norooccidente de México. Se utilizó la técnica RFLP con el uso de la enzima de restricción *AvallI* para identificar variante rs1051338, y *BstNI* para la variante rs116928232. Para hacer la corroboración genotípica de la variante rs116928232 se realizó secuenciación Sanger. Se calcularon las frecuencias genotípicas y alélicas, equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW), desequilibrio de ligamiento mediante el software Haploview 4.1. Además, se obtuvo la actividad enzimática de 20 individuos, que fueron agrupados según el genotipo de la variante rs1051338, para su análisis se realizaron pruebas de Kolmogorov-Smirnov, Kruskal Wallis, y ANOVA para los valores bioquímicos según el genotipo.

**Resultados.** Se encontró una frecuencia alélica para la variante rs1051338 de 0.38, y para la variante rs116928232 de 0.001; ambas se ajustan al EHW con una p de 0.15 y 0.49, respectivamente (Cuadros 1 y 2). La comparación de la frecuencias alélicas de ambas variantes en nuestra población con un grupo de hispanos con ascendencia mexicana (0.39 y 0.001, respectivamente) es similar a la reportada. Las variantes rs1051338 y rs116928232 no se encuentran ligadas entre sí, con una D' normalizada de 1.03 y un valor p de 0.56. En 20 individuos se obtuvo la actividad enzimática de LAL con una media muestral de 303.944 nmol/mg/prot/hr, no se encontró diferencia estadística significativa (valor p de 0.56) entre la media de la actividad enzimática de LAL y los grupos genotípicos de la variante rs1051338 (IC 95.0%).

**Cuadro 1.** Frecuencias genotípicas y alélicas de la variante rs1051338.

Variante	Frecuencias genotípicas (n)	Frecuencia alélicas (n)	Valor de p* resultante del EHW
rs1051338	A/A 0.39 (123)	A= 0.61 (381)	0.15
	A/C 0.43 (135)	C= 0.38 (239)	
	C/C 0.16 (52)		

\*Prueba Chi Cuadrada. EHW: equilibrio de Hardy Weinberg.

**Cuadro 2.** Frecuencias genotípicas y alélicas de la variante rs116928232.

Variante	Frecuencias genotípicas (n)	Frecuencia alélicas (n)	Valor de p* obtenido del EHW.
rs116928232	G/G 0.99 (309)	G= 0.99 (619)	0.49
	G/A 0.032 (1)	A= 0.015 (1)	
	A/A 0.00 (0)		

\*Chi cuadrada con corrección de Yates. EHW: equilibrio de Hardy Weinberg.

**Conclusiones.** La frecuencias alélicas obtenidas de las variantes rs1051338 y rs116928232 del gen *LIPA* es de 0.38 y 0.001, las cuales son similares a la reportada en otras poblaciones. La variante rs1051338 y la variante rs116928232 se encuentran en equilibrio de Hardy Weinberg con un valor p de 0.15 y 0.49, respectivamente. No existe ligamiento entre las variantes rs1051338 y la variante rs116928232, con una D' normalizada de 1.03 y valor p de 0.56. No existe significancia estadística entre la media de actividad enzimática de LAL y los grupo por genotipo de la variante rs1051338 con valor p de 0.56. Este es el primer estudio en analizar la variante rs1051338 y la variante rs116928232 en población mexicana.

### Bibliografía.

1. ExPASy: the proteomics server for in-depth protein knowledge and analysis Nucleic Acids. Revisado 02 Septiembre 2019. Disponible en: <https://www.expasy.org/>.
2. Rajamohan F et al. Expression and functional characterization of human lysosomal acid lipase gene (*LIPA*) mutation responsible for cholesteryl ester storage disease (CESD) phenotype Elsevier Inc, 2014. 22–29.
3. Online Mendelian Inheritance in Man®. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Revisado 02 Septiembre 2019. Disponible en: <https://omim.org/entry/278000>.
4. Morris, G-E; et al. Coronary Artery Disease–Associated *LIPA* Coding Variant rs1051338 Reduces Lysosomal Acid Lipase Levels and Activity in Lysosomes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017; 37:1050-1057.
5. Scott, S-A; et al. Frequency of the Cholesteryl Ester Storage Disease Common *LIPA* E8SJM Mutation (c.894G>A) in Various Racial and Ethnic Groups *Hepatology.* 2013 September ; 58(3): 958–965.



## FRECUENCIA DE LOS POLIMORFISMOS RS3213216, RS9282564, RS1045642 Y RS1128503 DEL GEN ABCB1 EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE CHIAPAS

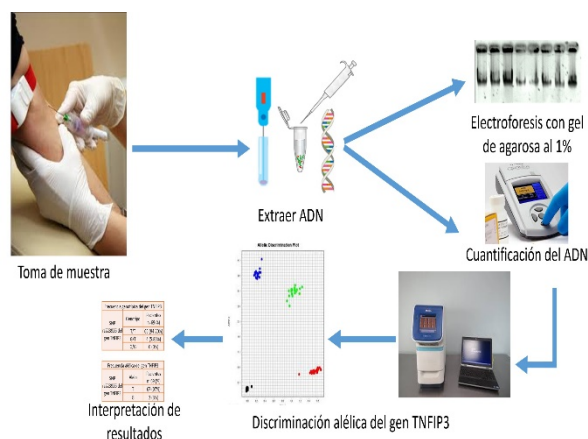
Sergio Domínguez Arrevillaga<sup>1,2</sup>, Ma Guadalupe Trujillo Vizuet<sup>1,2</sup>, Roberto Alejandro Sánchez González<sup>1</sup>, Vivian Yanesi Rodas Morales<sup>2</sup>, Karla Paola Rodríguez Palomeque<sup>2</sup>, Flor Estela Dávalos Hernández<sup>3</sup>, Jesús Sepúlveda Delgado<sup>1</sup>.

1 Hospital Regional de Alta Especialidad "Ciudad Salud" Tapachula, Chiapas. 2 Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Autónoma de Chiapas, Campus IV, Tapachula, Chiapas. 3 Hospital General "Dr. Manuel Velasco Suárez" Tapachula, Chiapas. E-mail [doas67@yahoo.com.mx](mailto:doas67@yahoo.com.mx)

Palabras clave: LLA, gen ABCB1, polimorfismos

**Introducción:** La Leucemia Linfoblástica Aguda, es la neoplasia maligna más frecuente en niños. En los últimos treinta años se han logrado avances significativos en su tratamiento, en países desarrollados con tasas de sobrevivida libre de eventos a cinco años del 80%<sup>1</sup>. Algunas veces los niños con esta patología presentan resistencia al tratamiento y puede deberse a factores genéticos, el gen ABCB1 se correlacionan con la funcionalidad y el nivel de expresión de la Glicoproteína-P (Gp-P) la cual es responsable del transporte de más del 30% de todas las drogas y del 90% de las utilizadas contra el cáncer<sup>2</sup>, lo que afecta directamente al tratamiento en los pacientes que sufren padecimientos neoplásicos<sup>3,4</sup>. En el caso de las leucemias, es importante determinar la frecuencia de los polimorfismos RS3213216, RS92822564, RS1045642 y RS1128503 del gen ABCB1 en los niños con leucemia del estado de Chiapas, para posteriormente analizar si tiene relación con la resistencia al tratamiento.

### Material y Métodos:



**Resultados:** Se colectaron un total de 65 muestras de la población de estudio del Hospital General Tapachula y Hospital de Especialidades Pediátricas. La edad promedio de los pacientes fue de 9.3 años  $\pm$  4.6 años. La edad mínima es de 1 año y la edad máxima es de 18 años. La distribución por sexo es 34% femenino y 66% masculino.

**Tabla 1. Frecuencia de los Genotipos y Alelos de los polimorfismos RS3213216, RS928256, RS1045642 y RS1128503.**

POLIMORFISMO	GENOTIPOS %			ALELOS	
	AA	GG	AG	A	G
RS3213216	95,4 (62)	0 (0)	4,6 (3)	0,98	0,02
	TT	CC	CT		
RS928256	98,34 (59)	0 (0)	1,66 (1)	0,99	0,01
	AA	GG	AG		
RS1045642	26,98 (17)	28,58 (18)	44,44 (28)	0,49	0,51
	AA	GG	AG		
RS1128503	19,35 (12)	30,65 (19)	50 (31)	0,44	0,56

**Discusión:** La "n" es diferente en cada uno de los polimorfismos debido a la disposición de la muestra al momento de realizar el análisis de los polimorfismos.

**Conclusiones:** Se logró determinar la frecuencia de cada uno de los polimorfismos encontrando mayor frecuencia del homocigoto AA en el RS3213216, homocigoto TT en el RS928256, heterocigoto AG en el RS1045642, heterocigoto AG en el RS1128503.

**Agradecimientos:** A los padres de familia y niños que participaron en el estudio y personal de enfermería

### Bibliografía

- Ness K. K., Armenian S. H., Kadan-Lottick N., Gurney J. G. Adverse effects of treatment in childhood acute lymphoblastic leukemia: general overview and implications for long-term cardiac health. [Internet]. 2011 [Consultado 17 Jun 2019]; 4 (2): 185-197
- Rivera L. R., Cárdenas C. R., Olaya V. A., Shalkow K. J., Pérez G. M., Pérez G. O. A., Díaz J. V., Amador Z. J. J., Melchor V. Y. El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas. [Internet]. 2015 [Consultado 07 Nov 2018]; 60 (2): 91-97. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2015/bc152c.pdf>
- Pascual R. V., Atisha F. Y., Lima G., Fragoso L. H., Jakez O. J., Contreras Y. I., Llorentes L. La actividad funcional de los transportadores ABCB1 (P-gp) y ABCG2 (BCRP1) en pacientes con artritis reumatoide (AR) está determinada por la actividad de la enfermedad (AE). [Internet]. 2016 [Consultado 04 Ago 2019]; 152: 741-54.
- Sharma V., Beatty A., Wey S. P., Dahlheimer j., Pica C. M., Crankshaw C. L., Bass L., Green M. A., Welch M. J., Piwnica-Worms D. Novel gallium(III) complexes transported by MDR1 P-glycoprotein: potential PET imaging agents for probing P-glycoprotein-mediated transport activity in vivo.

## ESTADOS HIPERCOAGULABLES Y POLIMORFISMOS EN EL GEN DE LA COLÁGENA I Y II, ASOCIADOS CON EL DESARROLLO DE LA ENFERMEDAD DE LEGG-CALVÉ-PERTHES

José Guillermo Buendía Pazarán, Elba Reyes Maldonado, Leonora Casas Ávila, Cesar Zavala Hernández, Armando Rodríguez Olivares, Margarita Valdés Flores, Edgar Hernández Zamora. Departamento de Genética. Instituto Nacional de Rehabilitación LGII calzada México Xochimilco 289, Coapa, Arenal, Tepepan 14389 CDMX. Departamento de morfología. Instituto Politécnico Nacional. Prolongación de Carpio y plan de Ayala s/n santo tomas 11340 CDMX. jgpazaran@gmail.com, edgarhz1969@yahoo.com.mx

*Osteonecrosis, trombofilia, colagenopatías*

**Introducción.** La enfermedad de Legg-Calvé-Perthes (ELCP) patología pediátrica caracterizada por necrosis avascular de la cabeza femoral (1). Su etiología es desconocida, involucra trastornos de la coagulación (trombofilia e hipofibrinólisis) que pueden ser importantes, ya que existen alteraciones moleculares asociadas como polimorfismos (SNP's): PTRs1799963, MTHFRrs1801133, CBSrs115742905 en pacientes mexicanos con trombofilia (2). Los SNP's asociados al gen COL2A1 rs121912891 y rs387106558, y COL1A1 rs1107946 y rs2412298 están participando de manera discreta en el desarrollo de la ELCP y densidad mineral ósea respectivamente (3,4). Para confirmar lo anterior el objetivo del estudio fue analizar la asociación genética de los SNP's MTHFR, PT, CBS y SNP's asociados a trombosis y COL1A1 y COL2A1 asociados a malformación ósea relacionados a la ELCP.

**Material.** Sondas adquiridas comercialmente y del grado más puro.

**Métodos.** Se realizaron ensayos de genotipificación de 23 casos y 46 controles, para PT G20210A, MTHFR C677T, CBS T833C y COL1A1 -1997G/T, in/del-1663T así como para COL2A1 G2306A y G3665A. Se calcularon las frecuencias y el equilibrio Hardy-Weiberg y un análisis multivariable edad peso y talla.

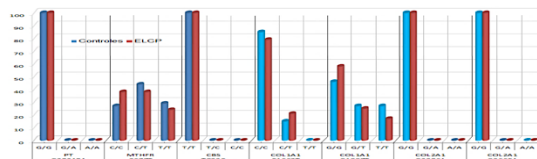
**Resultados.** En la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos para la el SNP de MTHFR se tomo en cuenta un  $p= 0.005$  como estadísticamente significativa. En la figura 2 se muestran los genotipos obtenidos para para las variantes CBS, PT y COL2A1 (genotipos silvestres) Los resultados obtenidos para COL1A1 se muestran en la Tabla 2,

Tabla 1. Relación de los genotipos y alelos de la MTHFR con la ELCP

MTHFR rs1801133	Frecuencia genotípica				Frecuencia alélica	
	C/C	C/T	TT	p	C	T
ELCP n=23	8 (0.35)	9 (0.39)	6 (0.26)	0.40	0.54	0.46
Controles n=46	10 (0.22)	21 (0.46)	15 (0.33)	0.76	0.45	0.55
Total	18 (0.26)	30 (0.43)	21 (0.30)	0.33	0.48	0.52

Tabla 2. Relación de los genotipos y alelos de la COL1A1 con la ELCP

COL1A1 rs1107946	Frecuencia genotípica				Frecuencia alélica	
	G/G	G/T	T/T	p	G	T
ELCP n=23	13 (0.57)	6 (0.26)	4 (0.17)	0.1300	0.70	0.30
Controles n=46	21 (0.46)	14 (0.30)	11 (0.24)	0.0058	0.60	0.40
Total	34 (0.49)	19 (0.28)	16 (0.23)	0.00075	0.63	0.37



**Discusión.** Aunque estados protromboticos se han relacionado al desarrollo de esta enfermedad por otros autores, nosotros no encontramos que asociacion a un estado protrombótico, mientras que el hallazgo en COL1a1 rs1107946 es novedoso para esta entidad, lo que involucra la y abre nuevos caminos en el entendimiento de la patogénesis y mecanismo de desarrollo de la ELCP. Aunque los demás parámetros fueron negativos no podrían descartarse, por lo que se plantea aumentar la n para estudios posteriores y determinar si eventos trombóticos focalizados podrían estar alterando el desarrollo natural de la matriz cartilaginosa y el desarrollo de hueso debido a un arresto en la vasculatura de la epifisis femoral capital.

**Conclusión.** La mutación en COL1A1 rs1107946 es un factor de riesgo asociado con la ELCP.

**Agradecimientos.** Este proyecto fue financiado por CONACyT. Los autores agradecen a la Dra. Elba Reyes Maldonado Coordinadora de la especialidad en hematopatología del IPN por su tiempo y orientación en el proceso de revisión sistemática; Dra. Leonora Casas Ávila, investigadora del INR, por su ayuda en la obtención de recursos y orientación para este proyecto

### Bibliografía.

- Herring JA, Kim HT, Browne R. Legg-Calve-Perthes disease: part II: prospective multicenter study of the effect of treatment on outcome. JBJS. 2004;86(10):2121-34.
- Mutchinick OM, López MaA, Luna L, Waxman J, Babinsky VE, Group RC. High prevalence of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant in Mexico: a country with a very high prevalence of neural tube defects. Molecular genetics and metabolism. 1999;68(4):461-7.
- Li N, Yu J, Cao X, Wu Q-Y, Li W-W, Li T-F, et al. A Novel p. Gly630Ser Mutation of COL2A1 in a Chinese family with presentations of Legg-Calvé-Perthes disease or avascular necrosis of the femoral head. PloS one. 2014;9(6):e100505.
- Miyamoto Y, Matsuda T, Kitoh H, Haga N, Ohashi H, Nishimura G, et al. A recurrent mutation in type II collagen gene causes Legg-Calve-Perthes disease in a Japanese family. Human genetics. 2007;121(5):625

## DISTRIBUCIÓN DE LAS VARIANTES CYP3A4\*1B y CYP3A5\*3 EN DOS POBLACIONES INDÍGENAS MEXICANAS: ESTUDIO COMPARATIVO

Pérez-Coria Mariana<sup>1</sup>, Sánchez-Corona José<sup>1</sup>, García-Arias Víctor Eduardo<sup>1</sup>, Estrada-Varela Carlos Alberto<sup>1</sup>, Leal-Cortés Caridad Aurea<sup>2</sup>, Portilla De Buen Eliseo<sup>2</sup>, Flores Martínez Silvia Esperanza<sup>1</sup>.

[dra.marianacoria@gmail.com](mailto:dra.marianacoria@gmail.com), [sefloresm@yahoo.com](mailto:sefloresm@yahoo.com)

<sup>1</sup>División de Medicina Molecular, <sup>2</sup>División de Investigación Quirúrgica, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco.

**Palabras Clave:** Variante CYP3A4\*1B, Variante CYP3A5\*3, Indígenas Mexicanos

**Introducción:** La familia de enzimas citocromo P450 (CYP450) son un grupo de hemoproteínas presentes en todos los seres vivos, y juegan un papel importante en el metabolismo y biotransformación de compuestos endógenos y exógenos (1-3). Se han identificado 57 genes humanos que codifican para enzimas CYP450, las cuales se clasifican en 18 familias y 44 subfamilias. La mayoría de enzimas CYP450 (75%) pertenecen a las familias CYP1, CYP2 y CYP3, y se encargan del metabolismo de una gran parte de compuestos exógenos, incluidos varios fármacos; las enzimas CYP3 son responsables de metabolizar cerca del 50% de los fármacos prescritos (1,3). De la subfamilia CYP3A (7q22.1), la isoforma CYP3A4 que es la más abundante, y la isoforma CYP3A5 participan en el metabolismo de olanzapina, nifedipino, tacrolimus y ciclosporina, entre otros fármacos (2,4). Entre las variantes más estudiadas se encuentran la variante CYP3A4\*1B (rs2740574, A>G) y la variante CYP3A5\*3 (rs776746, A>G) (2,5).

**Objetivo:** Conocer la distribución de las variantes CYP3A4\*1B y CYP3A5\*3 en dos poblaciones indígenas mexicanas y comparar las frecuencias para valorar la diferenciación genética.

**Material y Métodos:** En 324 muestras de ADN de individuos de dos poblaciones indígenas mexicanas (Yaqui n=101 y Lacandona n=223), se realizó la genotipificación de las variantes CYP3A4\*1B y CYP3A5\*3 por discriminación alélica mediante PCR en tiempo real aplicando un ensayo con sondas TaqMan específicas en el equipo Ligthcycler 96®. Las frecuencias alélicas se obtuvieron por conteo directo a partir de los genotipos, se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg para cada población y se compararon las frecuencias alélicas entre las dos poblaciones indígenas utilizando el programa Arlequín versión 3.5.2.2.

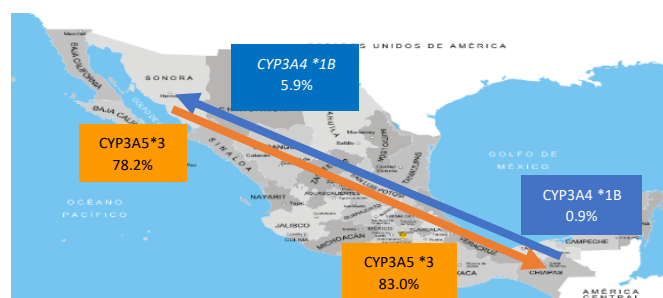
**Resultados:** La variante CYP3A4\*1B se encontró con una frecuencia de 5.9 % en Yaquis y de 0.9% en Lacandones, y la variante CYP3A5\*3 con una frecuencia de 78.2% en Yaquis y de 83% en Lacandones. En la población Lacandona no se observó el genotipo CYP3A4\*1B/\*1B, mientras que en la población Yaqui se encontró con una frecuencia de 1%. El genotipo homocigoto para la variante CYP3A5\*3 se encontró con una frecuencia de 61.3% en Yaquis y en Lacandones de 68.2% (Cuadro 1). No se encontraron desviaciones significativas del equilibrio de Hardy-Weinberg. Se observaron diferencias significativas al comparar las frecuencias alélicas de ambas variantes entre

las dos poblaciones indígenas, al igual que al comparar la frecuencia genotípica de la variante CYP3A4 (Cuadro 1).

**Cuadro 1. Distribución de genotipos y alelos de las variantes CYP3A4\*1B y CYP3A5\*3 en Yaquis y Lacandones**

		YAQUIS n = 101		LACANDONES n = 223		Valor de P
<b>CYP3A4*1B</b>		<b>n/2n</b>	<b>%</b>	<b>n/2n</b>	<b>%</b>	
GENOTIPOS	*1/*1	90	89.1	219	98.2	
	*1/*1B	10	9.9	4	1.8	
	*1B/*1B	1	1.0	0	0.0	0.0000
ALELOS	*1	190	94.1	442	99.1	
	*1B	12	5.9	4	0.9	0.0000
<b>CYP3A5*3</b>		<b>n/2n</b>	<b>%</b>	<b>n/2n</b>	<b>%</b>	
GENOTIPOS	*1/*1	5	5.0	5	2.2	
	*1/*3	34	33.7	66	29.6	
	*3/*3	62	61.3	152	68.2	0.1711
ALELOS	*1	44	21.8	76	17.0	
	*3	158	78.2	370	83.0	0.01299

**Conclusiones:** Es evidente la variación en la frecuencia genotípica y alélica para la variante CYP3A4\*1B entre la población indígena del norte de México (Yaqui) comparada con la del sur (Lacandones), observándose un gradiente sur-norte; respecto a la frecuencia de la variante CYP3A5\*3 se observa un gradiente norte-sur (Figura 1). En individuos de las dos poblaciones, la presencia de estas variantes puede representar un factor de riesgo para la resistencia a fármacos y reacciones adversas provocadas por fármacos metabolizados por las enzimas CYP3A4 y CYP3A5.



**Fig. 1. Gradiente de distribución de las frecuencias alélicas en la población Yaqui y Lacandona. Variante CYP3A4\*1B gradiente sur-norte. Variante CYP3A5\*3 gradiente norte-sur.**

### Bibliografía

- Korobkova EA. Effect of Natural Polyphenols on CYP Metabolism: Implications for Diseases. *Chem Res Toxicol.* 2015;28(7):1359–1390.
- Zanger UM, Schwab M. Pharmacology & Therapeutics Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103–141.
- Tornio A, Backman JT. Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. 1st ed. Vol. 83, *Advances in pharmacology.* Elsevier Inc; 2018. 3–32 p.
- Werk AN, Cascorbi I. Functional gene variants of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(3):340–348.
- Hohmann N, Haefeli WE, Mikus G, Hohmann N, Haefeli WE. CYP3A activity: towards dose adaptation to the individual. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2016;12(5):479–497.

## GENETICS OF SEVERE ENDOMETRIOSIS: WHAT CAN WE LEARN FROM RARE CHROMOSOMAL BALANCED REARRANGEMENTS?

Raul E. Piña-Aguilar<sup>1,2,3</sup>, Lorena Ruvalcaba-Ortega<sup>3</sup>, Sandra G. Martínez-Garza<sup>3</sup>, Katarena Nalbandian<sup>1</sup>, Benjamin B. Curral<sup>2,4</sup>, Chelsea Lowther<sup>2,4</sup>, Antonio M. Gutiérrez-Gutiérrez<sup>3</sup>, Michael E. Talkowski<sup>2,4</sup>, Cynthia C. Morton<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Brigham and Women's Hospital, <sup>2</sup>Harvard Medical School, Boston, USA; <sup>3</sup>Instituto de Ciencias en Reproducción Humana (Instituto Vida), León, México; <sup>4</sup>Massachusetts General Hospital, Boston, USA

Email: [rpina-aguilar@bwh.harvard.edu](mailto:rpina-aguilar@bwh.harvard.edu)

Keywords: *balanced translocations, infertility, jumping library*

**Introduction.** Endometriosis is one of the most common debilitating diseases in women's health with a prevalence of 6-10% in reproductive age females. It is a recognized cause of infertility that affects up to 30% of infertile females. There are several proposed mechanisms for the pathogenesis from retrograde menstruation to immunological causes. The genetics of endometriosis has been evaluated mainly by GWAS<sup>1</sup>. It is rare to find patients with endometriosis and constitutional chromosomal abnormalities; we report two participants with apparently balanced chromosomal rearrangements, infertility and severe endometriosis.

**Methods.** Long-insert genome sequencing (liGS) and Sanger sequencing was used to define breakpoints<sup>1</sup> in the two patients. TAD analysis was based on HiC data of H1-ESCs and genetic associations to disrupted loci were evaluated in the NHGRI-EBI GWAS Catalog.

**Results.** *DGAP365.* 34-year-old female with endometriosis grade IV (ASRM classification) and chromosomally unbalanced miscarriage. Lymphocyte karyotype: 46,XX,t(1;5)(q25;q12)[20], parents not tested. The results of sequencing using Next-Gen<sup>3</sup> nomenclature are: 46,XX,t(1;5)(q25;q12).seq[GRCh37] t(1;5)(1pter→1q25.2(179,785,316)::TATTTAAGGAAG::5q13.1(66,878,645)→5qter;5pter→5q13.1(66,878,65{1-4})::1q25.2(179,785,30{6-9})→1qter). Sequencing refines the karyotype to 46,XX,t(1;5)(q25.2;q13.1). The breakpoint at 1q25.2 is located in the 3' UTR in exon 6/6 of *FAM163A* (NM\_001329713.1), +1,992 bp 3' to the stop codon. *FAM163A* is neither a disease associated gene nor ClinGen curated. No genes within the TAD are associated with disease. In the 1q25.5 locus, SNPs of genes *SEC16B* and *PAPPA2* have been independently associated with the age of menarche.

*DGAP368.* 31-year-old infertile female with endometriosis grade IV with a right ovary endometrioma requiring ovariectomy. Lymphocyte karyotype: 46,XX,t(3;10)(q22;q25.3)pat[20], father and infertile half-sister carriers of t(3;10), and mother 46,XX[20]. Premature ovarian failure was defined by FSH (48.2 mIU/mL) and age (<40 years). The sequenced based results with Next-Gen<sup>3</sup> nomenclature are:

46,XX,t(3;10)(q22;q25.3)pat.seq[GRCh37] t(3;10)(3pter→3q22.1(129,857,58{7})::10q26.2(130,029,67{8})→10qter;10pter→10q26.2(130,029,68{4})::3q22.1(129,857,58{8})→14qter). The revised karyotype is 46,XX,t(3;10)(q22.1;10q26.2)pat. The breakpoint at 10q26.2 disrupts a long ncRNA *LINC01163* (AK124226) at intron 1/6 (uc0111kg.1). Neither disease association nor ClinGen curation are related to this non-coding gene. No disease associated genes are identified on the same TAD. At the 10q26.2 locus *ADAM12* (located in adjacent TAD) has been strongly associated with endometrial neoplasm.

**Discussion.** Endometriosis is a common multifactorial disease without families with a Mendelian phenotype reported<sup>1</sup>. We take advantage of genome sequencing and the ultrarare diagnosis of chromosomal rearrangements in patients with an extreme phenotype of endometriosis to achieve nucleotide resolution of breakpoints. Evaluation of the 3D landscape of the translocation breakpoints revealed a region previously associated with the hypothesized continuum of endometriosis and endometrial cancer.

**Conclusions.** Using a cytogenomics approach, we discovered breakpoints from translocations creating disruptions in two genes: *FAM163A* and *LINC01163*. These loci are prioritized candidates for validation on HiC studies and functional tests. Finally, these findings support the role of cytogenetics and large-scale cytogenomics projects as the Developmental Genome Anatomy Project to decipher the contribution of genetics to female infertility.

### Acknowledgments

We are grateful to the families taking part in this study and for support by the NIH (P01GM061354).

### Bibliography

1. Fung JN, Montgomery GW. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;50:61-71.
2. Redin C, Brand H, Collins RL, Kammin T, Mitchell E, et al. Nat Genet. 2017;49:36-45
3. Ordulu Z, Wong KE, Currall BB, Ivanov AR, et al. Am J Hum Genet. 2014;94:695-709.

## PEQUEÑOS CROMOSOMAS MARCADORES SUPERNUMERARIOS PRESENTES EN ANEUPLOIDÍAS IDENTIFICADAS POR AMNIOCENTÉSIS. PRESENTACIÓN DE TRES CASOS Y REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFÍA

Adriana Carolina Caracheo Uría<sup>1</sup>, Alejandro Martínez Juárez<sup>2</sup>, Ricardo García Cavazos<sup>3</sup>, Ma. Guadalupe Arteaga Ontiveros<sup>4</sup>, Conrado Emilio Uría Gómez<sup>4</sup>. 1) Facultad de Química UAEMéx, 2) Médico Genetista Hospital Médica Sur, 3) Genética Clínica y Perinatal CDMX, 4) Laboratorio de Citogenética Clínica y Perinatal, Toluca Méx. carocaracheo@gmail<sup>1</sup>, cuggao@yahoo.com<sup>4</sup>

*Palabras Clave: cromosoma marcador, supernumerario, prenatal*

**Introducción.** Los cromosomas marcadores supernumerarios (SMC), son generalmente pequeños cromosomas estructuralmente anormales que suelen presentarse principalmente en adición a los 46 cromosomas habituales, aunque también se han reportado en menor proporción en cariotipos numéricamente anormales, así como en estructuralmente anormales, pero balanceados<sup>1</sup>. Difícilmente pueden ser caracterizados por técnicas citogenéticas convencionales. Pueden tener un tamaño y morfología diversa, siendo los más frecuentes pequeños fragmentos cuyo tamaño es igual o menor a los cromosomas 20 presentes en la misma metafase, constituidos por heterocromatina céntrica (*small supernumerary marker chromosomes sSMC*)<sup>2</sup>. Su incidencia es de 0.66 por cada 1,000 recién nacidos<sup>3</sup>, de los cuales un 0.075% son identificados por diagnóstico prenatal<sup>4</sup>, de estos 40% son heredados y asociados a una composición heterocromática que no afecta el fenotipo y el 60% restante son *de novo*. La mayoría de los SMC se derivan de cromosomas acrocéntricos con constricción satelital o bisatelital, y alrededor de la mitad provienen del cromosoma 15.<sup>5</sup>

El objetivo del trabajo es presentar 3 casos prenatales de sSMC atípicos, dos de ellos adicionales a una aneuploidía y aparentemente bisatélitados y el tercero con un sSMC dicéntrico en mosaico.

**Material y método.** Se realizó diagnóstico prenatal por amniocentesis con la técnica de cultivo *in situ*. Caso 1: embarazo de 20.5 semanas, edad materna (EM) de 37 años con ultrasonido anormal (UA) por translucencia nucal aumentada. Caso 2: embarazo de 18 semanas, EM de 37 años con (UA) por la presencia de higroma. Caso 3: embarazo de 17.5 semanas, EM de 41 años con indicación de EMA sin alteraciones ultrasonográficas. Cariotipo de los padres normal. Llegó a término sin complicaciones. A la exploración física se reportó fenotipo normal y se realizó cariotipo

en sangre con bandas GTG por la técnica habitual. En los otros dos casos se interrumpió el embarazo.

**Tabla 1. Cariotipos encontrados**

Caso	Líquido amniótico
1	48,XY,+21,+mar[20]
2	46,X,+mar[20]
3	mos 47,XX,+mar[13]/46,XX[19] mos 47,XX,+mar[19]/46,XX[21]*

\*sangre periférica

**Conclusiones.** La relevancia de la identificación y clasificación de los sSMC prenatales es importante para una correlación fenotipo/cariotipo y un asesoramiento adecuado. Sin embargo, cuando acompañan a una aneuploidía, autosómica o gonosómica, su presencia pasa a segundo término dado que el efecto fenotípico de la primera es suficiente en la toma de decisiones. En los mosaicos, las características fenotípicas dependen del grado del mismo y su origen, por lo que es importante caracterizarlo con técnicas moleculares. En el tercer caso, el fenotipo aparentemente no está afectado por tratarse de un sSMC dicéntrico, en su mayoría región heterocromática y estar en mosaico.

**Referencias:**<sup>1</sup> Saberzadeh, J. Reza, M. The first case of a small supernumerary marker chromosome 18 in a Klinefelter fetus: case report. *Iran J Med Sci.* 2019; 44(1).

<sup>2</sup> Jafari, H. Moradi, M., et al. Small supernumerary marker chromosomes and their correlation with specific syndromes. *Adv Biomed Res.* 2015; 4:140.

<sup>3</sup> Ho, J. Soon, H. A Case of Partial Trisomy 2p23-pter Syndrome with Trisomy 18p Due to a *de novo* Supernumerary Marker Chromosome. *Korean J Lab Med.* 2010; 30:312-317.

<sup>4</sup> Chen, C. Chiang, S., et al. Prenatal diagnosis of mosaic small supernumerary marker chromosome 17 associated with ventricular septal defect, developmental delay, and speech delay. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.* 2016; 5:419-422.

<sup>5</sup> Hu, J. Madan, S. Three Supernumerary Marker Chromosomes in a Patient with Developmental Delay, Mental Retardation, and Dysmorphic Features. *Genetics Research International.* 2011

## REPRODUCCIÓN ASISTIDA Y SÍNDROME DEL CROMOSOMA 18 EN ANILLO EN MOSAICO

Jara Ettinger Ana Cecilia<sup>1</sup>, De la Torre García Oliver<sup>1</sup>, Garduño Zarazúa Luz María<sup>2</sup>,  
Molina Osorio Jacqueline<sup>2</sup>, Rosas Vargas Haydee<sup>2</sup>

1.- Departamento de Genética Médica; 2.- Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, UMAE Dr. Silvestre Frenk Freund, CMN Siglo XXI, IMSS. Correo: anacecijara@gmail.com

*Palabras clave: anillo del 18, microarreglos, mosaico, reproducción asistida*

### Introducción

La tecnología de reproducción asistida (TAR) incluye todos los tratamientos de fertilidad en los que se manejan tanto óvulos, espermatozoides así como embriones. Puede llevarse a cabo mediante la extracción de ovocitos, con inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) o fertilización in vitro (IVF) y transferencia del embrión en el día 5. La TAR puede predisponer a resultados perinatales adversos evidenciados por las altas tasas de gestaciones múltiples, parto prematuro, bajo peso para la edad gestacional, anomalías cromosómicas y genéticas.

El síndrome del cromosoma 18 en anillo es generalmente ocurre *de novo* en etapas muy tempranas del desarrollo embrionario. Se trata de una aneuploidía rara causada por la deleción de uno o ambos extremos del cromosoma y la unión de estos para formar un anillo. La severidad y manifestaciones son heterogéneas dependiendo del tamaño y genes implicados en la deleción, sin embargo el síndrome del anillo 18 se caracteriza por cursar con discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo psicomotor, hipotonía, microcefalia y malformaciones en SNC.

### Descripción del caso clínico.

Masculino de 2 años de edad. Progenitores con infertilidad asociada a factor masculino, producto de TAR (desconoce si IVF o ICSI) con ovodonación anónima y padre de 37 años con espermatobioscopia anormal y sin cariotipo. Embarazo gemelar dicigoto, nacen a las 37.6 SDG vía cesárea por placenta previa. Gemelo 1 femenino, peso 2.8 kg, sana. Paciente es gemelo 2 llora y respira al nacer, peso 2.75 kg, talla 49 cm, Apgar 8/9, PC 33.5 cm. Presenta retraso global del desarrollo psicomotor, mosaicismo pigmentario, microcefalia, ptosis, estrabismo. TC cráneo atrofia cortico-subcortical, quiste temporal izquierdo subaracnoideo. Cariotipo

mos 46,XY,der(18)r(18;?) [32]/ 46,XY,add(18)(q23)[8]

### Material y Métodos.

Para definir puntos de ruptura y la posibilidad de correlación genotipo fenotipo se realizó microarreglo Cytoscan HD. El análisis de los desbalances genómicos se realizó con el programa Chromosome Analysis Suite (ChAS) de Affymetrix.

### Resultados

El microarreglo permitió definir los puntos de ruptura detectando:

arr[GRCh37] 18p11.32p11.21(136226\_11992907)x1[0.2],  
18p11.32p11.21(136226\_12548970)x1,  
18q23(74641895\_78014123)x1[0.4],  
18q23(76877338\_78014123)x1

Se reveló la deleción en brazo corto (12413 kpb) y brazo largo (1137 kpb) del cromosoma 18 correspondientes con la pérdida de material genético para la formación del cromosoma en anillo. Se observa además una deleción en mosaico de las regiones implicadas producto de la inestabilidad cromosómica del anillo. Sin embargo, no se observa ganancia de otras regiones cromosómicas, por lo que se repetirá el cariotipo en el paciente para corroborar la presencia de la otra línea celular descrita en el cariotipo previo.

### Discusión.

La TAR se asocia con un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, aneuploidías y errores en la impronta. En hasta el 22% de productos de TAR en los que se realiza diagnóstico preimplantación (DGP) se identifican aneuploidías y mosaicos en embriones producto de TAR, sin diferencias entre el método utilizado (IVF vs ICSI). Definir la correlación genotipo fenotipo es compleja debido a la presencia de la línea celular aneuploide en mosaico.

### Conclusiones.

El paciente presenta síndrome de cromosoma 18 en anillo en mosaico, con deleción en brazo corto (12413 kpb) y brazo largo (1137 kpb) del cromosoma 18. En la literatura médica no se ha descrito una relación entre TAR y esta aneuploidía. Los aspectos médicos, éticos y legales de la TAR en México no están normados, por lo que la donación de gametos suele llevarse a cabo sin estudios previos en los donadores. El diagnóstico preimplantación para tamiz de aneuploidías es útil para lograr la transferencia de embriones euploides así como para la disminución de tasas de aborto en estos.

### Bibliografía

1. Hemashree Rajesh, 2018.
2. Hansen M, et al, 2013.
3. Van Echten-Arends J. et al. 2011.
4. Sahin L, et al. To compare aneuploidy rates between ICSI and IVF Cases. 2017..



## HETEROMORFISMOS EN LA REGIÓN HETEROCROMÁTICA DEL CROMOSOMA "Y" E IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS EN VARONES AZOOSPERMICOS Y OLIGOSPERMICOS DEL HOSPITAL MATERNO PERINATAL MÓNICA PRETELINI SÁENZ DURANTE EL 2018

Lorena Caracheo Uría<sup>1</sup>, Juan Pablo Manzo Magaña<sup>2</sup>, Lucila Sánchez Rivero<sup>2</sup>, Ángel García Díaz<sup>2</sup>, Conrado Emilio Uría Gómez.<sup>3</sup> 1) Facultad de Química UAEMex, 2) Clínica de la Fertilidad, Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini Sáenz", Toluca Méx. 3) Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Medicina UAEMéx

[lorena.caracheo.u@gmail.com](mailto:lorena.caracheo.u@gmail.com)1, [cuggao@yahoo.com](mailto:cuggao@yahoo.com)3

**Palabras Clave:** Azoospermia, Oligospermia, Cariotipo

**Introducción:** Actualmente la infertilidad es un problema de salud mundial. Dentro de las principales causas en varones se encuentran la azoospermia y oligospermia. El porcentaje de alteraciones cromosómicas en pacientes azoospermicos es de 13.1-23.6% y con oligospermia 2.1-6.6% [1]. A nivel internacional hay diversos estudios sobre los polimorfismos en la región heterocromática del cromosoma "Y", donde los porcentajes encontrados varían de población a población; existen hipótesis de que estas variaciones podrían interferir en la meiosis masculina, provocando azoospermia u oligospermia severa, sin embargo este tema es controversial y son necesarias más investigaciones para poder llegar a una conclusión. [2] [3] [4]

El objetivo del presente trabajo fue el de identificar los heteromorfismos en la región heterocromática del cromosoma "Y", así como alteraciones cromosómicas en varones azoospermicos y oligospermicos del hospital materno perinatal Mónica Pretelini Sáenz (HMPMPS).

**Material y Métodos:** Se estudiaron 30 pacientes referidos por la clínica de Fertilidad del HMPMPS por presentar azoospermia u oligospermia. Se realizó cultivo de linfocitos de sangre periférica con bandas GTG y CBG por la técnica habitual. En un caso se realizó la técnica de FISH empleando sonda locus específico SRY Spectrum Orange y sonda CEP-18 Spectrum Green (VYSIS).

### Resultados:

No. casos	Diagnóstico	Cariotipo
21	9 Azoospermia 12 Oligospermia	46,XY
3	2 Azoospermia 1 Oligospermia	46,XY,1qh+
1	Azoospermia	46,XY,9qh-
2	1 Azoospermia 1 Oligospermia	46,XY,16qh+
1	1 Oligospermia	46,XY,22pst+
1	Oligospermia	46,XYqh+
1	Oligospermia	46,X,t(Y;21)(p11.2;q11.1)

**Discusión de resultados:** El total de pacientes con variantes heteromórficas en la región heterocromática del cromosoma "Y" fue del 3.3%, con heteromorfismos en otros cromosomas fue del 23.3% y con alteraciones cromosómicas del 3.3%; lo cual entró dentro de los rangos reportados. El caso que presentó la translocación, se considera poco común ya que fue entre un cromosoma

sexual y un autosoma. Esta alteración no permite una espermatogénesis adecuada. La meiosis puede verse interrumpida por que además del rearrreglo estructural entre el cromosoma 21 y el "Y", también se involucra al cromosoma X cuando se lleva a cabo la recombinación. El locus del gen SRY permitió establecer los puntos de ruptura empleando la técnica de FISH. Es importante investigar qué tipo de segregación se da en las pocas células que logran completar la meiosis puesto que existe la posibilidad de una segregación anormal con gametos desbalanceados. Este caso parece ser *de novo* por los antecedentes familiares del paciente, pero no se pudo confirmar citogenéticamente.

Las variantes heteromórficas son comunes en población general, encontrándose en frecuencias de 2.44%-3.96%. [5]. En varones infértiles los porcentajes en los que se encuentra varían mucho entre países, observándose desde 1%-58.68%[5]; esto nos habla de la variabilidad genética entre poblaciones. Pero, de manera general suelen ser mayores a la tasa global; lo cual concuerda con nuestros resultados.

**Conclusiones:** Recientemente se ha observado una mayor incidencia de heteromorfismos en parejas con infertilidad por alteraciones en la concentración espermática lo que ha sugerido una posible relación; sin embargo, aún no es posible establecer una asociación concreta ni el impacto en la descendencia. Por otro lado, podemos ver que los cariotipos normales encontrados en nuestro grupo de pacientes, define quienes son candidatos para otro tipo de estudios o técnicas de reproducción asistida; lo que hace de este estudio una herramienta auxiliar para la toma de decisiones por parte de las parejas mientras intentan concebir.

**Agradecimientos:** Q.F.B Angélica Rodríguez Gómez Laboratorio de Hematología. Hospital de Niño IMIEM.

### Bibliografía:

- [1] Malla M.T, Zargar M.H, Khan N., Ahmed R., Fayaz A.D & Shah Z.A. 2018. Annals of Genetics and Genetic Disorders (1) 1-5
- [2] Kim S., Kim H.J, Lee B.Y., Park S.Y., Lee H.S & SEO J.T. 2017. J Reprod Infértil (3) 307-315
- [3] Ushang V.K., Yamini S.P, Jadhav A.M & Suresh D.G. 2014. Journal of Clinical and Diagnostic Research (10) 1-6.
- [4] Naasse Y., Charoute H., Houate B.E, Elbekkay C., Razoki L., Malki A., Abdelhamid B. & Hassan R. 2015. BMC Urology, (15) 1-6.
- [5] Li L.L., Pend D., Wang R.X, Zhu H. B., Wang W.J. & Liu R.Z. 2015. GMR, (14) 15435-15

## DIAGNÓSTICO PRENATAL DE UN CASO DE CROMOSOMA 13 EN ANILLO

Merary Rachel Vázquez López, Graciela Arelló López Uriarte, Yolanda Edith Coronado Rivas, Gloria Beatriz García Castañeda, Carmen Quezada Espinoza, Laura Cecilia Moreno Muñoz, Laura Elia Martínez de Villarreal  
Departamento de Genética, Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", UANL  
merary149@gmail.com

*Palabras clave: mosaicismo dinámico, monosomía, cromosoma en anillo.*

**Introducción.** Más del 60% de las pérdidas del primer trimestre del embarazo, son ocasionadas por anomalías cromosómicas, principalmente aneuploidías, que pueden afectar autosomas y cromosomas sexuales. (1). Dentro de las alteraciones en el número de los cromosomas, las monosomías se refieren a la ausencia de un cromosoma completo. Además de las alteraciones numéricas, existen anomalías estructurales, teniendo repercusión clínica aquellas en las cuales hay ganancia o pérdida de material; un ejemplo de este tipo de anomalía, son los cromosomas en anillo, que resultan de dos rupturas terminales en ambos brazos del cromosoma con la posterior fusión de las terminaciones cromosómicas, lo que resulta en pérdida de material genético (2). Una de las características principales de los cromosomas en anillo es la inestabilidad mitótica, como consecuencia de esta se genera un mosaico, formado por células normales, células con el cromosoma en anillo y células en las que el anillo se ha perdido, este proceso es denominado mosaico dinámico. Sin embargo, no todos los cromosomas en anillo presentan inestabilidad ni el mismo grado de ella. El fenotipo de individuos portadores del cromosoma en anillo puede verse condicionado por el mosaicismo (3). A continuación, se describe un caso prenatal con mosaicismo dinámico del cromosoma 13 en anillo.

**Caso clínico.** Mujer de 20 años cursando su 2ª gesta, enviada a genética a las 26 semanas de gestación (SDG) por presentar datos ultrasonográficos de cardiopatía congénita. Embarazo actual con diagnóstico a las 9 SDG, control prenatal en centro de salud, ingesta de ácido fólico y de hierro a partir del diagnóstico. Con intolerancia a los carbohidratos, con dieta y Metformina 850 mg/día. Ultrasonido de 1er trimestre (13.5 SDG) normal. Ultrasonido anatómico (24.4 sdg), fetometría de 22.3 SDG, vena cava superior izquierda persistente, estenosis mitral, defectos del septum interventricular, uno de 3.7 mm perimembranoso, otro apical, en porción muscular, y probable coartación aórtica; genitales femeninos normales. Restricción de crecimiento intrauterino, con anatomía anormal.

**Material y métodos.** Se realizó un cultivo de líquido amniótico para llevar a cabo el cariotipo de bandas G, se analizó usando el analizador de imágenes CytoVision y el microscopio Olympus BXS1. Los resultados obtenidos se reportaron de acuerdo a la nomenclatura del ISCN 2016.

**Resultados.** El cariotipo de resolución de 500 a 550 bandas y bandeado G de 6 cultivos primarios de líquido

amniótico, en 30 metafases contadas y analizadas, 4 cariotipadas, mostró un complemento cromosómico de mos 45,XX,-13[13]/46,XX,r(13)(p13q34)[17]. Que corresponde a un individuo del sexo femenino, con dos líneas celulares en mosaico, siendo la mayoritaria, con un cromosoma 13 en anillo (57%) y la minoritaria, con una monosomía del 13 (43%).

**Conclusiones.** El cromosoma 13 en anillo se presenta con una frecuencia de 1 en 58,000 RNV (recién nacidos vivos); de forma prenatal, su diagnóstico es todavía más infrecuente (4-6). Los cromosomas en anillo son inestables durante el ciclo celular, y es común que produzcan células monosómicas que pueden, o no, ser viables. Aunque el análisis citogenético mediante bandas G puede detectar trisomías y algunas anomalías estructurales, no puede definir el punto de corte exacto de las deleciones terminales, por lo que el empleo de *microarrays* es esencial para el diagnóstico preciso.

En la vida posnatal de este caso, la proporción de la línea con el anillo es todavía mayor respecto a la monosómica, con cariotipo en sangre periférica: mos 45,XX,-13[4]/46,XX,r(13)(p13q34)[26], esto es debido a la inestabilidad estructural durante la división celular y cuando la anomalía cromosómica es de *novo*, se forma durante la meiosis o divisiones postcigóticas tempranas, razón por la cual se ha solicitado estudio citogenético a ambos padres, para determinar si esta condición es de *novo* o hereditaria y completar así el asesoramiento genético adecuado a la familia.

### Bibliografía.

1. Mora AP, et al. Anomalías cromosómicas en abortos espontáneos. Rev Per Ginecol Obstet. 2016;62(2):141-51.
2. Sodré CP, et al. Ring chromosome instability evaluation in six patients with autosomal rings Genet Mol Res, 2010; 9: 134-143.
3. Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG. Chromosome abnormalities and genetic counseling. Am J Hum Genet.1997; 210(11):1567
4. Guc-Scekic M, et al, Tetraploidy in a 26-month-old girl (cytogenetic and molecular studies), Clin Genet, 2002; 61: 62-65.
5. Duckett DP, Porter HJ, Young ID, Trisomy/partial monosomy 13 mosaicism associated with relatively mild clinical malformation. Ann Genet. 1992;35(2):113-6.
6. Xin-Rong Zhao, Xu Han, Yan-Lin Wang, Wen-Jing Hu. Molecular and Cytogenetic Characterization of a Fetus with Mosaic Ring Chromosome 13: A Very Rare Chin Med J 2017;130:3007-8.

## ABORDAJE INTEGRAL DE LA PATOLOGÍA MALFORMATIVA EN EL PROGRAMA DE TAMIZAJE DEL ESTADO DE GUANAJUATO

Ma. de la Luz Bermúdez Rojas, María Cervantes Sodi, Daniel Díaz, Francisco Javier Magos, Efraín Navarro, Carlos Magaña Abarca, Fernando Nieto, Jorge Delgado Flores

Hospital de especialidades Materno Infantil de León. Centro Estatal del Tamizaje Oportuno  
mabermudezr@guanajuato.gob.mx

*Palabras clave: tamizaje de aneuploidías, malformaciones.*

**Introducción:** Si bien el avance de la tecnología y la Genética han marcado la posibilidad de diagnósticos tempranos y certeros con la opción de abordaje y tratamiento intrauterino; la posibilidad de llevarlo a la generalidad de la población implica un gran reto a vencer pero factible en países subdesarrollados como el nuestro; donde de manera paralela podemos categorizar el riesgo de aneuploidias con patologías que implican alto índice de morbi-mortalidad materna y perinatal como es el caso de la Preeclampsia, Retardo en el crecimiento intrauterino (RCIU) y Prematurez.

**Objetivo:** Mostrar los resultados del abordaje integral en los defectos al nacimiento encontrados durante la sistematización del programa atención perinatal en el programa de tamizajes de primer, segundo y tercer trimestre del Centro Estatal de Tamizaje Oportuno (CETO) de la Secretaría de Salud del Estado de Guanajuato.

**Material y Métodos:** Se asesoraron 1,376 mujeres embarazadas de un total de 2,037 evaluaciones realizadas en el Departamento de Genética Perinatal del CETO en los años 2016-2018. Los tamizajes y seguimientos ultrasonográficos fueron realizados por médicos generales y Materno-Fetales certificados por la FMF.

**Resultados:** Las edades oscilaron entre 14 y 47 años, con una media de 19.5 años; desde las 5 hasta las 40 SDG, con un promedio de 24.2 SDG. El motivo de la referencia se englobó en 7 indicaciones. El tamizaje de segundo trimestre refirió la mayor cantidad de pacientes para asesoramiento genético; con el pliegue nuchal como marcador blando de máxima frecuencia, antes del rubro de patología fetal, y seguidos por la TN y el foco ecogénico cardíaco. Observándose un 80% de las referencias por otras causas diferentes a una Patología Fetal integrada ultrasonográfica\_ mente. En un poco más de la tercera parte (35%) de los casos el feto presentó más de un marcador ultrasonográfico.

Del total de asesoramientos genéticos otorgados a las pacientes embarazadas, el 41.5% de los casos presentaron indicación para la realización de metodología invasiva confirmatoria; aceptaron el 65.3% de las pacientes. Solicitándoseles al 65 % cariotipo; 22.4% PCR para TORCH, al 6.8% se solicitó PCR para microdelección 22q11 y al 5.7% microarreglos. El 21% de ellas presentaron un cariotipo alterado. A 41 pacientes se les realizó microarreglos y en 35.3% el resultado fue patológico.

En el contexto de fetopatía infecciosa, la etiología específica preponderante resultó ser Citomegalovirus (CMV) como lo muestra la

**Discusión:** El trabajo a través de los tamizajes ultrasonográficos con búsqueda de marcadores específicos y las acciones multidisciplinarias permiten además de la detección precoz, sensibilizar la importancia de ofrecerlos a la totalidad de la población y no solo a la considerada de riesgo. Hemos observado un porcentaje no despreciable de fetos afectados con algún defecto estructural, un resultado de “variantes de la normalidad” en los microarreglos; ellos, constituyen nuestro siguiente reto a investigar por la probabilidad de asociaciones a patologías específicas. Consideramos la variedad étnica, ambiental y socio demográfica de nuestras pacientes, que podría repercutir en la patología fetal observada y es por eso que nuestro servicio de Genética Perinatal es parte importante de nuestra atención.

**Conclusiones:** Con el advenimiento del CETO, de sus políticas, en la incorporación del modelo de atención prenatal, basados en la inversión de la pirámide de atención prenatal (Nicolaidis); así como la de sistematización de procedimientos y protocolos basados en la atención perinatal con enfoque riesgo, se ha permitido sectorizar y atender de una manera integral a la población con patología genética o estructural susceptible de medidas medicamentosa y/o quirúrgicas; que impacten en la limitación del daño de patologías fetales causales de discapacidad infantil, disminuyendo la mortalidad neonatal. Hemos visto un incremento en la atención que se canaliza a dicho servicio con el paso del tiempo que mostramos en la Fig. 5; lo cual, no es por el incremento de la patología fetal, sino se encuentra asociado a una mayor difusión del CETO y de los beneficios que otorga el tamizaje oportuno.

**Agradecimientos:** A todo el personal de la Secretaría de Salud y del Gobierno del Estado de Guanajuato; Hospital de Especialidades Materno-infantil y en especial a nuestra familia del CETO.

**Bibliografía:** Prenat Diagn 2011;31:3-6 .  
ISUOG Guidelines.

## INESTABILIDAD GENÓMICA Y DAÑO AL DNA EN USUARIOS DE MARIHUANA DE LA CIUDAD DE MÉXICO

Adriana A. Gudiño-Gómez<sup>1</sup>, Eunice Fabian-Morales<sup>1</sup>, Karla M. Torres Arciga<sup>1</sup>, M. Armando Escobar Arrazola<sup>1</sup>, Laura Tolentino García<sup>1</sup>, Marco A. Andonegui Elguera<sup>1</sup>, Diego A. Oliva Rico<sup>1</sup>, Dylan Castillejo Mijangos<sup>1</sup>, Rodrigo E. Cáceres Gutiérrez<sup>1</sup>, Yair E. Alfaro Mora<sup>1</sup>, Julieta Domínguez Ortiz<sup>1</sup>, Clementina Castro Hernández<sup>1</sup>, Bruno Díaz Negrete<sup>2</sup>, Carmen Fernández Cáceres<sup>2</sup>, Luis A. Herrera Montalvo<sup>1,3</sup>, Nancy Reynoso Noverón<sup>1,4</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología (INCan)-Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Dirección General de Centros de Integración Juvenil, A.C. Ciudad de México, México.

<sup>3</sup>Dirección General del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). <sup>4</sup>Dirección de Investigación, INCan. Ciudad de México, México. nrm231002@yahoo.com.mx

*Palabras clave: marihuana, inestabilidad cromosómica, cáncer.*

**Introducción.** Actualmente la marihuana es la sustancia ilícita más consumida mundialmente. Existe evidencia de la asociación entre el consumo de marihuana y la aparición de tumores neonatales en partes blandas o leucemias mieloides agudas en la descendencia. En jóvenes se ha asociado con tumores de cabeza y cuello, así como con cáncer testicular y de pulmón<sup>1</sup>. El humo de la marihuana presenta compuestos químicos similares a los encontrados en el humo del tabaco; por lo que, el consumo de marihuana puede tener efectos genotóxicos y mutagénicos<sup>2</sup>; induciendo daño al DNA, formación de aductos, generación de especies reactivas de oxígeno y provocar estrés oxidativo<sup>3</sup>. Dadas estas posibles consecuencias, es importante conocer los efectos de su consumo a nivel celular.

**Objetivo:** Determinar si el consumo de marihuana genera inestabilidad genómica y daño al DNA.

**Material.** Nuestra población de estudio incluye pacientes de primera vez de los Centros de Integración Juvenil (CIJ) de la Ciudad de México, a los cuales se les realizó una historia clínica, estudio socioeconómico, psicológico y toxicológico. Los pacientes se seleccionaron de acuerdo con los criterios de inclusión de cada grupo y una vez firmado el consentimiento informado, se recolectaron 15ml de sangre periférica por venopunción. La población de estudio incluye los siguientes grupos: 1) monousuarios de marihuana, 2) consumidores de marihuana y tabaco y 3) usuarios de marihuana y otras sustancias.

**Métodos.** Para evaluar el daño genotóxico, se realizaron análisis citogenéticos para la detección de micronúcleos (MNs), mediante el ensayo de MNs con bloqueo de citocinesis y estudio de cariotipo para la detección de aberraciones cromosómicas. Para la evaluación del daño al DNA inducido por estas drogas, también se analizó la presencia de  $\gamma$ -H2AX por el estudio de citometría de flujo e Inmunofluorescencia (BD FACSCanto II, software FACSDiva versión 6.1.3).

**Resultados.** Hasta el momento se han colectado un total de 109 muestras de sangre periférica, en 16 CIJ de la Ciudad de México. La media de edad de nuestra población de estudio es de 22 años y la moda de 16. Se han analizado un total de 50 muestras para visualización de MNs, de las cuáles, 23 casos pertenecen al grupo 1; 17 casos al grupo 2; y 10 casos al grupo 3. El rango del conteo de MNs va de 0 a

8 MNs por cada 1000 células binucleadas. Cabe resaltar que el rango de MNs del grupo 3 aumentó de 1 a 8, lo cual es mayor en comparación con el grupo 1 y 2, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. Por otro lado, se han analizado 41 cariotipos sin alteraciones numéricas o estructurales. La mayoría corresponden a cariotipos masculinos 46,XY (n=38) y solo 3 casos femeninos. Así mismo, se analizó la presencia de daño al DNA mediante la cuantificación de  $\gamma$ -H2AX en linfocitos de sangre periférica. Al evaluar los grupos de estudio, se observa una mayor presencia de  $\gamma$ -H2AX en el grupo 1 en comparación con el grupo 2 y 3.

**Discusión y Conclusión.** Una serie de investigaciones reportan el efecto genotóxico y citotóxico de los componentes químicos de la marihuana, sin embargo, la mayoría de estos estudios se han realizado *in vitro*<sup>1</sup>. Por lo que es importante continuar con estudios poblacionales con el objetivo de determinar si existe un efecto citotóxico en individuos consumidores. El presente estudio evalúa 3 grupos consumidores de marihuana y variantes con fines comparativos. Hasta el momento se han captado un total de 109 muestras que continúan siendo evaluadas. Interesantemente, los resultados preliminares muestran que existe una tendencia en el grupo de monousuarios a presentar mayor cantidad de daño al DNA, evaluado por presencia de  $\gamma$ -H2AX<sup>4</sup>, en comparación con el grupo 2 y 3, pero no existen diferencias en cuanto a la presencia de MNs ni de aberraciones cromosómicas. Aún es necesario captar un total de 50 pacientes por grupo e incluir un cuarto grupo control de individuos sanos no consumidores para alcanzar un tamaño de muestra significativo y comparable. Por lo que se continuará con los análisis citogenéticos y moleculares en dichas muestras para delinear conclusiones definitivas en cuanto al efecto citotóxico de la marihuana en consumidores.

**Agradecimientos.** Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social No. 290444.

### Bibliografía.

- Chiara R, et al. (2019). Archives of Toxicology. Vol:93 pp.179-188.
- Michael F. (2007). Nat. Protoc. Vol: 2 pp.1084-1104.
- Michael F, Stefano B. (2011). Vol.26 pp.43-49.
- Andrievski, A., Wilkins R, (2009). Radiant Biol. Vol.85(4): pp. 69-76.

## EL POLIMORFISMO *BSMI* (RS1544410) DEL GEN *VDR* Y SU ASOCIACIÓN CON LOS NIVELES DE PLOMO EN SANGRE EN MUJERES EMBARAZADAS

Osmel La Llave León<sup>1\*</sup>, José Salas Pacheco<sup>1</sup>, Francisco X. Castellanos Juárez<sup>1</sup>, Ada Sandoval Carrillo, Edna Méndez Hernández<sup>1</sup>, Eloísa Esquivel Rodríguez<sup>2</sup>, Gonzalo García Vargas<sup>3</sup> y Jaime Duarte Sustaita<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Científica de la UJED, <sup>2</sup>Facultad de Enfermería y Obstetricia de la UJED, <sup>3</sup>Facultad de Ciencias de la Salud de la UJED.

\*olallavel@ujed.mx

Palabras clave: Plomo en sangre, Gen *VDR*, Polimorfismo

**Introducción.** La exposición a plomo (Pb) se ha asociado con daño renal, hematopoyético, neurológico y reproductivo, entre otros. Existe evidencia de que el gen del receptor de la vitamina D (*VDR*) puede modificar la toxicocinética del plomo (Pb). Un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) de este gen, el *rs1544410*, conocido con el nombre de la enzima de restricción con que fue identificado (*BsmI*), consiste en la sustitución de una guanina por una adenina en el extremo 3' del gen, dando origen a dos variantes alélicas: *B* y *b*. Sin embargo, los resultados sobre la asociación de este SNP con la toxicocinética del Pb resultan contradictorios. El objetivo de este estudio fue determinar si existe asociación entre los niveles de plomo en sangre y el polimorfismo *BsmI* del gen *VDR* en mujeres embarazadas del estado de Durango.

**Métodos.** Se aplicó una encuesta y se tomaron muestras de sangre periférica. Se determinó Pb en sangre por espectrometría de absorción atómica. La genotipificación se realizó por PCR en tiempo real con sondas Taqman. Se realizó transformación logarítmica de los niveles de plomo en sangre (NPS) por no tener distribución normal. Se realizaron comparaciones con análisis de varianza y regresión lineal para determinar la asociación entre los NPS y el polimorfismo con el paquete estadístico SPSS.

**Resultados.** El genotipo predominante fue el *bb* (57.9%), seguido del heterocigoto *Bb* (35.0) y el *BB* (7.1%) (Tabla 1). Los NPS fueron significativamente más altos en las portadoras del genotipo *bb* ( $p = 0.004$ ) (Tabla 2). Sin embargo, el análisis de regresión no mostró asociación entre el polimorfismo y los NPS, sin ajustar por covariables ( $p = 0.155$ ), ni ajustado por edad, años de estudio e índice de masa corporal ( $p = 0.146$ ).

**Discusión.** Las frecuencias genotípicas encontradas difieren de las reportadas por otros autores (2,3). A diferencia de nuestro estudio, en que las portadoras del genotipo *bb* mostraron mayores NPS, otros

estudios no muestran diferencias significativas (2,3). En contraste, Rezende y cols (4) encontraron NPS significativamente más elevados en portadores del genotipo *BB*. Estas diferencias pueden estar relacionadas con diversos aspectos, tales como el tamaño de muestra, el nivel de exposición a Pb y otros factores ambientales.

**Tabla 1. Frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo *BsmI***

Genotipo	No.	Frecuencia
bb	401	0.58
Bb	242	0.35
BB	49	0.07
Alelo b	1044	0.75
Alelo B	340	0.25

**Tabla 2. Comparación de los niveles de plomo en sangre según genotipos del polimorfismo *BsmI*\***

Genotipo	No.	NPS, µg/dL	
		Media	D. E.
bb	401	2.12	2.60
Bb	242	2.06	1.83
BB	49	1.48	1.04
Total	692	2.05	2.27

$p = 0.004$ ; \* ANOVA con transformación logarítmica de los NPS.

**Conclusiones.** Existe una variación considerable entre los genotipos de *BsmI* en diversas poblaciones. Esto hace que sea difícil llegar a consenso sobre la influencia de este polimorfismo en la toxicocinética del Pb.

### Bibliografía.

- Chuang HY, Yu KT, Ho CK, Wu MT, Lin GT, Wu TN. Investigations of vitamin D receptor polymorphism affecting workers' susceptibility to lead. *J Occup Health.* 2004;46(4):316–22.
- Pawlas N, Broberg K, Olewińska E, Prokopowicz A, Skerfving S, Pawlas K. Modification by the genes ALAD and VDR of lead-induced cognitive effects in children. *Neurotoxicology.* 2012;33(1):37–43.
- Rezende VB, Barbosa F, Montenegro MF, Sandrim VC, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Haplotypes of vitamin D receptor modulate the circulating levels of lead in exposed subjects. *Arch Toxicol.* 2008;82(1):29–36.
- Rezende VB, Barbosa F, Montenegro MF, Sandrim VC, Gerlach RF, Tanus-Santos JE. Haplotypes of vitamin D receptor modulate the circulating levels of lead in exposed subjects. *Arch Toxicol.* 2008;82(1):29–36.

## DISFUNCIÓN METABÓLICA, ALTERACIONES TIROIDEAS Y DAÑO GENOTÓXICO EN MUJERES CON EXPOSICIÓN CRÓNICA A NITRATOS EN EL AGUA POTABLE.

Rebeca Pérez-Morales<sup>1</sup>, Diana D. Gandarilla-Esparza<sup>1</sup>; Hortensia Moreno Macias<sup>2</sup>; Alberto González-Zamora<sup>3</sup>, Efraín Ríos-Sánchez<sup>1</sup>; Edgar H. Olivas Calderón<sup>1</sup>, Esperanza Y. Calleros-Rincón<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas, UJED, <sup>2</sup>División CSH UAM-Iztapalapa. <sup>3</sup>Facultad de Ciencias Biológicas, UJED, <sup>4</sup>Facultad de Ciencias de la Salud. UJED. [rebecapms@ujed.mx](mailto:rebecapms@ujed.mx).

*Palabras clave:* Hipotiroidismo subclínico; metahemoglobina; daño genotóxico

**Introducción.** La presencia de Nitrógeno-Nitrato (N-NO<sub>3</sub>) en el agua potable y los alimentos se ha asociado con efectos adversos para la salud, incluidos cambios en los niveles de glucosa y lípidos, desequilibrio de las hormonas tiroideas y efectos reproductivos adversos (1). La biotransformación del N-NO<sub>3</sub> genera intermediarios reactivos que son capaces de dañar lípidos, proteínas y generar lesiones en el ADN (2); además de interferir con el transporte de yodo alterando así la síntesis de hormonas tiroideas (3). En este trabajo analizamos las alteraciones metabólicas, tiroidea y el daño genotóxico en mujeres con exposición crónica a N-NO<sub>3</sub> en el agua potable.

**Material.** Se utilizaron reactivos grado biología molecular (Sigma Aldrich). Los reactivos de genotipificación de *FOXE1* se adquirieron de Applied Biosystems.

**Métodos.** La concentración en agua para consumo humano se cuantificó en 7 comunidades de ciudad Lerdo, Durango. Se incluyeron muestras de sangre de 420 mujeres y se determinaron los biomarcadores de exposición, efecto (bioquímicos y tiroideos), susceptibilidad genética (polimorfismos *FOXE1*) y daño genotóxico. Las asociaciones entre los biomarcadores y la exposición a NO<sub>3</sub>-N se determinaron mediante análisis de regresión múltiple.

**Resultados.** Encontramos altas concentraciones de N-NO<sub>3</sub> por encima del límite permitido (>10 mg/L). Se realizó una estratificación para analizar los efectos a distintas concentraciones: nivel de exposición bajo 3-7, nivel medio 8-9 y nivel alto >10 mg/L de N-NO<sub>3</sub>. Encontramos un aumento en el porcentaje de metahemoglobina ( $p = 0.001$ ), NO<sub>2</sub> en sangre y orina ( $p = 0.0001$ ), glucosa ( $p = 0.02$ ), colesterol total ( $p = 0.001$ ) y triglicéridos ( $p = 0.033$ ). También se encontraron alteraciones en las hormonas tiroideas THS ( $p = 0.01$ ), fT3 ( $p = 0.003$ ) y fT4 ( $p = 0.004$ ). La frecuencia de hipotiroidismo subclínico fue mayor en el nivel de exposición medio (Tabla 1).

Al analizar la presencia de los polimorfismos en el gen *FOXE1* que participa en la síntesis de hormonas tiroideas, se encontró una frecuencia alélica de G=0.75 y A=0.25 para el rs965513 y de G=0.7 y A=0.3 para el rs1876277, se encontraron diferencias significativas ( $p=0.04$  y  $p=0.001$ , respectivamente) entre la distribución de los genotipos, según el nivel de exposición. Adicionalmente, se observó daño genotóxico evidenciado por un alto porcentaje de micronúcleos en células binucleadas ( $p=0.0001$ ) y células con burbuja ( $p=0.002$ ), en los grupos de exposición media y alta (Figura 1).

Tabla 1. Determinación de hormonas tiroideas

	Nivel bajo n=139	Nivel medio n=171	Nivel alto n=110	Valor p
TSH	1.6 (1.1-2.42)	2 (1.3-3)	1.6 (1.1-2.4)	0.012*
T3T	110 (95.4-128)	115 (99-140)	113 (100-128)	0.156
fT3	3.4 (3.1-3.9)	3.5 (3-4.6)	3.3 (3-3.6)	0.003*
T4T	7.8 (7.0-8.9)	7.4 (6.5-8.6)	7.5 (6.8-8.3)	0.018*
fT4	1 (1-1.2)	1 (0.9-1.1)	1.1 (0.9-1.2)	0.004*
HS*	10 (7.19)	19 (11.11)	6 (5.45)	0.02*

TSH  $\mu$ UI/mL, T3T ng/dL, fT3 pg/mL, T4T  $\mu$ g/dL, fT4 ng/dL. HS=Hipotiroidismo subclínico.

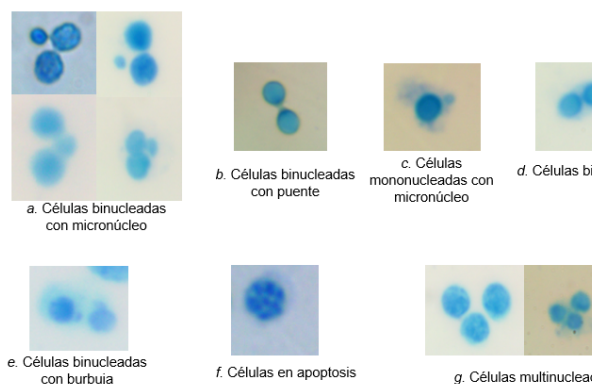


Fig. 1. Daño genotóxico en mujeres expuestas a N-NO<sub>3</sub>.

**Discusión.** Existen varios estudios epidemiológicos y modelos experimentales en ratas, ovejas, aves y peces, que demuestran que la contaminación por N-NO<sub>3</sub> tiene efectos adversos en la salud humana y animal, tanto fauna doméstica como silvestre (4).

**Conclusiones.** La exposición a N-NO<sub>3</sub> genera alteraciones metabólicas, tiroideas y daño genotóxico.

**Agradecimientos.** Al CONACyT por el financiamiento otorgado (241713), a las mujeres participantes.

#### Bibliografía

- Brender, Weyer. (2016). *Curr Envir Health Rpt.* 3(2):144-2.
- Butler A. (2014). *J. Ethnopharmacol.* 167:105-7.
- Portulano et al. (2014): *Endocrine Rev* 35(1):106-149.
- Caimi et al. (2014). *Oxid Med Cell Longev.* 1-8.

## MEDICIÓN DE TELÓMEROS COMO MARCADOR DE ENVEJECIMIENTO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

<sup>1</sup>Alberto Ortega Vázquez, <sup>1</sup>Karen A. Ramírez Ceja, <sup>1</sup>Marco Adrián Rivera Calderón, <sup>2</sup>David J. Dávila Ortiz de Montellano, <sup>3</sup>Yaneth Rodríguez Agudelo, <sup>4</sup>Mayela Rodríguez Violante, <sup>1</sup>Marisol López López, <sup>2</sup>Nancy Monroy Jaramillo.

<sup>1</sup>Departamento de Sistemas Biológicos de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Departamentos de <sup>2</sup>Neurogenética, <sup>3</sup>Neuropsicología y <sup>4</sup>Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez" (INNNMVS).

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

*Envejecimiento, longitud de telómeros, enfermedad de Parkinson*

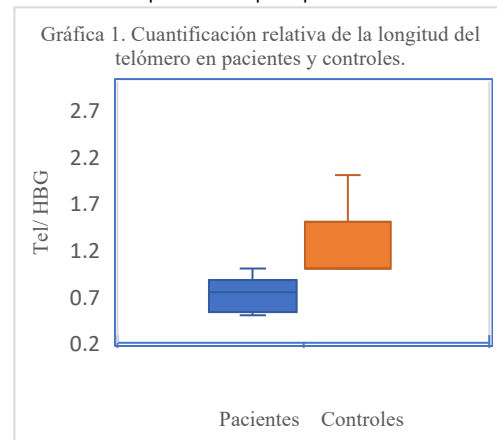
**Introducción.** La enfermedad de Parkinson (EP) es el trastorno del movimiento más frecuente, caracterizado por temblor en estado de reposo, bradicinesia, rigidez y manifestaciones no motoras, donde la edad es la principal causa de su desarrollo (1). En la EP ocurre una expresión local del envejecimiento en una población celular específica (sistema dopaminérgico) (2). La longitud de los telómeros (LT) se considera un marcador de envejecimiento biológico que disminuye con cada división celular y es modulada por diferentes factores genéticos y ambientales; por lo que su medición podría ser una herramienta de apoyo en la predicción y pronóstico para EP (3,4).

**Objetivo.** Analizar la LT como marcador de envejecimiento en pacientes con EP y en controles sin EP que contribuyan a la comprensión de la fisiopatología de esta entidad e identificar los mecanismos involucrados en el envejecimiento acelerado observado en EP.

**Sujetos y métodos.** El protocolo de investigación (38/19) fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigación del INNNMVS. Se incluyeron 30 pacientes (15 mujeres), edad promedio de 62.10 (41-85) años con diagnóstico de EP y 30 controles (15 hombres). La cuantificación relativa de la LT se realizó en leucocitos de sangre periférica por PCR cuantitativa (qPCR), y la dosis génica se verificó por el método  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  por triplicado en equipo *QuantStudio™ 5*. Se emplearon dos genes constitutivos, *HSA* y *HBG*, para normalizar los datos. El análisis estadístico se realizó utilizando prueba de *t*.

**Resultados.** Se estandarizó el método para la medición de LT por qPCR. No se observaron diferencias significativas entre los dos genes constitutivos, lo que permite su uso de manera indistinta para esta técnica. Se observó una correlación negativa de la LT con la edad en los pacientes con EP y en los controles.

Además, se encontró una diferencia significativa entre la LT de pacientes y controles  $0.64 \pm 0.12$  vs  $0.99 \pm 0.14$  respectivamente ( $p=0.043$  por prueba de *t*) (Gráfica 1).



**Discusión.** Como se ha descrito en la literatura, se confirmó la disminución de la LT a mayor edad tanto en pacientes como en controles. Sin embargo, este acortamiento fue mayor en los pacientes con EP. Se ha sugerido que el acortamiento en la LT es acelerado en condiciones neurodegenerativas como es el caso de EP. Esto puede ser debido al daño oxidativo (causa directa) y al estrés mental (causa indirecta/secundaria). Se requieren estudios futuros multivariados con un mayor número de individuos para confirmar el desgaste acelerado en la LT en pacientes con EP y determinar si es un biomarcador predictivo y pronóstico de la EP.

**Conclusiones.** La medición de la LT podría ser un biomarcador de envejecimiento y de riesgo para la EP.

**Agradecimientos** Proyecto financiado por PRODEP al NPTC (UAM-PTC-692) y por UAM-Xochimilco.

**Bibliografía:**

- Rodríguez M, et al. 2015. *Aging Cell* 2015;14:293-308.
- Collier TJ, Kanaan NM, Kordower JH. 2017. *Movement Disorders*;32:983-990.
- Monroy-Jaramillo N, et al. 2017. *J Psychiatr Res*;90:26-30.
- Forero DA, et al. 2016. *Exp Gerontol* 2016;75:53-55

## FRECUENCIA Y TIPO DE VARIANTES EN *FXN* EN PACIENTES MEXICANOS CON ATAXIA DE FRIEDREICH

<sup>1</sup>Nancy Monroy Jaramillo, <sup>2,3</sup>Yerye Gibrán Mayén Lobo, <sup>1</sup>David Dávila Ortiz de Montellano, <sup>1</sup>Alejandra Camacho Molina, <sup>3</sup>Dianela Gasca Saldaña, <sup>3</sup>Marie Catherine Boll W.

Departamentos de <sup>1</sup>Neurogenética, <sup>4</sup>Laboratorio de Investigación Clínica, Ataxias, Coreaas y Enfermedades Neurodegenerativas Huérfanas del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suarez" (INNNMVS). <sup>2</sup>Depto. de Sistemas Biológicos y <sup>3</sup>Maestría en Ciencias Farmacéuticas de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco.

[nancy97@unam.mx](mailto:nancy97@unam.mx)

*Ataxia de Friedreich, gen FXN, diagnóstico molecular, ataxias recesivas*

**Introducción:** La ataxia de Friedreich (FRDA) es una enfermedad neurodegenerativa hereditaria caracterizada, entre otras, por ataxia y cardiomiopatía. En el 96% de los casos, este trastorno autosómico recesivo ocurre por amplificaciones homocigotas de más de 66 repetidos trinucleótidos GAA en el primer intrón del gen *FXN* (9q21.11), que reduce la expresión de la proteína frataxina. Los individuos restantes presentan genotipo heterocigoto compuesto (HTC): una expansión de GAA en un alelo y una variante puntual o estructural en el otro. En el Departamento de Genética se ofrece la prueba molecular para alelos expandidos de *FXN*; a la fecha contamos con una casuística de 88 pacientes, cinco de ellos (5.7%) presentaron un solo alelo expandido de *FXN*.

**Objetivo:** Describir la frecuencia y tipo de variantes del gen *FXN* en pacientes con sospecha clínica de ataxia de Friedreich.

**Material y Métodos:** Se revisó la casuística de FRDA en el periodo 2009-2019 del Departamento de Genética, INNN. Siguiendo los requerimientos éticos se incluyeron cinco pacientes con diagnóstico clínico de FRDA identificados con un solo alelo expandido de *FXN* (60% mujeres, de 18-41 años) en el tamizaje molecular. Se realizó secuenciación tipo Sanger de los cinco exones, incluyendo uniones exón-intrón del gen *FXN* y la dosis de *FXN*, *AOA1* y *AOA2* se tamizó por MLPA en analizador genético AB3500. Las secuencias se analizaron con los programas *Sequencing Analysis* y *Mutation Surveyor* y la dosis se revisó con *Cofalyzer.net*. Las variantes encontradas se consultaron en bases de datos públicas (NCBI, Ensemble y Varsome).

**Resultados:** En una década, el Departamento de Genética, INNN cuenta con 108 solicitudes de diagnóstico molecular para FRDA. De ellos, 18 pacientes presentaron ambos alelos expandidos del gen; 5 casos mostraron un solo alelo expandido. En

estos últimos, la secuenciación reveló nueve variantes de *FXN*. De acuerdo con la predicción *in silico*, tres de ellas son benignas (rs145006100, rs2481598, rs3829062), una con patogenicidad moderada (rs772778611), y dos con predicción de patogenicidad fuerte (rs780387020, rs104894108). Se identificaron 3 variantes nuevas. El MLPA identificó una delección en estado heterocigoto del exón tres del gen *FXN*.

**Discusión:** Las variantes en *FXN* se presentaron en 21% de los casos con sospecha clínica de FRDA en nuestra muestra analizada. De ellos, sólo el 19% mostró genotipo homocigoto mutante para el gen. Dos casos con genotipo heterocigoto podrían deberse a variantes intrónicas de *FXN*. 85 pacientes de la muestra analizada son ataxias esporádicas o recesivas sin diagnóstico molecular. En contraste al fenotipo FRDA clásico, observamos que los pacientes con genotipo HTC para *FXN* no presentaron diabetes o cardiopatías

**Conclusiones:** Es indispensable tamizar la secuencia de *FXN* para descartar pacientes con genotipo de heterocigotos compuestos y evitar gastos de pruebas adicionales. Los casos con diagnóstico clínico de ataxia recesiva pueden ser portadores de variantes en genes nuevos.

**Agradecimiento:** Proyecto financiado con recursos federales del INNN y del Departamento de Genética.

### Bibliografía:

1. Peluzzo, T. M., Bonadia, L. C., Donatti, A., Molck, M. C., Jardim, et al. (2019). Frequency and Genetic Profile of Compound Heterozygous Friedreich's Ataxia Patients—the Brazilian Experience. *The Cerebellum*, 1-4. [kñ](#)



## ESTUDIO MOLECULAR DE LAS ATAXIAS CEREBELOSAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS (ACARs) EN PACIENTES MEXICANOS

Zamora-Alaniz P.<sup>1</sup>, Flores-Lagunes L.<sup>1</sup>, Carrillo-Sánchez K.<sup>1</sup>, Molina-Garay C.<sup>1</sup>, Jiménez-Olivares M.<sup>1</sup>, Villegas-Torres B.E.<sup>1</sup>, Muñoz-Rivas A.<sup>1</sup>, Flores-Estrada N.<sup>1</sup>, Camacho-Molina A.<sup>2</sup>, Dávila-Ortiz D.<sup>2</sup>, Boll M.C.<sup>3</sup>, Miranda-Duarte A.<sup>4</sup>, Yokoyama-Rebollar E.<sup>5</sup>, Santana L.<sup>6</sup>, Dolores-Ruiz E.<sup>6</sup>, Gómez-Cardona S.<sup>7</sup>, Cerecedo C.<sup>8</sup>, Lagunes-Torres R.<sup>9</sup>, Cervantes-Barragán D.<sup>10</sup>, Esparza E.<sup>11</sup>, Zenteno J.C.<sup>12</sup>, Aláez-Verson C.<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Diagnóstico Genómico, INMEGEN. <sup>2</sup>Departamento de Genética, INNN. <sup>3</sup>Laboratorio de Investigación Clínica, INNN. <sup>4</sup>Laboratorio de Genética y Medicina Genómica, INR. <sup>5</sup>Departamento de Genética Humana, INP.

<sup>6</sup>Departamento de Genética, Centro Médico "La Raza", IMSS. <sup>7</sup>Centro de Rehabilitación Infantil, Chiapas. <sup>8</sup>Centro de Rehabilitación e Inclusión Social de Veracruz, DIF. <sup>9</sup>Unidad de Investigación Médico Biológica. UV, Veracruz. <sup>10</sup>Hospital PEMEX Sur. <sup>11</sup>Centro Médico de Occidente, IMSS, Guadalajara. <sup>12</sup>Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana". Correo electrónico: [palzam30@gmail.com](mailto:palzam30@gmail.com), [calaez@inmegen.gob.mx](mailto:calaez@inmegen.gob.mx).

*Palabras clave:* ACARs, diagnóstico molecular, secuenciación de exoma.

**Introducción.** Las ACARs son un grupo heterogéneo de trastornos neurológicos que representan aproximadamente el 50% de todas las ataxias genéticas, con una prevalencia global de 3 a 4 casos por cada 100,000 individuos (1). Se caracterizan por la presencia de ataxia cerebelosa progresiva y degeneración o desarrollo anormal del cerebelo y la médula espinal (2). Se conocen alrededor de 50 diferentes tipos de ACARs, en las que se ha identificado el gen afectado. La ataxia de Friedreich (AF) explica el 50% de los casos de ACAR a nivel mundial (1), pero la frecuencia en México es mucho menor a la estimada internacionalmente. De 134 pacientes mexicanos con diagnóstico clínico de ACAR, se confirmó molecularmente AF sólo en el 10.4%. El 90% de los casos quedaron sin un diagnóstico etiológico (3). Las alteraciones causales de la mayoría de los pacientes con ACARs se desconocen en la población mexicana.

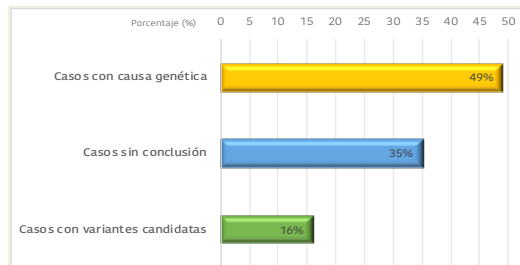
El objetivo de éste trabajo es identificar las alteraciones genéticas causales en un grupo de pacientes mexicanos que presentan manifestaciones clínicas de ACAR mediante secuenciación masiva.

**Métodos.** Se estudiaron 37 pacientes con diagnóstico clínico de ACAR (AF fue excluida molecularmente). El DNA se extrajo a partir de sangre periférica. Se realizó la secuenciación masiva de exones y regiones de unión exón intrón de 4816 genes (exoma clínico) empleando el equipo NextSeq (Illumina®). El análisis bioinformático y la predicción de CNVs a partir de los datos de secuenciación se realizaron en la plataforma Sophia Genetics DDM®. Las variantes se clasificaron según las recomendaciones del Colegio Americano de Genética y Genómica, considerando la información de bases de datos y de la literatura científica.

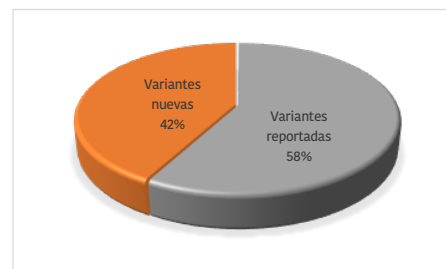
**Resultados.** Se identificó la causa genética en 18 de los 37 pacientes (eficiencia de diagnóstico 49%) (Figura 1). Se identificaron un total de 26 variantes causales, 11 (42%) de ellas nuevas (Figura 2). De acuerdo a la consecuencia 38.5% fueron de sentido equivocado, 38.5% de corrimiento en el marco de lectura y 15.4% sin sentido. Se identificó y confirmó una delección de dos exones en *GRM1*.

En el 50% de los casos la variante se presentó en estado homocigoto y en el resto en estado heterocigoto

compuesto. Los genes afectados fueron: *HEXB*, *FA2H*, *PNKP*, *TTPA*, *SACS*, *ATM*, *GRM1*, *CLN5*, *SPG7*, *OPA1*, *PIEZO2*, *SETX*, *HSD17B4*, *SH3TC2*. Sólo 3 genes tuvieron más de un caso: *ATM* (3 casos, 2 típicos y 1 atípico), *TTPA* y *SACS* con dos cada uno.



**Figura 1.** Distribución por tipo de resultado respecto a la identificación de la causa genética.



**Figura 2.** Distribución de las variantes identificadas.

### Conclusiones.

- Existe gran heterogeneidad genética y alélica en pacientes mexicanos con ACARs (26 variantes, incluyendo un CNV, en 14 genes). El 42% de las variantes son nuevas.
- La secuenciación de exoma con identificación de CNVs es la herramienta más eficiente actualmente para el diagnóstico molecular de padecimientos con gran heterogeneidad genética y alélica como las ACARs.

### Bibliografía.

1. Fogel. 2018. *Handbook of Clinical Neurology*.147:187-209.
2. Vermeer., et al. 2011. *Journal of Medical Genetics*. 48:651-659.
3. Rasmussen., et al. 2006. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 77:1370-1372.

## ANÁLISIS DE EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE RNA CIRCULARES (CIRC RNA) EN UN MODELO CELULAR MURINO DE ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Luis Ernesto Marfil Marin<sup>1</sup>, Alberto Hidalgo Bravo<sup>1</sup>, Alejandra Camacho Molina<sup>2</sup>. 1. Instituto Nacional de Rehabilitación. 2. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Correo [ernestomarfil89@hormail.com](mailto:ernestomarfil89@hormail.com), [dralejandrigenetica@gmail.com](mailto:dralejandrigenetica@gmail.com)

Huntington, circRNA, miRNA

**INTRODUCCION:** La enfermedad de Huntington (EH) se debe a una expansión del trinucleótido CAG en el exón 1 del gen *HTT*, que codifica para la huntingtina<sup>1</sup>. La expresión de la huntingtina mutada lleva a cambios en la expresión de diferentes especies de RNA, uno de los cuales podrían ser los circRNA<sup>2</sup>. Los circRNA son transcritos que pueden actuar como esponjas de miRNAs<sup>3</sup>. Los niveles de expresión de circRNAs, estudiados en modelos celulares validados para EH, pueden contribuir en explicar los procesos fisiopatológicos, y en un futuro, servir como marcadores biológicos de presencia o pronóstico de la enfermedad.

**METODOLOGIA:** Se realizó cultivo de líneas celulares PC12 (Q23) y PC12 (Q74) que son un modelo murino para EH con 23 y 74 repetidos CAG respectivamente. Dentro del constructo hay un marcador de expresión con proteína verde fluorescente (PVF). Se realizó un análisis de expresión diferencial mediante el microarreglo *Rat Circular RNA Microarray V2.0* de Arraystar. También se realizó un análisis *in silico*, para determinar la interacción de circRNA con sus posibles miRNA blancos.

### RESULTADOS:

En el modelo celular se observó que las células PC12Q74, formaban focos de agregación patológicos (figura 1). Se identificaron 19 circRNA sub expresadas y 4 sobre expresados en las células con 74 repetidos. La mayoría de los genes que dieron origen a las moléculas circulares, tienen que ver con funciones a nivel de sistema nervioso central y han tenido relación con EH. Se encontraron sitios de interacción con diferentes miRNA, algunos de los cuales interactúan con más de un circRNA (tabla1 y 2).

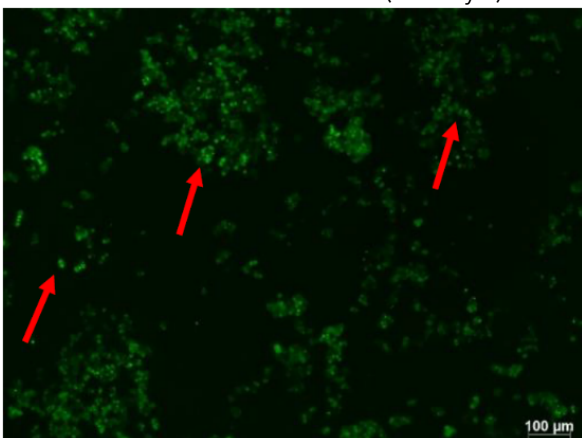


Figura 1: PC12Q74 inducida con doxiciclina. Se observa la presencia de agregados de proteína mediante HTT-PVF

**DISCUSION:** Los resultados sugieren que la presencia de huntingtina mutada induce cambios en la expresión de circRNA. Se encontró que la sub expresión de circRNA fue mucho mayor que la sobre expresión, lo que podría indicar una preferencia por su contraparte lineal y por lo tanto contribuir al proceso fisiopatológico de la enfermedad, cuando están expresadas de esta manera. El análisis *in silico*, mostró que estos circRNA tienen regiones que son reconocidas por diferentes miRNA, y que podrían contribuir a la regulación de estos, afectando su interacción con sus genes blanco y contribuir también al proceso fisiopatológico en EH.

Tabla 1: circRNA sobreexpresados en células PC12Q74 y sus 5 principales miRNAs blanco obtenidos con TargetScan y miRanda

circRNA	Sitios de unión a miRNA				
	MRE1	MRE2	MRE3	MRE4	MRE5
mmu_circRNA_19228	mo-miR-3548	mo-miR-6318	mo-miR-149-5p	mo-miR-875	mo-miR-221-5p
rno_circRNA_005774	mo-miR-3562	mo-miR-1199-3p	mo-miR-3568	mo-miR-6333	mo-miR-6332
mmu_circRNA_23305	mo-miR-349	mo-miR-128-1-5p	mo-miR-352	mo-miR-370-3p	mo-miR-128-2-5p
rno_circRNA_008223	mo-miR-9a-5p	mo-miR-1224	mo-miR-30c-1-3p	mo-miR-30c-2-3p	mo-miR-802-3p

Tabla 2: circRNA subexpresados en células PC12Q74 y sus 5 principales miRNAs blanco obtenidos con TargetScan y miRanda

circRNA	Sitios de unión a miRNA				
	MRE1	MRE2	MRE3	MRE4	MRE5
rno_circRNA_013027	mo-miR-466b-5p	mo-miR-297	mo-miR-466d	mo-miR-185-5p	mo-miR-298-5p
rno_circRNA_013028	mo-miR-27b-3p	mo-miR-27a-3p	mo-miR-322-5p	mo-miR-16-5p	mo-miR-15a-5p
mmu_circRNA_32718	mo-miR-1843b-5p	mo-miR-3568	mo-miR-1843a-5p	mo-miR-628	mo-miR-24-3p
rno_circRNA_013029	mo-miR-27b-3p	mo-miR-27a-3p	mo-miR-322-5p	mo-miR-16-5p	mo-miR-28-5p
rno_circRNA_013024	mo-miR-28-5p	mo-miR-871-5p	mo-miR-27b-3p	mo-miR-27a-3p	mo-miR-322-5p
rno_circRNA_013019	mo-miR-322-5p	mo-miR-16-5p	mo-miR-497-5p	mo-miR-15b-5p	mo-miR-15a-5p
rno_circRNA_013020	mo-miR-322-5p	mo-miR-16-5p	mo-miR-497-5p	mo-miR-15b-5p	mo-miR-15a-5p
rno_circRNA_013038	mo-miR-148b-5p	mo-miR-27b-3p	mo-miR-27a-3p	mo-miR-322-5p	mo-miR-16-5p
rno_circRNA_013032	mo-miR-466b-5p	mo-miR-667-5p	mo-miR-764-3p	mo-miR-466c-3p	mo-miR-185-5p
rno_circRNA_005908	mo-miR-324-5p	mo-miR-3576	mo-miR-3084b-3p	mo-miR-3084a-3p	mo-miR-3084d
rno_circRNA_013017	mo-miR-322-5p	mo-miR-16-5p	mo-miR-497-5p	mo-miR-15b-5p	mo-miR-15a-5p
rno_circRNA_013031	mo-miR-27b-3p	mo-miR-27a-3p	mo-miR-1843b-5p	mo-miR-370-5p	mo-miR-151-5p
rno_circRNA_013025	mo-miR-466b-5p	mo-miR-185-5p	mo-miR-667-5p	mo-miR-346	mo-miR-298-5p
rno_circRNA_013018	mo-miR-466d	mo-miR-466b-5p	mo-miR-539-5p	mo-miR-297	mo-miR-665
rno_circRNA_013035	mo-miR-27b-3p	mo-miR-27a-3p	mo-miR-322-5p	mo-miR-16-5p	mo-miR-28-5p
rno_circRNA_013034	mo-miR-27b-3p	mo-miR-27a-3p	mo-miR-322-5p	mo-miR-16-5p	mo-miR-28-5p
rno_circRNA_003511	mo-miR-185-3p	mo-miR-598-3p	mo-miR-483-3p	mo-miR-207	mo-miR-320-5p
rno_circRNA_013016	mo-miR-466b-5p	mo-miR-346	mo-miR-6314	mo-miR-667-5p	mo-miR-3473
rno_circRNA_013023	mo-miR-322-5p	mo-miR-16-5p	mo-miR-497-5p	mo-miR-15b-5p	mo-miR-15a-5p

**CONCLUSIONES:** Se demostró que hay expresión diferencial de circRNA en las células con un tracto de poliglutaminas expandido. El análisis *in silico*, mostró que estos circRNA tienen regiones que son reconocidas por diferentes miRNA. Este nuevo conocimiento contribuirá con el entendimiento de las bases moleculares de la EH.

### BIBLIOGRAFÍA:

- Langbehn R, et al.. 2010. *AJMG*. 153(2): 397–408
- Ross A, Sarah J. 2011. *The Lancet Neurology* 10(1): 83–98.
- Chen, Ling Ling. 2016. *Nature Reviews*. 17(4): 205–11

## CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO EN UN GRUPO DE PACIENTES MEXICANOS CON ANEMIA DE FANCONI

(1) Leda Torres, (1,2) Pedro Reyes, (1,2) Benilde García, (3) Ma. Teresa Villareal, (2,4) Ulises Juárez, (1) Fernando Pérez, (1) Bertha Molina, (1) Alfredo Rodríguez, (3) Alessandra Carnevale y (1,4) Sara Frias.

(1) Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría. (2) Posgrado en Ciencias Biomédicas, UNAM, (3) Instituto Nacional de Medicina Genómica. (4) Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. [ledactorres@gmail.com](mailto:ledactorres@gmail.com)

*Anemia de Fanconi, Genotipo-Fenotipo, Variantes patogénicas*

**Introducción.** La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad hereditaria rara, caracterizada por malformaciones congénitas, falla medular, predisposición a cáncer e inestabilidad genómica. La AF se debe a variantes patogénicas en uno de los 22 genes *FANCA*, que codifican para proteínas que forman parte de la vía FA/BRCA, esta vía vigila la integridad genómica (1). Hasta la fecha no hay una clara correlación genotipo-fenotipo, se sabe que las variantes patogénicas río arriba de la vía FA/BRCA producen un fenotipo hematológico más severo y las río abajo predisponen a cáncer de aparición temprana (2,3), sin embargo, la enfermedad tiene una gran variabilidad clínica y es necesario establecer correlaciones genotipo-fenotipo más precisas, por lo cual se requiere conocer las variantes patogénicas de los genes responsables, estudiar el fenotipo clínico y buscar una correlación entre ambos. El objetivo de este trabajo es caracterizar el genotipo en un grupo de pacientes mexicanos con anemia de Fanconi y hacer una correlación con el fenotipo clínico.

**Material y Métodos.** Se estudiaron 38 pacientes con diagnóstico clínico y citogenético de AF. Previo consentimiento informado se tomaron muestras de sangre periférica y/o mucosa bucal, se obtuvo DNA genómico. Los datos clínicos se tomaron del expediente clínico de los pacientes. Para conocer el genotipo de los pacientes AF, se analizó el DNAg por diferentes estrategias: a) MLPA para detectar deleciones en los genes *FANCA*, *-B* y *-D2*, b) NGS para detectar variantes patogénicas mediante un ensayo de Haloplex en los 16 genes *FANCA* más frecuentes, c) Secuenciación Sanger para variantes conocidas y d) Microarreglos para detectar variantes en número de copia y regiones con homocigosidad en todo el genoma. Se buscó la correlación entre el genotipo y las manifestaciones clínicas de cada paciente.

**Resultados.** Hasta el momento conocemos el genotipo en 20 de los 38 pacientes AF: *FANCA* (12), *FANCC* (3), *FANCG* (3), *FANCF* (1) y *FANCB* (1) (Tabla 1). De ellos, 12 pacientes femeninos y 8 masculinos. La edad de inicio de las manifestaciones hematológicas en los pacientes con variante patogénica en *FANCA* fue a los 4.8 años de edad y con variante patogénica en *FANCC* y *FANCG* a los 7 años. Nueve pacientes presentaron malformaciones, cuatro *FANCA* renal/radial y tres solo radial; un *FANCC* y un *FANCG* presentaron sólo malformación radial. Los pacientes con variantes en *FANCA* presentan fenotipo leve a moderado. Los pacientes con la variante *FANCC* c.67delG son hermanos y presentan fenotipo leve. Ninguno de los pacientes presenta cáncer.

**Tabla 1. Genotipo en 20 pacientes con Anemia de Fanconi**

Clave	Gen	Variantes patogénicas
FA03/FA47	<i>FANCA</i>	c.[-42-?_283+?del]; [-42-?_283+?del]
FA16/FA17	<i>FANCA</i>	c.[1235C>T];[3263C>T]
FA30/FA41 /FA101	<i>FANCA</i>	c.[2535_2536delCT]; [2535_2536delCT]
FA24	<i>FANCA</i>	c.[523-?_792+?del]; [3556A>G]
FA27	<i>FANCA</i>	c.[-1084-?_1359+?del]; [1874G>C]
FA147	<i>FANCA</i>	c.[184delC];[184delC]
FA150	<i>FANCA</i>	c.[238delT]; [238delT]
FA164	<i>FANCA</i>	c.[987_990delTCAC]; [c.3976C>T]
FA152/FA153/FA154	<i>FANCC</i>	c.[67delG];[67delG]
FA32/FA143/FA155	<i>FANCG</i>	c.[511-3_511-2delCA]; [511-3_511-2delCA]
FA39	<i>FANCF</i>	c.[2T>G];[2T>G]
FA97	<i>FANCB</i>	c.354delT

**Discusión y Conclusiones.** La frecuencia de las mutaciones encontradas en esta muestra coincide con lo reportado en otras poblaciones (4). De manera general los pacientes con variantes patogénicas en *FANCC*, *FANCG* y *FANCF* presentan un fenotipo más leve que los variantes en *FANCA*. Los resultados de este estudio nos han permitido conocer el genotipo de algunos pacientes AF en nuestro país, así como la detección de una variante con efecto fundador en *FANCC* en una población menonita de Tamaulipas y una frecuente en *FANCG* en una población mixe de Oaxaca. El conocer la variante patogénica en cada familia, permitirá hacer la correlación genotipo-fenotipo, detectar portadores y proporcionar un adecuado asesoramiento genético.

**Agradecimientos.** Financiamiento: Recursos Fiscales INP: 041/2014, CONACYT/FOSISS 233721.

#### **Bibliografía.**

- 1.- Niraj J, Färkkilä A, D'Andrea AD. 2019. *Annu Rev Cancer Biol* 3:457-78
- 2.- Neveling K, Endt D, Hoehn H, Schindler D. 2009. *Mutat Res* 668:73-91
- 3.- Fiesco-Roa MO, Neelam G, McReynolds LJ, Best AF, Alter BP. 2019 *Blood Rev* 37:100589
- 4.- Fanconi Anemia Mutation Database. <http://www2.rockefeller.edu/fanconi/>

## ESTUDIO GENÓMICO DE LA DESMETILASA KDM4A Y SU PARTICIPACIÓN EN LA REGULACIÓN DE LA EXPRESIÓN DE GENES INVOLUCRADOS EN PROCESOS TUMORALES

Itzel Alejandra Hernández Romero, Lissania Ximena Guerra Calderas, Nicolás Alcaraz, Carlos César Patiño, Ernesto Soto-Reyes

Departamento de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma Metropolitana-Cuajimalpa (UAM),  
itzelhdz@ciencias.unam.mx, esotoreyes@correo.cua.uam.mx

*Palabras clave: epigenética, desmetilasa, cáncer*

**Introducción.** Entre los mecanismos de regulación epigenética que coordinan la organización del núcleo y la transcripción de los genes, se encuentra la modificación postraduccional de las histonas (1). La desmetilasa de histonas KDM4A es un elemento modificador de la cromatina, cuya sobre-expresión se relaciona con la formación de tumores colorrectales, pulmonares y mamarios (2). Nuestro grupo de trabajo observó que la sobre-expresión e interacción de KDM4A y la proteína arquitectónica CTCF en el cuerpo del gen supresor de tumores *CHD5*, media su sub-expresión en cáncer de mama (3). Una nueva hipótesis plantea que la formación del complejo KDM4A-CTCF podría estar involucrada en la regulación de la expresión de múltiples genes relacionados a procesos tumorales. Por lo que el objetivo del presente trabajo es evaluar la participación genómica de la desmetilasa de histonas KDM4A y el factor nuclear CTCF en la regulación de genes implicados en cáncer de mama.

**Material.** Líneas celulares MDA-231, MCF7 y MCF7 KDM4A<sup>KO</sup>.

**Métodos.** La estrategia general involucró el análisis de datos de secuenciación masiva provenientes de ensayos ChIP y ChIP-ReChIP-seq, una evaluación de la expresión génica por medio de retrotranscripción y PCR cuantitativa y finalmente, la realización de ensayos de migración e invasión celular.

**Resultados.** Primero, se realizaron ensayos de secuenciación de inmunoprecipitación de cromatina (ChIP) y ChIP-ReChIP para identificar los sitios de unión de KDM4A y el complejo KDM4A-CTCF. El análisis bioinformático reveló que la mayoría de los sitios de unión genómica coinciden con el promotor y las regiones intrónicas de los genes, de acuerdo con su papel regulador en la promoción de la síntesis y elongación de los transcritos. Entre los genes que muestran picos de enriquecimiento del complejo KDM4A-CTCF se encontraron oncogenes como *JAG2* y *WRAP53*, y otros estrechamente relacionados con la transformación y la capacidad invasiva de las células neoplásicas.

Para evaluar el efecto de la expresión de KDM4A en la transcripción de estos genes, desarrollamos un modelo Knock Out (KO) para *KDM4A* utilizando el sistema CRISPR-Cas (MCF7-KDM4A<sup>KO</sup>). A través de análisis de expresión cuantitativa (RT-qPCR) se observó que el KDM4A<sup>KO</sup> afecta negativamente la transcripción de *JAG2* y *WRAP53*. Además, ensayos con el sistema

Transwell revelaron que el KDM4A<sup>KO</sup> disminuye la capacidad migratoria e invasiva de las células MCF7.

**Discusión.** Los hallazgos del presente trabajo, señalan el papel de KDM4A y el complejo KDM4A-CTCF en la regulación de la expresión de múltiples oncogenes relacionados a la progresión del cáncer. A diferencia del silenciamiento génico mediado por la metilación de DNA, el mecanismo de regulación transcripcional ejercido por complejo KDM4A-CTCF puede ser orquestrado desde el cuerpo de los genes.

**Conclusiones.** El complejo formado por la desmetilasa de histonas KDM4A y la proteína estructural CTCF tiene un papel regulatorio en la expresión de los genes *JAG2* y *WRAP53*. A su vez, KDM4A esta involucrada en procesos de migración e invasión celular, lo cual sugiere su participación dentro de procesos de metástasis celular.

**Agradecimientos.** Investigación financiada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) a través del Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social (FOSISS, 0261181) y el Fondo CB-SEP-CONACyT (284748).

### Bibliografía.

1. Rajnee K, Karishma G y Sanjay G. (2015). *Methods Mol Biol.* 1238:v-vi.
2. Berry WL y Janknecht R. 2013. *Cancer Res.* 73(10):2936-42.
3. Guerra-Calderas L, et al (2018). *Oncotarget.* 30;9(24):17028-17042.

## TRASTORNO SIMILAR A LA ATAXIA-TELANGIECTASIA POR VARIANTES EN EL GEN *MRE11*: PRIMER CASO FAMILIAR REPORTADO EN MÉXICO

Acatzin Jair Salgado Medina<sup>1</sup>, Patricia Baeza Capetillo<sup>2</sup>, Rodrigo Moreno Salgado<sup>1</sup>, América Villaseñor Domínguez<sup>1,2</sup>, Miguel Ángel Noriega Juárez<sup>1</sup>, Guadalupe Fernanda Godínez Zamora<sup>2</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Verónica Fabiola Morán Barroso<sup>3</sup>, Jesús Aguirre Hernández<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética – Hospital Infantil de México Federico Gómez. <sup>2</sup>Laboratorio de Genómica, Genética y Bioinformática – Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México. <sup>3</sup>Departamento de Genética – Hospital General de México.

[geneAJmed@gmail.com](mailto:geneAJmed@gmail.com) // [jaguirre@himfg.edu.mx](mailto:jaguirre@himfg.edu.mx)

Palabras clave: NGS, ATLD, *MRE11*.

**Introducción.** El trastorno similar a la ataxia-telangiectasia (ATLD, OMIM #604391) es una entidad clínica que pertenece al grupo de las ataxias cerebelosas autosómicas recesivas, y que se caracteriza por la presencia de atrofia cerebelosa, ataxia, alteración de los movimientos oculares y disartria de inicio temprano. A diferencia de la ataxia telangiectasia esta enfermedad no se caracteriza por presencia de telangiectasias. El ATLD se debe a mutaciones en el gen *MRE11* <sup>(1,2,3)</sup>. Se han reportado hasta el momento 15 familias afectadas con este trastorno <sup>(4)</sup>.

Reportamos el primer caso familiar identificado en México con diagnóstico de trastorno similar a la ataxia telangiectasia con estudio molecular concordante para un heterocigoto compuesto realizado mediante secuenciación de exoma.

**Presentación de caso.** El probando es un niño de 5 años, hijo de padres jóvenes, no consanguíneos. con hipotonía desde los 4 meses, así como sialorrea, retraso en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, pelo platinado, ataxia troncal y alteración en el equilibrio de evolución progresiva, con antecedentes de una hermana no valorada por nuestra institución con sintomatología y evolución semejantes al caso descrito, a la cual también se le realizó estudio molecular.

**Material y Métodos.** Se realizó historia clínica completa, se estudió al probando de forma multidisciplinaria. Se tomó muestra de sangre periférica, se extrajo DNA genómico de leucocitos. La secuenciación de exoma completo fue realizada en el probando y hermana (Nextera Rapid Capture Kit, y Exome NextSeq500 System, Illumina). Luego del alineamiento de las lecturas usando hg19 como el genoma de referencia, y se filtraron las variantes por calidad, consecuencia, efecto de las variantes sobre la proteína y frecuencia. Se asumió un patrón de herencia autosómico recesivo por similitud en el cuadro clínico de ambos hermanos.

**Resultados.** En nuestro propósito se hallaron dos variantes en el gen *MRE11*, en estado heterocigoto (c.350A>C; p.Asn117Ser y c.846-1G>C), por lo que se considera heterocigoto compuesto. La primera variante es de sentido equivocado y ya ha sido reportada en pacientes con ATLD en ClinVar con ID 8783 (rs137852760); La segunda variante es también de sentido equivocado, y genera un cambio sobre el sitio aceptor de corte y empalme del exón 9.

**Discusión.** Con base en los hallazgos clínicos y anamnesis presentes se inició el abordaje de ataxia cerebelosa de presentación autosómica recesiva, sin embargo, la inespecificidad del cuadro clínico no permitió esclarecer la sospecha diagnóstica, siendo necesario el estudio molecular. Nuestro paciente presentaba además cambios en la pigmentación capilar, que no han sido previamente descritos, pudiendo ser un rasgo adicional para la descripción de estos pacientes. Ya han sido descritas previamente alteraciones en el sitio de empalme patogénicas, siendo posible en este caso afección de un sitio canónico para el procesamiento de la proteína funcional.

**Conclusiones.** Con la ayuda de nuevas tecnologías de secuenciación se ha logrado disminuir la odisea diagnóstica, y se ha ampliado el entendimiento de las enfermedades neurodegenerativas raras<sup>(5)</sup>. Establecer el uso de tecnologías de secuenciación de nueva generación ayudará optimizar el diagnóstico temprano de la enfermedad, con la intención de dar tratamiento en el momento idóneo, así como evitar la distansia en enfermedades con curso fatal.

### Bibliografía.

1. Federighi P, et al. *Front Neurol*. 2017 9;8:596.
2. Schiller CB, et al. *Nat Struct Mol Biol*. 2012; 19 (7): 693-700
3. Taylor AM, Groom A, Byrd PJ. *DNA Repair (Amst)*. 2004;3(8-9):1219-25
4. Sedghi M, et al. *Neurol Genet*. 2018;4(6):e295
5. Rexach J, Lee H, Martinez-Agosto JA, Németh AH, Fogel BL. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):492-503

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE DOS FAMILIAS CON DISPLASIA ESQUELÉTICA Y TRASTORNO DEL COLÁGENO MEDIANTE PANEL NGS: IMPORTANCIA DEL ANÁLISIS DE CNVs

Mauricio René Murillo Vilches(1), Iris Gisell Tirado Torres(2), Eny Paola Linares Mendoza(2), Etzalli Pamela Linares Chávez(3),

1. Director Médico Laboratorio GD Technologies.
2. Médico Genetista Laboratorio GD Technologies
3. Médico Genetista Hospital Ángeles Metropolitano.

[mauri.murillov@gmail.com](mailto:mauri.murillov@gmail.com).

*Palabras clave: Trastorno del colágeno, secuenciación masiva, variante en el número de copias.*

**Introducción.** Las displasias esqueléticas con un grupo de más de 450 trastornos hereditarios que afectan principalmente el hueso y cartílago. El abordaje diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos, radiográficos y actualmente las herramientas moleculares. Se han descrito recientemente la base molecular de 350 displasias esqueléticas, por lo que se han desarrollado herramientas de secuenciación masiva para un análisis más eficiente de variantes. Los paneles de NGS (Secuenciación de nueva generación) tienen la ventaja de permitir un análisis de variantes en el número de copias (CNVs) mediante un proceso bioinformático de cribado.

El objetivo de este estudio es describir los resultados del diagnóstico molecular de dos familias con displasias esqueléticas poco frecuentes.

**Metodología.** Después de la valoración clínica de ambos casos índice, se realizó el protocolo de secuenciación de panel de displasias esqueléticas el cuál cuenta con secuencias de 241 genes relacionados con displasias óseas y trastornos del colágeno. El análisis de las variantes se realizó mediante la plataforma GeneSystems y el cribado de CNVs mediante el algoritmo CNid.

### Resultados.

**Caso 1.** Femenino de 34 años, con clínica sugerente de fragilidad ósea: fisuras óseas, dolor, densidad ósea disminuida; antecedente de displasia de cadera al nacimiento, datos de hiperlaxitud articular y tres eventos de subluxación, piel con cicatrización aparentemente normal. No presenta ningún familiar afectado y en los estudios de gabinete como radiografías y densitometría se observó la presencia de dos fisuras en húmero y una en tibia, además de osteopenia en la densitometría ósea.

El análisis molecular se realizó en búsqueda de variantes relacionadas con trastornos de fragilidad ósea y trastornos del colágeno. El resultado molecular fue negativo para variantes puntuales, y en el cribado de CNVs se identificó la siguiente variante en el gen *COL1A2*: NM\_000089.3:c.226-20\_279+20del; esta variante corresponde a una delección completa del exón 6, compatible con el diagnóstico de Síndrome de Ehlers Danlos (SED) tipo artrocalasia. Se realizó la confirmación

de la variante mediante qPCR. Se realizó un análisis de segregación en la familia y se asesoró en base a la conclusión de que se trata de una variante patogénica *de novo*, que se transmite con un patrón autosómico dominante.

**Caso 2.** Masculino de 13 años con talla baja desproporcionada, dismorfias faciales menores, cuello tórax ancho y corto, acortamiento acromesomérico de extremidades superiores, braquidactilia de manos y pies, con acortamiento de los metacarpianos y metatarsianos, intelectualmente normal. Tuvo antecedente de restricción del crecimiento y pequeño para la edad gestacional. El análisis molecular de variantes mostró una variante puntual en el gen *CUL7*: ENST00000535468.1:c.3131G>A, heterocigoto, y mediante el análisis de CNVs, se detectó una delección de varios genes que incluye el gen *OBSL1*: Chr2:219060133-219550862 (delección de 490729pb). Ambas variantes están asociadas al síndrome 3M; se realizó la confirmación mediante Sanger y qPCR respectivamente y el análisis de segregación demostró que la madre es portadora de la variante en *CUL7* y el padre es portador de la delección que incluye el gen *OBSL1*.

**Discusión.** El abordaje de las alteraciones óseas y trastornos del colágeno mediante secuenciación masiva se ha convertido en el análisis genético ideal para trastornos heterogéneos sindrómicos. El primer caso se trata de una variante clásica para SED tipo artrocalasia, ya que todas las variantes descritas son del exón 6, en el caso dos, se han descrito casos de presentación digénica en el síndrome 3M, en este caso de variantes en el gen *CUL7* y *OBSL1*.

**Conclusión.** El abordaje molecular de las alteraciones óseas debe incluir análisis de CNVs, por lo que actualmente los paneles ofrecen mejores opciones de diagnóstico.

### Referencias Bibliográficas.

- Richards S, Azis N, Bale S, Bick D, Das S, et al. 2015. Genetics in Medicine. Vol 17(5):405-24
- Dauber A, Stoler J, Hetcher E, Safer J, Hirschhorn JN. 2013. The Journal of Pediatrics. Vol. 162: 202-204.
- Keppler R, van der Werft-Grohmann N, Otfried K, Lausch E. 2014. ESPE Abstracts. 82 P-D-1-1-14.

## OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA TIPO V POR MUTACIÓN EN EL GEN *IFITM5*. PRIMER REPORTE EN MÉXICO Y EN LA LITERATURA CON EVIDENCIA DE COMPROMISO PERINATAL

Valentina Martínez Montoya, (1) Miguel Angel Fonseca, (1) Ramiro Vega Gamas, (1) Gloria Eugenia Queipo García. (1) Servicio de Genética Médica NanoLab Next Generation Diagnostics (1) [valemm227@hotmail.com](mailto:valemm227@hotmail.com).

*Palabras clave:* Osteogénesis Imperfecta tipo V, *IFITM5*, fracturas perinatales.

**Introducción.** La Osteogénesis Imperfecta (OI) es una entidad clínica y genéticamente heterogénea del tejido conectivo, que conlleva a la presentación de huesos frágiles y predisposición a múltiples fracturas <sup>(1)</sup>. La osteogénesis Imperfecta tipo V (OI-V) recientemente se ha asociado con mutaciones en el gen *IFITM5* <sup>(2)</sup>. La mutación (c.-14C> T) localizada en la región 5' UTR del *IFITM5*, ha sido descrita en varios casos familiares como de novo, asociada a una forma moderada a severa de Osteogénesis Imperfecta. Los datos clínicos de esta variante incluyen formación de callos hiperplásicos, osificación de la membrana interósea entre cúbito y radio y tendencia a la luxación del radio <sup>(3)</sup>. No se han asociado fenotipos de OI-V en la etapa perinatal con esta mutación. Presentamos, el caso de una niña de 3 meses de edad sin antecedentes familiares de patología ósea y datos clínicos de Osteogénesis Imperfecta tipo III (OI-III), con cambios en escleras y datos de compromiso perinatal, con una mutación de novo en el gen *IFITM5*.

**Material y Métodos.** Extracción y análisis de DNA genómico previo consentimiento informado de ambos padres. Se utilizó un kit comercial marca Gene All para la extracción de DNA. Se realizó análisis mediante NGS (NextSeq, Illumina), con sondas de oligonucleótidos /Aligent Technologies). Se evaluaron variantes en los exones y en las regiones intrónicas flanqueantes (+/- 8pb) de los genes: *ALPL*, *B3GALT6*, *BMP1*, *COL1A1*, *COL1A2*, *CREB3L1*, *CRTAP*, *FKBP10*, *IFITM5*, *LRP5*, *NOTCH2*, *P3H1*, *P4HB*, *PLOD2*, *PLS3*, *PIIB*, *SEC24D*, *SERPINF1*, *SERPINH1*, *SP7*, *SPARC*, *TAPT1*, *TMEM38B*, *WNT1* La profundidad de cobertura media 119X; 94.7% de las regiones diana a 20X. Calidad cobertura: >10X en 96.4%. El resultado se validó mediante secuenciación tipo Sanger. El alineamiento e identificación de bases se realizó a través de BWA (Burrows-Wheeler Aligner) y GATK, utilizando como genoma de referencia (UCS hg19). La clasificación y descripción de las variantes se realizó de acuerdo a las recomendaciones internacionales.

**Resultados.** El análisis por NGS demostró la presencia de una variante patogénica heterocigota c.-14C>T en 5' UTR en el gen *IFITM5*. Esta variante patogénica se

asocia a Osteogénesis Imperfecta tipo V (MIM 610967), con herencia autosómica dominante. El análisis de ambos padres fue negativo por lo que esta variante corresponde a una mutación de novo.

**Discusión:** La variante NM\_001025295.2: c.-14C>T p.?, detectada en heterocigosis en el gen *IFITM5* (chr.11), se encuentra descrita en la literatura como una variante recurrente asociada a osteogénesis imperfecta tipo V <sup>(4)</sup>. Dicha variante introduce un codón de inicio alternativo cuesta arriba en marco de lectura abierto del *IFITM5*, lo que origina 5 aminoácidos nuevos (Met-Ala-Leu-Glu-Pro) en la región N-terminal de la proteína transmembrana 5 inducida por interferón, lo cual altera significativamente su función reguladora en el compartimento óseo. Según los reportes en la literatura se sugiere que esta mutación es una mutación neomórfica, lo que explicaría la heterogeneidad clínica en los pacientes con este tipo de Osteogénesis <sup>(5)</sup>. Este es el primer reporte a nivel mundial de OI tipo V con compromiso perinatal, ya que en modelos transgénicos esta variante produce letalidad perinatal.

**Conclusiones.** Este es el primer caso de OI-V, reportada en México asociada a *IFITM5* en una niña de 3 meses de edad, con datos clínicos de Osteogénesis imperfecta tipo III, que incluyen manifestaciones en escleras y datos de fracturas costales desde la etapa prenatal. (OI-V atípica). Así mismo, es el primer caso en la literatura donde la mutación (c.-14C> T) en *IFITM5*, se asocia a un fenotipo severo con compromiso perinatal. Este caso, confirma la importancia de los estudios de NGS en la caracterización molecular de pacientes con Osteogénesis Imperfecta sobre todo en aquellos donde la clínica y la genealogía no orientan a una forma específica.

### Bibliografía.

1. Guillén-Navarro et al. Am J Med Genet Part A 164A:1136-1142.
2. Cho et al., 2012; Semler et al., 2012. [Mol Syndromol](#). 2015 Oct; 6(4): 164-172.
3. F.S. Van Dijk, 1 and D.O. Sillence. Am J Med Genet Part A 164A:1470-1481.
4. [Cho T.J. Am J Hum Genet](#). 2012 Aug 10;91(2):343-8
5. Grover M et al. [J Bone Miner Res](#). 2013 Nov;28(11):2333-7

## IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES PATOGENICAS EN GENES DE RECOMBINACIÓN HOMÓLOGA POR SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN EN PACIENTES MEXICANAS CON CÁNCER DE OVARIO

Alan Mario García Mendoza<sup>1</sup>, Oliver Millan Catalan<sup>1</sup>, Miguel Rodríguez Morales<sup>2</sup>, Antonio Daniel Martínez Gutiérrez, Lilia Patricia Bustamante Montes<sup>3</sup>, Jaime Alberto Coronel Martínez<sup>4</sup>, Alma Delia Campos Parra<sup>1</sup>, Carlos Pérez Plasencia<sup>1</sup>

1. Laboratorio de Genómica, Instituto Nacional de Cancerología, CDMX, México. 2. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, CDMX, México 3. Decanato, Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Guadalajara, Zapopan, México. 4. Clínica de Tumores Ginecológicos, Instituto Nacional de Cancerología, CDMX, México.

[alangarciamd@gmail.com](mailto:alangarciamd@gmail.com), [carlos.pplas@gmail.com](mailto:carlos.pplas@gmail.com)

*Palabras clave: recombinación homóloga, ARID1A, cáncer epitelial de ovario*

**Introducción.** El cáncer epitelial de ovario (CEO) es la séptima causa de muerte por tumores malignos en mujeres a nivel mundial. En México en el 2012 se reportaron 3,277 casos nuevos y 2,200 muertes asociadas a esta neoplasia. Tanto en el mundo, como en nuestro país, hasta el 75% de los casos de CEO se realiza en etapas avanzadas. Se ha reportado que el 70% de las pacientes responden al tratamiento inicial, sin embargo, de este grupo el 50% presentan recurrencia durante el primer año posterior a recibir el tratamiento (1). Por otra parte, se han asociado varios genes con la respuesta al tratamiento de este tumor, entre ellos genes implicados en la recombinación homóloga, tal es el caso de *BRCA1/2*, *PARP1*, *RAD51C* y *RAD51* (2).

Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue identificar mediante secuenciación de nueva generación (NGS) variantes en genes que participan en la reparación de daño al DNA en una cohorte de pacientes mexicanas con CEO.

**Material.** QIAamp DNA Blood Mini kit (Qiagen Cat. No. 51106), Ion Xpress Barcode Adapters 1-16 o 17-32 (Thermo Fisher Scientific, REF 4471250), Ion Library Taqman Quantitation Kit (Thermo Fisher Scientific, REF 4468802), Hi-Q OT2 Reagent Kit (Thermo Fisher Scientific, REF A27743) Ion chip 314, 316 o 318, PGM Hi-Q Sequencing Kit (Thermo Fisher Scientific, REFA25589).

**Métodos.** Se realizó secuenciación masiva del DNA tumoral para un panel de 13 genes en 32 pacientes con diagnóstico de cáncer de ovario en la plataforma de Ion Torrent. Los archivos .BAM se exportaron a la página de Ion reporter para realizar la identificación de las mutaciones, la relevancia clínica de las mismas se verificó en ClinVar.

**Resultados.** De las 32 pacientes, en 26 (81%) se identificó al menos una variante patogénica o posiblemente patogénica. Se identificaron mutaciones en 10 de los 13 genes evaluados, *TP53* fue el gen con mayor presencia de mutaciones (50%), seguido por *ARID1A* (22%). Catorce

pacientes fueron positivas a variantes en un solo gen, tres presentaron una variante en dos genes distintos, e incluso se identificaron pacientes con tres o más variantes en distintos genes. Se identificaron variantes que no han sido reportadas en ninguna base de datos y se desconoce su impacto clínico.

**Discusión.** Este trabajo nos permitió identificar en pacientes mexicanas con CEO una alta frecuencia de variantes en genes diferentes a *BRCA1/2*, pero que participan en la reparación de daño al DNA. Sin embargo, se requiere aumentar el número de muestras para saber si estas variantes pueden predecir la sensibilidad al platino.

**Conclusiones.** Existe una alta frecuencia de variantes en genes asociados a la reparación por recombinación homóloga en pacientes mexicanas con CEO. En nuestra cohorte, los genes más frecuentemente mutados fueron *TP53* y *ARID1A*

**Agradecimientos.** Esta investigación fue financiada por DGAPA-PAPIIT, UNAM con el número de proyecto IN207216. CONACyT otorgó el financiamiento para el siguiente proyecto SALUD-2015-262044, PN-249020.

**Bibliografía.** 1. Greimel, E., Kristensen, G. B., van der Burg, M. E. L., Coronado, P., Rustin, G., del Rio, A. S., European Organization for Research and Treatment of Cancer - Gynaecological Cancer Group and NCIC Clinical Trials Group. (2013). Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study comparing primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy. *Gynecologic Oncology*, 131(2), 437-444.  
2. Pennington, K. P., Walsh, T., Harrell, M. I., Lee, M. K., Pennil, C. C., Rendi, M. H., Swisher, E. M. (2014). Germline and somatic mutations in homologous recombination genes predict platinum response and survival in ovarian, fallopian tube, and peritoneal carcinomas. *Clinical Cancer Research*, 20(3), 764-775.



## DESARROLLO DE UN MÉTODO DE GENOTIPIFICACIÓN MÚLTIPLE BASADO EN PCR EN TIEMPO REAL Y CURVAS DE DISOCIACIÓN DE ALTA RESOLUCIÓN NO TRASLAPABLES Y SU APLICACIÓN EN LA GENOTIPIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO DE ALTO Y BAJO RIESGO

Angel Lugo Trampe <sup>1,2</sup>, Consuelo Chang Rueda <sup>3</sup>, Marisol Espinoza Ruiz <sup>3</sup>, Karina del Carmen Trujillo <sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup> Genodiagnóstica SA de CV. <sup>2</sup> Laboratorio de Investigación en Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina Humana, Campus IV, UNACH. <sup>3</sup> Facultad de Ciencias Químicas, UNACH.

Correo Electrónico: lugoweb\_2@hotmail.com

Palabras clave: Curvas de disociación, VPH, Genotipificación

**Introducción.** El uso de la PCR en tiempo real (qPCR) y curvas de disociación de alta resolución (HRM) empleando el agente intercalante SYBR Green o similares, se utiliza para la identificación de variantes genéticas, basándose en cambios en las HRM, la mayoría de las veces sutiles. El enfoque de la presente propuesta de genotipificación múltiple se orienta en el diseño de oligonucleótidos que permitan obtener amplicones de Tm diferentes (3-5°C de diferencia), cuyas segundas derivadas de HRM no se traslapen y permitan una fácil interpretación.

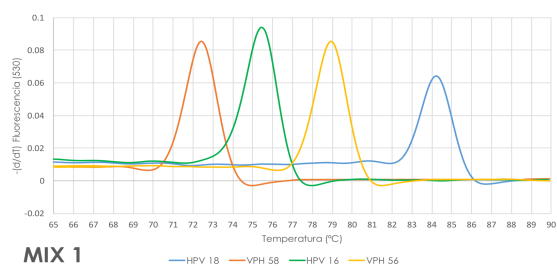
La genotipificación del Virus del Papiloma Humano (VPH) es una prueba frecuente de diagnóstico molecular múltiple. Existen diversos métodos y plataformas para la genotipificación del VPH, sin embargo, la mayoría requiere de estuches comerciales y equipos altamente costosos, lo que incrementa el precio y accesibilidad de estos estudios a laboratorios de bajos recursos y por consecuencia a los sectores socioeconómicos más bajos.

El objetivo del presente trabajo fue desarrollar una metodología de genotipificación múltiple basada en HRM no traslapables; la prueba del concepto se realizó aplicando el método para genotipificar al VPH de alto y bajo riesgo oncogénico.

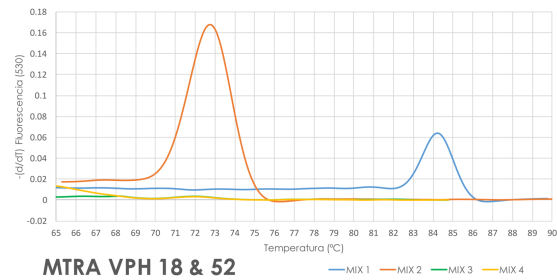
**Material.** Se diseñaron oligonucleótidos genotipo-específicos para amplificar 32 genotipos de VPH por qPCR múltiple, enfocándose el diseño a la obtención de amplicones con Tm distinguibles y HRM no traslapables. Se utilizaron plásmidos portadores de genomas completos y secuencias de los 32 genotipos de VPH de interés. Se validó el método en 112 muestras positivas para VPH previamente genotipificadas, y 100 muestras negativas para VPH.

**Métodos.** Las reacciones (mixes) se concentraron en grupos de 4 genotipos (modalidad tetraplex), obteniendo 8 mixes. Se realizó qPCR en un termociclador LightCycler 2.0 de Roche™. Se empleó el estuche comercial Quantitect SYBR Green de QIAGEN™ y condiciones estándares de amplificación y análisis con HRM con rampeo de 0.1°C/seg.

**Resultados.** Las curvas de disociación para cada genotipo coinciden con la Tm teórica calculada para cada genotipo. En la figura 1 se muestran las curvas HRM en -d/dT del Mix 1 (genotipos 18, 58, 16 y 56), empleando los controles positivos. En la figura 2 se observa una muestra con coinfección de VPH con genotipos 18 y 52.



**MIX 1**  
Fig 1. Curva de disociación del Mix 1 para la genotipificación del VPH.



**MTRA VPH 18 & 52**  
Fig 2. Muestra con coinfección con genotipos 18 y 52 de VPH, analizada con curvas de disociación.

**Conclusiones.** Se validó la utilidad de la genotipificación múltiple basada en HRM no traslapables, aplicándolo en la exitosa genotipificación del VPH; obteniendo con ello un método rápido, de bajo costo y fácil interpretación para la genotipificación de 32 genotipos del VPH por qPCR múltiple.

### Bibliografía.

- Walboomers JM, et al. 1999. J Pathol. 189(1):12-19.
- Herrera-Romano L, et al. 2011. Med Oncol. 29(3):1515-17.
- Lee TH. 2012. PLoS One. 27(8):e42051.
- Micalessi MI et al. 2015. Methods Mol Biol. 1249:27-35.

## DETECCIÓN Y TIPIFICACIÓN DEL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO POR PCR EN MUESTRAS DE DIFERENTE ORIGEN ANATÓMICO

Varela-Behnke Gretel Elfriede<sup>4,2</sup>, Melo-Nava Brenda<sup>2</sup>, Rueda-Loaiza Alejandro<sup>3</sup>, Quinzaños Sordo Luis<sup>3</sup>, Kume-Omine Masao<sup>3</sup>, Aizpuru-Akel V. Edna<sup>1,2</sup>. Servicio de Genética, Hospital Ángeles Pedregal. 2. Laboratorios Clinigen SA de CV. 3 Hospital Ángeles Pedregal 4. Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

Correo: [gretel.varela@gmail.com](mailto:gretel.varela@gmail.com); [ednaizpuru@gmail.com](mailto:ednaizpuru@gmail.com); [brenmelo@ciencias.unam.mx](mailto:brenmelo@ciencias.unam.mx)

Palabras clave: cáncer, VPH, DNA

**Introducción.** El virus del papiloma humano (VPH) fue el primer virus tumoral conocido y asociado con la proliferación epitelial o papiloma, hasta el momento se han reconocido oficialmente más de 120 tipos.<sup>1-3</sup> Su genoma está formado por diez regiones codificadoras (ORF), que se designan como tempranas E1-E8 y tardías L1-L2.<sup>1</sup> El VPH se clasifica en cutáneos, mucocutáneos o asociados a displasias verruciformes y puede agruparse según el área anatómica infectada: piel, región anogenital y cabeza-cuello. El virus se clasifica de bajo (LR) o de alto riesgo (HR) según el grado de progresión a malignidad. La infección viral puede ser subclínica, productiva o latente. La infección por VPH representa alrededor del 5,2% de la carga de cáncer humano en todo el mundo.<sup>2,7</sup> Los genotipos de VPH de LR tienden a permanecer como episomas y los de HR se integran de forma covalente al ADN del hospedero. Evidencia experimental sugiere que la integración al genoma es consecuencia de la inestabilidad cromosómica en las células basales, favorecido por la expresión de las oncoproteínas virales E6 y E7.<sup>4</sup> La identificación del DNA viral debe utilizarse de forma conjunta con pruebas de tamizaje para detectar alteraciones de forma temprana, previniendo así el desarrollo de cáncer. El **objetivo** es detectar y tipificar el VPH en muestras de diferente origen anatómico.

**Material y métodos.** Este proyecto de investigación fue aprobado por la Comisión Científica y de Ética del HAP. Se realizó un estudio descriptivo, transversal y prospectivo, efectuado en 1410 pacientes. En el estudio se utilizó la técnica de PCR con oligos universales para el gen L1,<sup>5,6,8</sup> para la detección y se realizó la posterior secuenciación tipo Sanger para la tipificación de virus, esta técnica ha demostrado ser capaz de detectar un gran número de genotipos que afectan los diferentes sitios anatómicos.

**Resultados.**

Se estudiaron 1410 muestras de pacientes, 880 mujeres y 530 varones, tomadas de diferentes sitios anatómicos (Fig. 1).

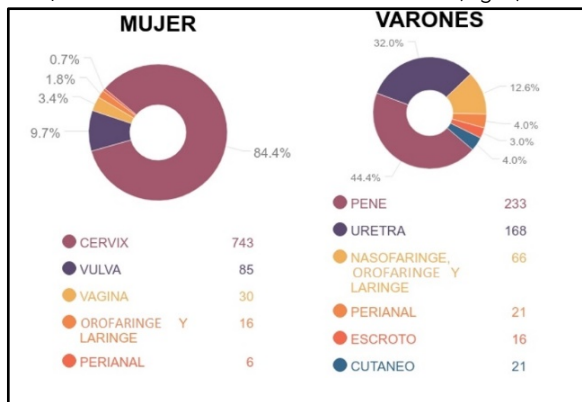


Fig. 1 Sitio de muestra anatómico

El rango de edad en mujeres fue de 6 a los 84 años de edad. La moda de la edad de las mujeres fue de 29 años. El rango de edad en hombres fue de 13 a los 89 años de edad. La moda de edad en hombres fue de 33 años.

La prevalencia de infección en mujeres fue del 90%. Se identificaron 48 tipos de VPH. El 51% estaban infectadas con virus considerados de HR y el 39% con virus de LR. De acuerdo al sitio de toma de muestra el genotipo viral más frecuente es VPH 6 de LR y el 16 de HR (Fig. 2).

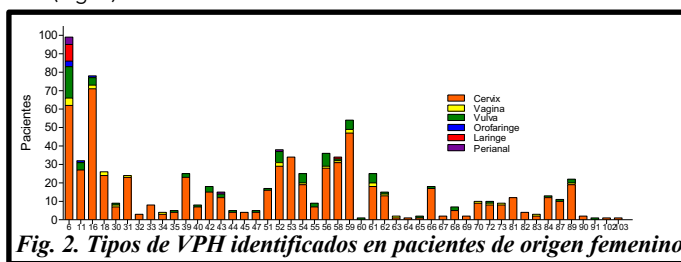


Fig. 2. Tipos de VPH identificados en pacientes de origen femenino

La prevalencia de infección en hombres fue del 83%. Se identificaron 34 tipos de VPH. El 13% estaban infectados con virus considerados de HR y el 70% con virus de LR. De acuerdo al sitio de toma de muestra el tipo de virus más frecuentes es VPH 6 y el 11 de LR y el 16 de HR (Fig. 3).

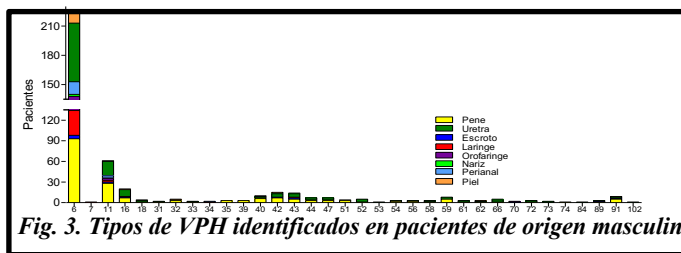


Fig. 3. Tipos de VPH identificados en pacientes de origen masculino

**Discusión.** El VPH infecta diferentes sitios anatómicos, por lo cual es importante la detección y tipificación del virus, ya que puede provocar el desarrollo de diferentes tipos de cáncer como de vulva, vagina, pene, ano y de cabeza-cuello. Utilizar la biología molecular y la genética como herramienta, ayuda en la comprensión de los mecanismos involucrados en la carcinogénesis.

**Conclusiones.** La infección persistente por el VPH de algún tipo de alto riesgo es un factor determinante para el desarrollo y la progresión de las lesiones a cáncer. Por lo tanto, distinguir los genotipos de bajo o de alto riesgo es trascendental para la prevención, pronóstico y tratamiento del paciente.

**Bibliografía.**

- Bzhalava D. et al. 2015. Virology 476: 341-344
- Chaturvedi AK, et al 2011, 29:4294-301.
- Doorbar J et al. 2016. Rev Med Virol; 25:2-23
- Grillo-Ardila, et al. 2016. RCOG, 59,4: 310-315.
- Muñoz N, et al.,2003. N Engl J Med; 348:518-527.
- Manos M, et al. 1989. Cancercells; 7: 209-214
- Tota JE, et al. 2011, 1:S12-21.
- Yoshikawa et al. 1991. Cancer Science; 82: 524-531

## VALOR DIAGNÓSTICO DE LAS CNVs OBTENIDAS POR NGS EN LOS DESÓRDENES DEL MOVIMIENTO EN PACIENTES MEXICANOS

Iris Gisell Tirado Torres<sup>1</sup>, Carlos Zúñiga Ramírez<sup>2</sup>, Eny Paola Linares Mendoza<sup>1</sup>, Mauricio René Murillo Vilches<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Médico Genetista, GD Technologies; <sup>2</sup>Neurólogo, Hospital Civil de Guadalajara; <sup>3</sup>Director Médico, GD Technologies.

*Palabras claves: Movimientos anormales, Secuenciación masiva, CNV*

**Introducción.** Los desórdenes del movimiento (DM) son síndromes neurológicos donde existe un exceso o disminución de los movimientos voluntarios o autónomos en un individuo. Clínicamente se clasifican en hipercinesias e hipocinesias, sin embargo, esta clasificación ha evolucionado para incluir aquellos que tengan una causa monogénica con el fin de dar un asesoramiento genético preciso. La secuenciación masiva puede ser utilizada para la búsqueda de variantes genéticas clínicamente relevantes en este tipo de trastornos y su uso ha permitido la identificación de nuevos genes y variantes relacionadas. Si bien las variantes puntuales son fácilmente detectables con las herramientas bioinformáticas actuales, los métodos para la identificación de variantes en el número de copias (CNVs) no están bien establecidos. El objetivo del presente trabajo es mostrar el valor diagnóstico del método CNVid para la identificación de CNVs en DM.

**Material.** Se realizaron 6 paneles de secuenciación masiva de 326 genes relacionados con enfermedades neurológicas hereditarias en pacientes con diagnóstico clínico de algún DM.

**Métodos.** El método utilizado fue CNVid y utiliza como base el análisis de la profundidad de las lecturas de cada región, comparada con un conjunto de muestras normales utilizadas como referencia. Se eligió PCR en tiempo real como confirmatoria de CNVs (se encuentran en proceso).

**Resultados.** Se encontraron los siguientes hallazgos mediante análisis bioinformático: **Tabla 1.**

**Discusión.** Debido a la acumulación de datos obtenidos por NGS de alta cobertura, los métodos basados en la profundidad se han convertido recientemente en un enfoque importante para estimar el número de copias de un gen. Otros métodos se basan en *paired-end read mapping* (PEM) sin embargo ciertas clases de CNVs son difíciles de identificar como las inserciones grandes o aquellas localizadas en regiones genómicas complejas.

**Conclusiones.** En casos donde no se encuentran variantes puntuales que expliquen el fenotipo, la extensión a análisis de CNVs mejora el rendimiento diagnóstico de la prueba, lo cual impacta directamente al paciente ya que el asesoramiento genético es más preciso.

**Agradecimientos.** A los pacientes por la autorización para la publicación del presente trabajo.

### Bibliografía

1. Yoon S, Genome Res. 2009;19(9):1586-92.
2. La Cognata V, et al. Hum Genet, 2017; 136(1): 13-37.
3. Stanley F. Mov Disord. 2011; 26(6): 947-57.
4. Marras C., et al. Mov Disord. 2016; 31(4):436-57.
5. Teo SM, et al. Bioinformatics, 2012.

**Tabla 1: Resultado de variantes puntuales y CNVs de los paneles NGS**

#Caso	Sexo	Edad	Indicación	Variantes puntuales	Genes con CNVs	Alteración	Tamaño (pb)
1	M	38 a	Enfermedad de Parkinson	Ninguna	LRRK2	Delección (1.26) Exones 9-10	293
					ATP1A3	Duplicación (2.51) Exón 23	369
2	M	31 a	Enfermedad de Parkinson	Ninguna	PLA2G6	Duplicación (3.01) Exón 11	204
					SNCAIP	Duplicación (2.51) Exón 11	10,691
3	F	81 a	Demencia con parkinsonismo	Ninguna	MAPT	Delección (1.31) Exón 6	96
4	F	12 a	Paraparesia espástica familiar	SACS, c.1468G>T, (p.Glu490Ter) (heterocigoto)	SACS	Delección (0.96) Exón 9	132
5	M	16 a	Distonía	Ninguna	SGCE	Delección (0.92) Exón 8	67
6	M	50 a	Parkinsonismo rígido-acinético	Ninguna	KCND3	Delección (1.26) Exón 6	96

## METILACIÓN DE LA REGIÓN PROMOTORA DE SNCA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Francisco Castellanos Juárez<sup>1\*</sup>, Ernesto Miranda Morales<sup>1</sup>, Irasema Antuna-Salcido<sup>1</sup>, Edna Méndez Hernández<sup>1</sup>, Osmel La Llave León<sup>1</sup>, Gerardo Quiñones Canales<sup>2</sup>, Oscar Arias Carrión<sup>3</sup>, Ada Sandoval Carrillo<sup>1</sup> y José Salas Pacheco<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Científica de la UJED, <sup>2</sup>Hospital Santiago Ramón y Cajal del ISSSTE,

<sup>3</sup>Hospital General Manuel Gea González.

\*xavier\_castellanos@hotmail.com

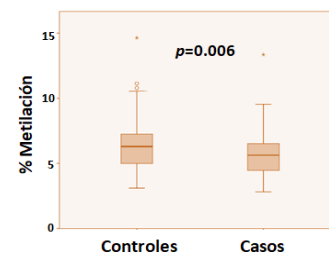
Palabras clave: metilación, SNCA, enfermedad de Parkinson

**Introducción.** La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad compleja y multifactorial en la que se han implicado numerosos factores medio-ambientales, genéticos y bioquímicos. Además de estos factores, en los últimos años diversos trabajos han demostrado que mecanismos epigenéticos, principalmente la metilación del ADN pueden tener un papel preponderante en la etiología de la enfermedad. El gen *SNCA* el cual codifica para la proteína  $\alpha$ -sinucleína presenta dos islas CpG (1 y 2) localizadas en la región promotora. Estudios en población asiática y europea han demostrado diferencias en la metilación de estas regiones al comparar muestras de sujetos con EP con grupos control. En virtud de que en población mexicana no hay estudios de este tipo, el objetivo de este trabajo fue establecer si existen diferencias en la metilación de *SNCA* entre un grupo de pacientes con EP y un grupo control.

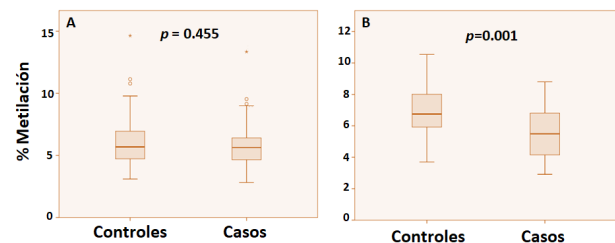
**Métodos.** Se analizaron muestras de ADN de sangre periférica de 108 individuos con diagnóstico de EP (casos) y 108 individuos sin enfermedad neurológica aparente (controles). El proceso de selección de los participantes se realizó en la población que acudió a la Unidad de Trastornos del Movimiento y Sueño del Hospital General Dr. Manuel Gea González en la Ciudad de México y el Hospital Santiago Ramón y Cajal del ISSSTE de Durango. Se analizaron 7 CpGs de la isla CpG1 de la región promotora de *SNCA* por pirosecuenciación.

**Resultados.** El análisis comparativo entre casos y controles de la metilación de las 7 CpG en conjunto se presenta en la Figura 1. La metilación fue menor en los casos con una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.006$ ). Al analizar individualmente cada CpG encontramos diferencias estadísticamente significativas en las CpGs 1, 2, 3, 5, 6 y 7 ( $p=0.007$ ,  $p=0.044$ ,  $p=0.018$ ,  $p=0.017$ ,  $p=0.012$  y  $p=0.003$ , respectivamente), siendo los niveles de metilación menores en el grupo de casos. Ya que en nuestro estudio incluimos población del norte (Durango) y del centro (Ciudad de México) del país, se llevó a cabo un análisis estratificando por región. Los resultados de la Figura 2 muestran que la diferencia observada al comparar casos y controles (las 7

CpGs en conjunto) solamente se mantuvo para la región del centro ( $p=0.001$ , Figura 2B).



**Fig. 1.** Niveles de metilación de las 7 CpGs de *SNCA* en casos y controles. U de Mann-Whitney.



**Fig. 2.** Niveles de metilación de las 7 CpGs de *SNCA* en casos y controles de la región norte (A) y centro (B). U de Mann-Whitney.

**Discusión.** Los resultados de nuestro trabajo son consistentes con lo previamente reportado en otras poblaciones. Una menor metilación en los casos supondría un incremento en la expresión de *SNCA* y en consecuencia mayores niveles de la proteína  $\alpha$ -sinucleína. Interesantemente, al estratificar por región, la diferencia solamente se observó en la región del centro. Las diferencias tanto en los estilos de vida como en los factores ambientales a los que están expuestas ambas poblaciones, podrían explicar en parte las diferencias encontradas.

**Conclusiones.** Los niveles de metilación de la isla CpG1 de la región promotora de *SNCA* son menores en el grupo de casos. Al estratificar por región la diferencia encontrada solamente se mantiene en la población del centro del país.

**Bibliografía.** Pihlström, L., Berge, V., Rengmark, A. (2015). Movement Disorders, 30(4):577-580.

Schmitt, I., Kaut, O., Khazneh, H. (2015). Movement disorders, 30(13):1794-1801.

## CARACTERIZACIÓN DE LA METILACIÓN DE LA REGIÓN PROMOTORA DE MAPT EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

José Salas Pacheco<sup>1\*</sup>, Ernesto Miranda Morales<sup>1</sup>, Francisco Castellanos Juárez<sup>1</sup>, Edna Méndez Hernández<sup>1</sup>, Osmel La Llave León<sup>1</sup>, Gerardo Quiñones Canales<sup>2</sup>, Irasema Antuna Salcido<sup>1</sup>, Oscar Arias Carrión<sup>3</sup> y Ada Sandoval Carrillo<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Científica-UJED, <sup>2</sup>Hospital Santiago Ramón y Cajal del ISSSTE-Durango,

<sup>3</sup>Hospital General Manuel Gea González-Ciudad de México.

\*jsalas\_pacheco@hotmail.com

Palabras clave: metilación, MAPT, enfermedad de Parkinson

**Introducción.** La enfermedad de Parkinson (EP), se caracteriza clínicamente por bradicinesia, rigidez, temblor en reposo e inestabilidad postural. Se han identificado mutaciones y polimorfismos en genes relacionados con la EP, los cuales se han identificado como genes de susceptibilidad. Adicionalmente a lo genético, se han reportado asociaciones entre las modificaciones epigenéticas, particularmente la metilación del ADN y la EP. Uno de los genes que se han asociado con la EP es *MAPT*, el cual codifica para la proteína TAU. A nivel de metilación se han observado resultados contrastantes. Mientras que Masliah y cols. reportaron hipermetilación en ADN de muestras de cerebro y sangre, Coupland y cols. encontraron hipometilación en ADN de muestras de cerebro y no encontraron diferencias en sangre. Además, Coupland y cols. reportaron que los individuos con EP portadores del haplotipo H1 de *MAPT* presentaban una hipermetilación en su región promotora. Por tal motivo, el objetivo de nuestro trabajo fue caracterizar a nivel de metilación la región promotora de *MAPT* en pacientes con enfermedad de Parkinson y establecer si hay diferencias con un grupo control.

**Métodos.** Se llevó a cabo un estudio de 108 casos (individuos con diagnóstico de EP) y 108 controles (individuos sin enfermedad neurológica aparente) pareados por edad y sexo. El análisis de metilación se realizó por pirosecuenciación en 11 CpGs localizadas en la región promotora de *MAPT*. La genotipificación del haplotipo H1/H2 se realizó evaluando una delección/inserción de 238 pb por PCR de punto final.

**Resultados.** Al comparar nuestros grupos de estudio encontramos diferencias estadísticamente significativas en las variables IMC ( $p=0.009$ ), ácido úrico ( $p=0.010$ ), escala de Hamilton ( $p=0.034$ ), leucocitos ( $p=0.009$ ), MCH ( $p=0.002$ ) y MCHC ( $p<0.001$ ). La edad de inicio de la enfermedad de nuestros casos fue de 63.57 años ( $\pm 9.07$ ) con un periodo de evolución de 5.98 años ( $\pm 4.34$ ). El análisis de metilación de las 11 CpGs de la región promotora mostró que para cada una de estas los niveles de metilación son menores en el grupo de casos con relación a los controles, con diferencia estadísticamente significativa en las CpGs 1, 4, 10 y 11 ( $p=0.048$ ,  $p=0.018$ ,  $p=0.017$  y  $p=0.005$ , respectivamente).

Al analizar las 11 CpGs en conjunto, la metilación en el grupo de casos fue menor en comparación a los controles y, además, esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.011$ ). Posteriormente, evaluamos el efecto de la presencia del haplotipo H1/H2 de *MAPT* sobre la metilación. Los resultados de la Fig. 1 muestran que los portadores del haplotipo H2 presentan una hipometilación.

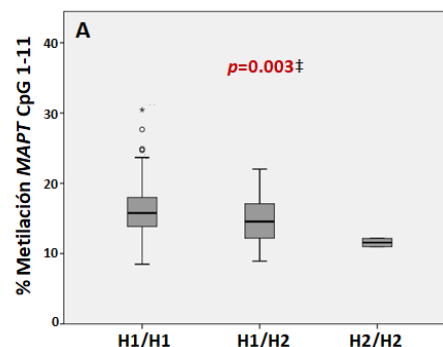


Fig. 1. Niveles de metilación de *MAPT* de los diplotipos H1/H1, H1/H2 y H2/H2.

**Discusión.** Nuestros resultados evidenciaron una hipometilación en la región promotora de *MAPT* en individuos con EP lo cual sugeriría un incremento en sus niveles de expresión. Nuestros resultados son congruentes con reportes que han implicado a la proteína TAU con la patogénesis del cuerpo de Lewy al coagregarse con la proteína  $\alpha$ -sinucleína. Se ha propuesto que ambas proteínas podrían afectar la fisión mitocondrial y por consecuencia, su función. En relación al haplotipo H1/H2, nuestros resultados son consistentes con reportes previos. Aunque no está claro por qué el haplotipo H2 presenta una hipometilación, la hipótesis es que los haplotipos con un menor número de CpGs, presentan una menor metilación global.

**Conclusiones.** Existe una hipometilación en la región promotora de *MAPT* en el grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson y además, el haplotipo H2 se asocia con hipometilación.

### Bibliografía.

Coupland, K.G., Mellick, G.D., Silburn, P.A., Mather, K., Armstrong, N.J., y cols. 2014. *Movement Disorders*, 29(13).  
Masliah, E., Dumaop, W., Galasko, D. and Desplats, P., 2013. *Epigenetics*, 8(10).

## DEFICIENCIA DE CITOCROMO C OXIDASA POR MUTACIÓN EN *MTCO3* REPORTE EN DOS HERMANOS.

Rosa Angélica Rosales de Ávila<sup>1</sup>, Yuritzi Santillán Hernández<sup>1</sup> Liliana García Ortiz<sup>2</sup>,

1. Servicio de Genética Médica, 2. División de Medicina Genómica,  
"Centro Médico Nacional 20 de Noviembre"

angelicarosales.a@hotmail.com garortiz@yahoo.com

*Palabras clave: Citocromo C, Enfermedad Mitocondrial, Deficiencia de Complejo IV*

**Introducción.** La citocromo C oxidasa (COX), también conocida como complejo IV, es la única oxidasa terminal de la cadena respiratoria mitocondrial en mamíferos, su función consiste en aceptar protones de la cadena respiratoria (H<sup>+</sup>) oxidándolos, añadiendo oxígeno molecular O<sub>2</sub> para formar H<sub>2</sub>O (1). Está formada por 13 subunidades que catalizan la transferencia de electrones desde el ferrocitocromo c a oxígeno molecular (1). Diez subunidades son productos de genes nucleares y tres subunidades están codificadas en el DNA mitocondrial (DNAm<sub>t</sub>). Estas subunidades centrales contienen todos los grupos protésicos hemo y metálicos necesarios para la catálisis. Las mutaciones en cada una de estas tres subunidades COX se han asociado con una amplia variedad de fenotipos. Específicamente mutaciones en el gen *MTCO3*, producen fenotipos que van desde astenozoospermia, neuropatía óptica hereditaria de Leber, miopatía, mioglobulinuria persistente, encefalopatía progresiva, MELAS, etc., presentando incluso una gran variabilidad fenotípica intrafamiliar que se asocia al nivel de heteroplasmia en los diferentes tejidos (2).

Por lo anterior, el objetivo del estudio es describir el fenotipo y las alteraciones moleculares en dos hermanos afectados con deficiencia de citocromo c oxidasa, subunidad 3 (*MTCO3*).

**Material.** Estudio de un caso familiar (2 hermanos).

**Métodos.** Historia clínica genética, exploración física, estudios de laboratorio y gabinete. Se utilizó DNA de leucocitos para realizar secuenciación de nueva generación (NGS) a través de secuenciación de exoma dirigido para citopatía mitocondrial, con una cobertura de 35X. Se realizó la integración bioinformática y predicción *in silico* (genoma de referencia GRC38, en base de datos de ClinVar).

**Resultados.** Caso 1: Paciente masculino de 12 años, producto de la G2, embarazo de 39 semanas, obtenido por cesárea secundario a falta de progresión de trabajo de parto. Peso: 2.6kg, talla: 45cm. Presenta al nacimiento retraso global del neurodesarrollo. A los 3 años se le diagnosticó catarata bilateral. EF: peso, talla y perímetro cefálico en percentilas 10-25 para su edad y sexo, sin facies característica. Pabellón auricular derecho con hoyuelo en hélix, oftalmoplejía bilateral, fuerza muscular general 3/5. Tamiz ampliado negativo. Laboratorios: Lactato 2.7 mmol/L, piruvato cinasa 10.3 u/dL, ácido láctico 2,076

mmol/L, ácido pirúvico 171 mg/dL. Diagnóstico molecular variante m.9487\_9501delTCGCAGGATTTTCT. Resonancia Magnética Nuclear con datos de desmielinización importantes en las regiones subcorticales, potenciales visuales, auditivos y velocidad de conducción nerviosa de extremidades superiores, dentro de límites normales.

Caso 2: Paciente masculino de 4 años, producto de la G3, embarazo de 36 semanas, obtenido por cesárea secundario a falta de progresión del trabajo de parto. Peso: 2.76 kg, talla: 47cm. Presentó retraso global del neurodesarrollo. EF: Peso y talla en percentil 50 para su edad, perímetro cefálico en percentilas 10-25, hiperquinético, pabellones de implantación limítrofe, prominentes, concha profunda; estrabismo convergente bilateral, predominante en ojo derecho. Fuerza muscular general 3/5. Laboratorios: Tamiz ampliado normal, biopsia muscular con cambios estructurales mínimos e inespecíficos. Estudio Molecular: variante m.9487\_9501delTCGCAGGATTTTCT. Estudios de Gabinete: Electrooculograma, disminución en la actividad electrofisiológica bilateral, con predominio en ojo izquierdo. Resonancia magnética nuclear de cráneo normal.

**Discusión.** Las mutaciones en la cadena respiratoria se distinguen por tener una amplia gama de manifestaciones clínicas. La delección de 15 pares de bases presentada en los pacientes, se encontró reportada previamente en la literatura, en una mujer caucásica de 15 años con antecedente de parestesias y mioglobulinuria, sin datos de afección neurológica (3). Hasta ahora no se han descrito más casos.

**Conclusiones.** La variabilidad fenotípica en los pacientes reportados puede explicarse por el porcentaje de heteroplasmia mitocondrial, por la distribución de la mutación en los diferentes órganos, por el requerimiento energético de cada tejido, (cerebro, musculo, corazón, etc.) y por el efecto umbral (4). Lo cual debe tomarse en cuenta en el asesoramiento genético a la familia.

### Bibliografía.

- Ogunbona OB, Claypool SM, 2019. *Front Cell Dev Biol* 7:1-22.
- Rak M, Bénit P, Chrétien D, Bouchereau J, Schiff M, et al.-2016. *Clin Sci* 130:393-407.
- OMIM George E. Tiller, Victor A. McKusick [Internet]. 09/09/2005 [Consultado el 2019/08/15], Disponible en: <https://www.omim.org/entry/516050#0003>.
- Montoya Villarroya J, Emperador Ortiz S, López Gallardo E, Ruiz Pesini E. En: Sanjurjo P, Baldellow A. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4a ed, Madrid: Ergon; 2014. p.733-790.

## DETECCIÓN DE VARIANTES EN LOS GENES *G6PD* y *PKLR* MEDIANTE PCR-ARMS Y SECUENCIACIÓN EN PACIENTES MEXICANOS CON SOSPECHA DE DEFICIENCIA ENZIMÁTICA

Francisco Javier Perea Díaz<sup>a</sup>, Lourdes del Carmen Rizo de la Torre<sup>b</sup>, Bertha Ibarra Cortés<sup>c</sup>.

<sup>a</sup>División de Genética. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social.

<sup>b</sup>División de Medicina Molecular. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del

Seguro Social. <sup>c</sup>Instituto de Genética Humana, Departamento de Biología Molecular y Genómica. Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

*Palabras clave: variantes en G6PD, anemia hemolítica, pacientes mexicanos.*

### Introducción.

La deficiencia de la enzima glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (*G6PD*) es la eritroenzimopatía congénita más frecuente en el mundo, y está ligada al cromosoma X (1). La deficiencia de la enzima Piruvato Quinasa (*PK*) es considerada la segunda eritroenzimopatía más frecuente en humanos, es heredada como un rasgo autosómico recesivo con una prevalencia de 1:20,000 en población europea (2), y escasamente detectada en México.

La distribución de la deficiencia de *G6PD* en diferentes poblaciones del mundo ha sido investigada exhaustivamente y se ha estimado una frecuencia relativa de alrededor de 1,5%, esto ha contribuido al conocimiento de la enfermedad, y ha sido relevante en estudios de genética de poblaciones para definir el espectro mutacional (1). En la población mexicana la frecuencia estimada es de 1.0% y el espectro de variantes está conformado por cuatro variantes con frecuencias polimórficas y 14 variantes de baja frecuencia (3). La variante Africana A- es la más frecuente con un 88% (3, 4). El abordaje molecular para detección de variantes de *G6PD* se realiza por PCR y enzimas de restricción (4). El presente trabajo muestra un método alternativo por PCR-ARMS diseñado en nuestro laboratorio y los resultados obtenidos en un periodo de 9 años.

**Material.** Se estudiaron 37 individuos (3 femeninos y 34 masculinos), con sospecha de deficiencia de *G6PD* y una mujer con sospecha de anemia hemolítica no esferocítica (AHNE), que acudieron al laboratorio de Genética 2 del CIBO-IMSS en el periodo de enero 2011 a julio 2019 por sospecha de anemia hemolítica hereditaria o por deficiencia de *G6PD*.

**Métodos.** Se realizó biometría hemática, cuantificación de Hb fetal y Hb A<sub>2</sub>, Electroforesis de hemoglobina, fragilidad osmótica y prueba cualitativa de la mancha fluorescente. Las pruebas de biología molecular incluyeron PCR-ARMS para la identificación de variantes frecuentes en población mexicana; y secuenciación Sanger para detección de variantes poco frecuentes.

**Resultados.** Se observaron 9 genotipos distintos, los 4 más frecuentes son: *G6PD* A- (c.202A-c.376G) 56.76%; *G6PD* Bética (c.376G-c.968C) 16.21%; *G6PD* Tsukoi (c.561\_563 TCCdel) 8.10%; y *G6PD* A+ (c.376G) 5.40%. Los 5

restantes son singletones; *G6PD* Santa María (c.376G-c.542T), *G6PD* Viangchan (c.871A), *G6PD* Unión (c.1360G), y destacan las variantes *G6PD* Santiago de Cuba (c.1339A) y *G6PD* Kamiube (c.1387A) observadas por primera vez en pacientes Mexicanos.

En la paciente con sospecha de AHNE se detectó en el gen *PKLR* un genotipo heterocigoto compuesto por las variantes c.1116+2 T>G en el intrón 8 y c.1456 T>C (p.R486W) en el exón 11 llamada PK Milano. Estas dos variantes son observadas por primera vez en México.

### Discusión.

Con el rastreo con PCR-ARMS de las cuatro variantes más frecuentes se logra detectar el 80% de los casos estudiados. Conforme a la clasificación de la OMS, las variantes *G6PD* Tsukui y *G6PD* Santiago de Cuba son tipo 1 o severas; las variantes *G6PD* A-, *G6PD* Bética, *G6PD* Santa María, *G6PD* Viangchan y *G6PD* Unión son tipo 2 o moderadas, y las variantes *G6PD* A+ y *G6PD* Kamiube son tipo 3 o asintomáticas. La variante de *PKLR* c.1116+2 T>G se ha observado en portugueses y la variante PK Milano en Italianos.

### Conclusiones.

El PCR-ARMS nos ofrece una alternativa más sencilla, rápida y económica para implementar en laboratorios de escasos recursos. Estos resultados incrementan el espectro de variantes de *G6PD* observadas en México a 21 variantes distintas.

### Bibliografía.

1. Beutler E., et al. 2016. Hematologically Important Mutations: Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase. [http://www.g6pd.org/it/G6PDDeficiencia/ResearchPapers/Beutler\\_03it.aspx](http://www.g6pd.org/it/G6PDDeficiencia/ResearchPapers/Beutler_03it.aspx).
2. Canu G, et al. 2016. Red Blood Cell PK deficiency: An update of PKLR gene mutation database. *Blood Cell Mol Dis* 57:100-109.
3. Vaca G, et al. 2003. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) mutations in Mexico: four new G-6-PD variants. *Blood Cell Mol Dis* 31:112-120.
4. Vaca G et al. 2002. Molecular heterogeneity of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Mexico: overall results of a 7-year project. *Blood Cells Mol Dis*. 28(3):436-44.
5. García-Magallanes N et al. (2014). Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in northern Mexico and description of a novel mutation. *J Genet.* 93(2):325-30.

## CASO FAMILIAR CON EXPRESIVIDAD VARIABLE DE DEFICIENCIA DE ACIL-COA DESHIDROGENASA DE CADENA MUY LARGA IDENTIFICADA POR NGS

Carolina Ornelas Fuentes<sup>1</sup>, Alejandra Pilar Reyes de la Rosa<sup>1</sup>, Patricia Baeza Capetillo<sup>1</sup>, Rodrigo Moreno Salgado<sup>1</sup>, Guadalupe Fernanda Godínez Zamora<sup>2</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Verónica Fabiola Moran Barroso<sup>3</sup>, Jesús Aguirre Hernández<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Genética–Hospital Infantil de México Federico Gómez. <sup>2</sup>Laboratorio de Genómica, Genética y Bioinformática–Hospital Infantil de México Federico Gómez, <sup>3</sup>Departamento de Genética–Hospital General de México. Ciudad de México.

[carolina.ornelas.fuentes@gmail.com](mailto:carolina.ornelas.fuentes@gmail.com); [jaguirre@himfg.edu.mx](mailto:jaguirre@himfg.edu.mx)

*Palabras clave:* ACADVL, deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga, cardiomiopatía dilatada.

**Introducción.** La deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga (ACADVL) es el segundo desorden más común de oxidación de ácidos grasos en Europa y EE. UU., con una incidencia entre 1:30,000–1:100,000 recién nacidos vivos<sup>1</sup>. Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, se debe a mutaciones en el gen ACADVL localizado en 17p13.1.1<sup>1,2</sup>. Los síntomas se atribuyen a una deficiencia energética severa debido a la deficiente oxidación de ácidos grasos y acumulación de acilcarnitinas tóxicas de cadena larga<sup>2</sup>. Se clasifica en tres fenotipos clínicos: tipo cardíaco, hipoglucemiante y miopático<sup>3</sup>.

Se reporta un caso familiar de dos hermanos con diagnóstico de deficiencia de ACADVL, con presentación clínica diferente, a los que se les realizó estudio molecular encontrando una variante homocigota en el gen ACADVL.

**Reporte caso 1.** Masculino finado a los 4 meses, producto de GI, de padres jóvenes aparentemente no consanguíneos, adecuado control prenatal sin complicación al nacimiento, inicia con hepatoesplenomegalia a los dos meses de vida, elevación de transaminasas y CPK secundario a insuficiencia hepática y miocardiopatía dilatada.

**Reporte caso 2.** Femenino de 7 meses de edad, producto de GII, con adecuado control prenatal sin complicación al nacimiento, actualmente asintomática, último ecocardiograma con engrosamiento de ventrículo izquierdo aparentemente sin repercusión hemodinámica, elevación de transaminasas y CPK a pesar de tratamiento dietético con triglicéridos de cadena media desde nacimiento.

**Material y Métodos.** Se realizó historia clínica completa y exploración física, se obtuvo DNA genómico a partir de sangre total. La secuenciación de exoma completo fue realizada en los probandos (Nextera Rapid Capture Kit, y Exome NextSeq500 System, Illumina), luego del alineamiento de las lecturas (hg19) y el filtrado de las variantes, se analizó la consecuencia, segregación y frecuencia en bases de datos públicas de los resultados obtenidos.

**Resultados.** Se encontró una variante homocigota en ACADVL ( c.1444C>T) genera un cambio p.R482W en la

proteína, se realizó estudio familiar de segregación, con el hallazgo de la misma variante en estado heterocigoto en los padres no afectados; esta variante ya ha sido reportada como patogénica en pacientes con deficiencia de Acil-CoA deshidrogenasa de cadena muy larga.

**Discusión.** Se trata de una familia con 2 miembros afectados por deficiencia de ACADVL con una variante patogénica de cambio de sentido; la presentación clínica reportada en los probando es distinta a la edad de inicio de los síntomas a pesar de presentar la misma variante; este tipo de variantes producen un flujo bajo de oxidación de ácidos grasos de cadena muy larga y se asocia con enfermedad cardíaca, principalmente miocardiopatía<sup>2,4</sup>. Los reportes con mutaciones de cambio de sentido pueden tener suficiente actividad residual de ACADVL sin embargo, durante infecciones o ayuno, la actividad enzimática residual puede no ser suficiente para mantener la creciente demanda de oxidación de ácidos grasos, el inicio tardío de la enfermedad podría ser el resultado de evitar el estrés metabólico en un grado suficiente<sup>3</sup>. Otro punto importante a considerar es las diferencias en el metabolismo celular que se observa entre los géneros: la regulación alternativa de la glucólisis y la regulación alternativa de la oxidación  $\beta$  peroxisomal, que podrían conducir a diferencias en la actividad enzimática residual obtenida de mutaciones idénticas, como es el caso de los pacientes reportados, así mismo se reportan otros factores genéticos que podrían modificar el fenotipo de la deficiencia de ACADVL como son las mutaciones en LCAD<sup>5</sup>.

**Conclusión.** Este trabajo muestra la expresividad variable en la misma familia portadores de una variante homocigota en ACADVL, sugiere que el genotipo solo tiene una capacidad limitada para determinar la presentación clínica y el riesgo de complicaciones ya que múltiples factores juegan un papel importante en el desarrollo de la misma.

### Bibliografía.

1. Julia Hesse et al. J Inherit Metab Dis (2018), 41:1169–1178
2. Valentina Rovelli, et al. Mol. Genetics and Metabolism (2019),127: 64–73.
3. Kenji Watanabe et al. Molecular Genetics and Metabolism Reports (2018),15:121–123.
4. S.J. CARLUS, et al. Eur Rev Med Pharmacol Sci (2019), 23: 1710-1721.
5. Brage Storstein Andresen et al. Am. J. Hum. Genet. 64:479–494, 1999.



## DIAGNÓSTICO DE DEFICIENCIA DE 5-ALFA-REDUCTASA: UNA NUEVA VARIANTE EN EL GEN *SRD5A2*

Lizbeth Carolina Morales Ríos<sup>1</sup>, Graciela Areli López Uriarte<sup>1</sup>, Geovana Calvo Anguiano<sup>1</sup>, José de Jesús Lugo Trampe<sup>1</sup>, Daniel Isaac Villaseñor Torres<sup>1</sup>, Laura E. Martínez de Villarreal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Depto. de Genética, Facultad de Medicina y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", UANL.

[lmorarios@gmail.com](mailto:lmorarios@gmail.com), [areli.lopez@gmail.com](mailto:areli.lopez@gmail.com)

Palabras clave: *SRD5A2*, 5-alfa-reductasa, deficiencia

**Introducción.** El gen *SRD5A2* (2p23.1) codifica para la 5-alfa-reductasa, enzima que cataliza la conversión de testosterona (T) en dihidrotestosterona (DHT), andrógeno crucial para la diferenciación normal de los genitales externos masculinos, su deficiencia se asocia a trastornos de la diferenciación sexual XY (TDS), con hipospadias perineoescrotal y pseudovagina (1,2). Hay descritas más de 100 variantes patogénicas: 84 variantes puntuales, 14 deleciones pequeñas, 10 de *splicing*, 6 inserciones pequeñas, 3 *indels* pequeñas, 4 deleciones grandes y 1 en región regulatoria; los exones 1 y 4 son *hotspots* bien reconocidos (3). A continuación, se presenta el diagnóstico molecular de una paciente con deficiencia de 5-alfa-reductasa.

**Caso clínico.** Femenina de 24 años de edad, originaria de Hidalgo, primera gesta de padres consanguíneos. Hermana de 20 años con fertilidad comprobada, hermano de 18 años aparentemente sano. Crecimiento y desarrollo normal. Antecedentes de: amenorrea primaria, bartolinitis a los 12 años, gonadectomía unilateral a los 16 años, reporte histopatológico compatible con tejido testicular; diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 hace 1 año en endocrinología, resonancia magnética pélvica simple (sin evidencia de útero, vagina ni gónadas, datos sugestivos de tejido prostático y vesículas seminales rudimentarias); estradiol sérico:<5 pg/mL, testosterona total:0.06 ng/mL(valor normal:0.084-0.481ng/mL), DHT:32 ng/dL(valor normal:3-24 ng/dL), densitometría ósea de columna y cadera (columna lumbar con osteopenia). Exploración física: IMC:33, braquicefalia, frente corta, fisuras palpebrales hacia arriba, punta nasal redonda, narinas antevertidas, labios gruesos, pabellones auriculares displásicos. Cuello corto con acantosis nigricans. Tanner 2 mamario, pezón derecho invertido, abdomen globoso a expensas de panículo adiposo. Cicatriz quirúrgica suprapúbica, vello fino en pubis, labios mayores cubren los labios menores, clítoris con meato uretral central, introito vaginal visible. Vello axilar ausente, resto sin alteraciones. Valoración por psiquiatría, se identifica con el género femenino, orientación sexual: bisexual. Cariotipo Bandas GTG en sangre periférica: 46,XY[20].

**Material.** Se extrajo DNA de linfocitos con el kit de puregene (©Qiagen). Se analizó las regiones codificantes del gen *SRD5A2* con secuenciación Sanger (BigDye@terminator) en un analizador genético ABI3130 (Applied Biosystems®). Se utilizó Primer-BLAST (NCBI) para el diseño de los cebadores.

**Métodos.** Se analizó la secuencia de las regiones codificantes del gen mediante secuenciación Sanger. Se diseñaron cebadores para amplificar las regiones flanqueantes ~50 pb en ambos extremos de cada exón del gen. El exón 4 no amplificó, se rediseñaron cebadores que flanquearan ~500, 1000 y 1500 pb ambos extremos del exón 4 (intrones 3 y 4). Las secuencias generadas, se compararon con la secuencia de referencia (NM\_000348.4).

**Resultados.** Se identificó una variante patogénica en estado homocigoto, con deleción de 1605 pb, lo cual elimina por completo el exón 4 del gen.

**Discusión.** La región codificante del gen *SRD5A2* tiene 5 exones que codifican a una proteína de 254 aminoácidos con 4 regiones transmembrana y un dominio de unión a andrógenos en el extremo N-terminal (4). Al no obtener amplificación del exón 4 por la ausencia del mismo, se decidió ampliar la cobertura hacia los intrones para poder detectar el punto de corte, logrando identificar una deleción en estado homocigoto de 1605 pb, la cual corresponde del aminoácido 206 al 226, perteneciente a una de las regiones transmembrana, por lo cual se sugiere que esta variante modifica la conformación de la proteína y disminuye su función. Posteriormente se realizó una búsqueda detallada de la variante (NM\_000348.3:g.[31753627\_31755232del];[31753627\_31755232del]) la cual no está reportada en la literatura, ni en diferentes bases de datos (ClinVar, Varsome, Ensemble, HGMD) por lo que es considerada como una variante inédita.

**Conclusión.** La implementación de una estrategia molecular complementaria para el análisis del gen implicado en este TDS, que ya tenía diagnóstico clínico, bioquímico e histopatológico, es de suma importancia para confirmar el diagnóstico específico, explicar la fisiopatología, proveer el adecuado manejo transdisciplinario de la paciente y otorgar el asesoramiento genético a ella y su familia.

### Bibliografía.

- Okeigwe I, Kuohung W. 5-Alpha reductase deficiency: a 40-year retrospective review. 2014. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 21: 448-487.
- Azzouni F, Godoy A, Li Y, Mohler J. The 5 Alpha-Reductase Isozyme Family: A Review of Basic biology and their Role in Human Diseases. 2012. *Advances in Urology.* 2012
- Avendaño A, Paradisi I, Cammarata-Scalisi F, Callea M. 5- $\alpha$ -Reductase type 2 deficiency: is there a genotype-phenotype correlation? A review. 2018. *Hormones.* 17:197-204.
- Nie M, Zhou Q, Mao J, Lu S, Wu X. Five novel mutations of *SRD5A2* found in eight Chinese patients with 46,XY disorders of sex development. 2011. *Molecular Human Reproduction.* 17:57-62.

## ASOCIACIÓN DEL GEN *SIDT2* CON LA COMPOSICIÓN DE LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDAD EN POBLACIÓN INFANTIL MEXICANA

Priscilla Elizabeth López Montoya ([prisc\\_lopezm@hotmail.com](mailto:prisc_lopezm@hotmail.com)), Hugo Villamil Ramírez, Blanca Estela López Contreras, Óscar Pérez Méndez, Teresa Villarreal-Molina, Samuel Canizales Quinteros\* ([cani@unam.mx](mailto:cani@unam.mx)). Facultad de Química, UNAM; Instituto Nacional de Medicina Genómica; Instituto Nacional de Cardiología.

Palabras clave: *SIDT2*, C-HDL, variante.

**Introducción.** Diversos estudios epidemiológicos han presentado una fuerte asociación entre niveles bajos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y un mayor riesgo cardiovascular<sup>1</sup>. Además, se ha estimado que hasta 70% de la variación de los niveles de C-HDL puede estar relacionada a factores genéticos<sup>2</sup>. Nuestro grupo de investigación realizó un estudio de asociación de genoma completo con los niveles de C-HDL en población mexicana, identificando una variante no sinónima en el gen *SIDT2*, asociada significativamente con niveles elevados de esta lipoproteína ( $p=10^{-8}$ ). *SIDT2* codifica para una proteína lisosomal y se ha implicado en el metabolismo del colesterol<sup>3,4</sup>. Las propiedades anti-aterogénicas que se han descrito para las partículas HDL, han sido relacionadas principalmente con la movilización del colesterol para su aclaramiento<sup>5</sup>. Sin embargo, se ha sugerido que la funcionalidad de las partículas está dada por su composición, más allá de la concentración en circulación<sup>6</sup>.

Por lo que en el presente trabajo se busca identificar cambios en la composición lipídica y proteica de las partículas HDL en niños con normo-peso, con y sin la variante de *SIDT2*.

**Material y Métodos.** Se seleccionaron niños con normo-peso, conformados por 8 portadores homocigotos (A/A) asociado con niveles elevados de C-HDL y por 8 sujetos no portadores (G/G) según una variante sinónima de *SIDT2*, pareados por edad, sexo, pIMC y concentración plasmática de C-HDL. Se aislaron las partículas HDL del plasma de estos sujetos por ultracentrifugación secuencial. Se determinó la proporción de las subfracciones HDL por electroforesis nativa en gradiente y se evaluó la composición lipídica (colesterol total y libre, triacilgliceroles y fosfolípidos totales) y proteica mediante tinciones selectivas y densitometría. Se compararon estadísticamente las proporciones de las subfracciones HDL de ambos grupos de estudio.

**Resultados.** Se analizaron las partículas HDL de 16 niños (10±2 años), de los cuales el 75% son niñas. De manera independiente de la presencia de la variante, se observó una mayor proporción lipídica en la subfracción HDL2b, seguida de las HDL3. Caso contrario, el contenido proteico fue mayor en las subfracciones HDL3 y menor en las HDL2b. Por otra parte, se observó que la proporción de colesterol libre es menor en la subfracción HDL3b ( $p=0.043$ ) así como de proteínas totales de la HDL3a ( $p=0.001$ ), en los sujetos A/A. Respecto a las proporciones de colesterol total y fosfolípidos totales, no se encontraron diferencias significativas para ninguna subfracción.

**Discusión.** Algunos estudios han sugerido que la subfracción HDL3 posee una mayor funcionalidad antioxidante y capacidad de aclaramiento de colesterol, a comparación del resto de las subpoblaciones de lipoproteínas de alta densidad<sup>7</sup>. Se ha propuesto que un menor contenido de colesterol libre en las partículas HDL3 podría indicar una mayor capacidad de esterificación del colesterol<sup>8</sup> o bien, estar modificando la fluidez de la estructura superficial favoreciendo el transporte reverso del colesterol<sup>9</sup>. Así mismo, se ha descrito que la concentración de colesterol libre podría modificar la

conformación espacial de apoA1<sup>10</sup>, que es el principal componente proteico de las HDL. La conformación de apoA1 a su vez, determina que esta apolipoproteína forme o no complejos con otras proteínas menores, variando así el contenido proteico total de la partícula HDL<sup>9</sup>.

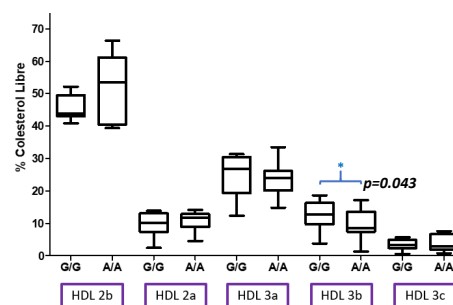


Gráfico 1. Proporción de Colesterol Libre (%) por subfracción de HDL

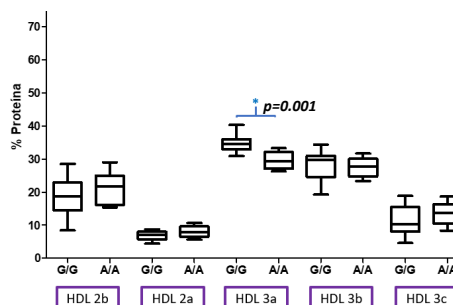


Gráfico 2. Proporción de Proteínas Totales (%) por subfracción de HDL

Si bien la variante no sinónima de *SIDT2* fue asociada con niveles elevados de C-HDL, es notable que su participación igualmente influye en la heterogeneidad de estas partículas. Sin embargo, se requiere identificar el o los mecanismos involucrados en la modulación de los niveles de C-HDL a través de *SIDT2*.

**Conclusiones.** Se identificaron cambios en la composición y proporción de las diferentes subfracciones de HDL de acuerdo al genotipo de una variante de *SIDT2*, los cuales pueden estar relacionados con la funcionalidad de dichas partículas.

**Agradecimientos.** Estímulos a Investigaciones Médicas de la Fundación Miguel Alemán Valdés.

### Bibliografía.

- Aday, A. & Everett, B. (2019). *Current Cardiology Reports*;21(42): 1-9.
- Teslovich, TM, et al. (2010). *Nature*;466(7307): 707-713.
- Méndez-Acevedo, K. et al. (2017). *Nature Scientific Reports*;7(7450):1-12.
- Meng, Y. et al. (2018). *Experimental and therapeutic medicine*;16: 246-252.
- Mahdy, K. et al. (2012). *British Journal of Pharmacology*;167: 1177-1194.
- Hutchins, P. & Heinecke, J. (2015). *Current Opinion of Lipidology*;26(5):388-393.
- Woudberg, N. et al. (2018). *Frontiers in Pharmacology*;8(989): 1-16.
- Kontush, A. et al. (2007). *Arterioscler Thromb Vasc Biol*;27: 1843-1849.
- Kontush, A. et al. (2015). *High Density Lipoproteins- Handbook of experimental Pharmacology*:3-51.
- Yetukuri, L. et al. (2010). *Journal of Lipid Research*;51: 2341-2351.

## VARIANTES ESTRUCTURALES DE HEMOGLOBINA IDENTIFICADAS EN POBLACIÓN MEXICANA

Lourdes del Carmen Rizo de la Torre<sup>a</sup>, Bertha Ibarra Cortés<sup>b</sup>, Francisco Javier Sánchez Anzaldo<sup>c</sup>, Francisco Javier Perea Díaz<sup>d</sup>.

<sup>a</sup>División de Medicina Molecular, <sup>d</sup>División de Genética. Centro de Investigación Biomédica de Occidente.

Instituto Mexicano del Seguro Social. <sup>b</sup>Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera". Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara. Sierra Mojada No. 950. Guadalajara Jalisco,

<sup>c</sup>Laboratorios Ruiz, Blvd. Díaz Ordaz 808, Puebla de Zaragoza Puebla.

*Palabras clave: variantes en HBA2, variantes en HBB, hemoglobinopatías, pacientes mexicanos.*

**Introducción.** Existen más de 1000 variantes estructurales de hemoglobina (Hb) (1); la mayoría son variantes de sentido equivocado que desestabilizan la Hb, afectan la afinidad por el oxígeno, o tienen algún efecto mínimo sobre la función de la proteína. La variante estructural más frecuentemente observada en población mexicana es la HbS (c.20A>T; E6V; p.Glu7Val) (2), además, se han observado cuatro variantes estructurales en el gen *HBA2* (I Filadelfia, México, Chiapas y Tarrant) y diez en *HBB* (C, G San José, J Baltimore, E, Colima, Colonia, Fannin Lubbock, Riyadh, D Los Ángeles y Lepore Washington Boston) (3). El objetivo de este trabajo es presentar las variantes estructurales de hemoglobina identificados en un periodo de nueve años en nuestro laboratorio.

**Material.** Se estudiaron muestras de ADN de 61 individuos referidos al servicio de Genética del CIBO-IMSS para identificación y caracterización de variantes de hemoglobina en el periodo 2010 a 2018.

**Métodos.** a) identificación de variantes estructurales mediante electroforesis alcalina en acetato de celulosa o gel de agarosa; b) caracterización molecular de variantes en los genes *HBB* y *HBA2* por secuenciación Sanger.

**Resultados.** Se identificaron un total de 17 variantes estructurales de hemoglobina, diez en el gen *HBB* y siete en el gen *HBA2* (Tabla 1).

**Tabla 1. Variantes estructurales identificadas.**

Variante	Proteína	HGVS	n (alelos)
<b>HBB</b>			
C		c.19G>A	2
S	E6V	c.20A>T	52
J Baltimore	G16D	c.50G>A	1
G Coughatta	E22A	c.69A>C	1
M Saskatoon	H63Y	c.190C>T	1
Colonia	V98M	c.295G>A	2
Fannin Lubbock	G119D	c.359G>A	1
Riyadh	K120N	c.363A>C	1
D Los Angeles	E121Q	c.364G>C	2
Lepore WB		g.63632_71 046del	1
<b>HBA2</b>			
M Boston	H58Y	c.175C>T	1
J Habana	A71V	c.215C>A	1
M Iwate	H87Y	c.262C>T	1
Mosella	A111T	c.334G>A	1
Chiapas	P114L	c.344C>G	1
Plasencia	L125R	c.377T>G	1
Tarrant	D126N	c.379G>A	2

\*WB: Hb Lepore Washington Boston

La variante más frecuentemente observada fue la HbS, presente en 44 pacientes con síndromes drepanocíticos y se observaron los siguientes genotipos: heterocigoto (S/A), homocigoto (S/S), heterocigoto compuesto con talasemia beta (S/Tal), con HbC y con HbD (S/C y S/D respectivamente) (Tabla 2).

**Tabla 2. Genotipos de pacientes con síndromes drepanocíticos**

HGVS HBB	Genotipo	n = 44
c.[20A>T];[=]	S/A	26
c.[20A>T];[20A>T]	S/S	8
c.[20A>T];[*]	S/Tal	7
c.[20A>T];[19G>A]	S/C	2
c.[20A>T];[364G>C]	S/D	1

\*c.118C>T (2), c.-82C>T (1), c.92+5G>A (1), c.93-21G>A (1), c.315+2C>T (1) y g.60375\_153285del92911 (1).

**Discusión.** Las variantes estructurales más frecuentes en el mundo son Hb S, C, E y D (c.20A>T, c.19G>A, c.79G>A), siendo la primera la más frecuente en México (2,3,4). Además de la Hb S, C y D, las variantes estructurales consideradas patogénicas observadas en el presente estudio son: M Saskatoon, M Iwate, M Boston y Tarrant las cuales tienen alta afinidad por el oxígeno, Colonia que se asocia a anemia hemolítica, Plasencia y Lepore Washington Boston que confieren fenotipo de talasemia (microcitosis e hipocromía). Las variantes J Baltimore, G Coughatta, Fannin Lubbock, Riyadh, J Habana, Mosella y Chiapas son consideradas variantes sin significado clínico.

**Conclusiones.** Se identificaron seis variantes no observadas previamente en población mexicana (G Coughatta, M Saskatoon, M Boston, M Iwate, Mosella y Plasencia). Las variantes estructurales de hemoglobina están subdiagnosticadas en nuestra población. El uso de metodologías de escrutinio con mayor sensibilidad como HPLC permite la identificación oportuna de este tipo de variantes.

**Agradecimientos.** Víctor Manuel Rentería López, Laura Lucía Espinoza Mata y Ana Gabriela Flores Vargas.

### Referencias.

1. Globin Gene Server <http://globin.cse.psu.edu/>
2. Guzmán LF, y cols. 2010. Hemoglobin. 34(6):509-515.
3. Zayas-Pérez P, Ruiz-Reyes G. 2010. Rev Hematol Mex. 11(2):75-77.
4. Forget BG, Bunn HF. 2013. Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 3(2):a011684.

## IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DEL GENOTIPO DE TALAEMIA BETA EN PACIENTES MEXICANOS QUE PRESENTAN DATOS CLÍNICOS Y HEMATOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD

Laura Lucía Espinoza Mata<sup>a,c</sup>, Francisco Javier Perea Díaz<sup>a</sup>, Lourdes del Carmen Rizo de la Torre<sup>b</sup>, Bertha Ibarra Cortés<sup>c</sup>.

<sup>a</sup>División de Genética. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. <sup>b</sup>División de Medicina Molecular. Centro de Investigación Biomédica de Occidente. Instituto Mexicano del Seguro Social. <sup>c</sup>Instituto de Genética Humana "Dr. Enrique Corona Rivera". Centro Universitario de Ciencias de la Salud. Universidad de Guadalajara.

Sierra Mojada No. 950. Guadalajara Jalisco, México.

*Palabras clave:* talasemia beta, anemia hemolítica, pacientes mexicanos.

**Introducción.** La talasemia beta (tal-β) es una enfermedad autosómica recesiva que se caracteriza por anemia microcítica e hipocrómica debida a la disminución (β<sup>+</sup>) o ausencia (β<sup>0</sup>) de la síntesis de cadenas globínicas beta debido a mutaciones en el gen globínico beta (*HBB* 11p15.5), ocasionando un desequilibrio de la relación de cadenas α/β y tiene como consecuencia un aumento en la cantidad de globinas alfa libres. Se han descrito aproximadamente 300 alelos que causan tal-β, y en población mexicana 21 alelos diferentes.

El objetivo de este trabajo es identificar mutaciones en el gen *HBB* en pacientes mexicanos con sospecha de talasemia beta en el periodo de enero de 2016 a junio de 2019.

**Material.** Se analizaron 110 muestras de ADN de individuos que acudieron al laboratorio de Genética 2 en el Centro de Investigación Biomédica de Occidente con sospecha de talasemia beta. Se incluyeron pacientes con anemia (<12 g/dL), microcitosis (<80 fL), hipocromía (<27 pg), y aumento de HbA<sub>2</sub> (>3.5%).

**Métodos.** El análisis molecular para la detección de mutaciones se llevó a cabo a manera de tamiz en 4 etapas: 1) ARMS-PCR, para identificar las cinco mutaciones más frecuentes puntuales en la población mexicana: c.118C>T (Cd39C>T), c.92+1G>A (IVS1:1G>A), c.93-21G>A (IVS1:110G>A), c.-78A>C (-28A>C) y c.92+5G>A (IVS1:5G>A); 2) Gap-PCR, para determinar la presencia de la delección g.60375\_153285del92911 (δβ-talasemia tipo español); 3) Secuenciación de Sanger, para la búsqueda de mutaciones menos frecuentes o nuevas.

**Resultados.** En el 94.5% de los casos se identificaron mutaciones en el gen *HBB*: 97 individuos son portadores de un alelo talasémico (β<sup>Tal</sup>/β<sup>A</sup>); dos presentan dos alelos (β<sup>Tal</sup>/β<sup>Tal</sup>); tres son heterocigotos compuestos con HbS (β<sup>Tal</sup>/β<sup>S</sup>); 104 alelos talasémicos en total. Se identificó una mutación no descrita previamente en la literatura: C1: c.1A>C (Cd inicio A<C), y dos mutaciones no descritas en México, C2: c.216\_217insA (Cd 71/72 +A) y C3: c.-82C>T (-32 C>T). Los datos hematológicos de estos tres últimos casos se describen a continuación en la Tabla 1.

**Tabla 1. Hallazgos hematológicos de los tres casos con mutaciones nuevas.**

	Hb (g/dL)	VCM (fL)	HCM (pg)	HbF (%)	HbA <sub>2</sub> (%)	Geno - tipo
C1	12.6	81.7	30	0.59	3.38	β <sup>0</sup> /β <sup>A</sup>
C2	11.4	64.9	20.1	0.57	4.1	β <sup>0</sup> /β <sup>A</sup>
C3	13.7	69.2	22.4	ND	3.28	β <sup>+</sup> /β <sup>S</sup>

C1=Caso 1 (paciente con la mutación c.1A>C); C2=Caso 2 (paciente con la mutación c.216\_217insA); C3=Caso 3 (paciente con la mutación c.-82C>T); CE=conteo eritrocitario; Hb=hemoglobina; VCM=volumen corpuscular medio; HCM=hemoglobina corpuscular media; HbF=hemoglobina fetal; HbA<sub>2</sub>=hemoglobina A<sub>2</sub>.

En este estudio se identificaron 17 mutaciones de tal-β, siendo los más frecuentes Cd 39 C>T, IVS1:1 G>A e IVS1:110 G>A.

**Discusión.** En el codón de inicio del gen *HBB* se han descrito 7 diferentes mutaciones, con este estudio se reporta por primera vez un cambio de A>C (C1), esta transversión no permite que se inicie la traducción del ARNm, dando como resultado un alelo β<sup>0</sup>.

En población mexicana, no se había observado ninguna inserción en el gen *HBB*, siendo la ahora descrita c.216\_217insA (C2), la primera identificada. Esta mutación se ubica en el exón 2, en una región que podría ser considerada como *hot spot*, ya que se han observado múltiples mutaciones en población mundial.

Respecto a la mutación observada en el tercer caso C3, es una mutación en la región promotora cercana a la caja ATAA, la cual disminuye la transcripción, se ha reportado también en asociación con la HbS en un individuo de origen hispanico.

**Conclusiones.** El espectro molecular de tal-β en mexicanos comprende ahora 24 mutaciones diferentes, lo que pone de manifiesto la alta heterogeneidad genética de esta patología en el país. En siete casos no se identificó mutación en el gen *HBB*, se deberá descartar la presencia de delecciones grandes mediante otras metodologías como MLPA.

**Agradecimientos.** Proyecto FOSSIS 272773. Programa Ayudantes de Investigador Nacional Nivel III.

**Bibliografía.** 1. Farashi S, Hartevelde CL. 2018. Blood Cells, Mol Dis. 70:43–53.

2. Rentería-López VM, et al. 2017. Hemoglobin. 41(3):180–184.

3. Rizo-de-la-Torre LC, et al. 2017. Int J Lab Hematol. 39(5):539-545.

## IDENTIFICACIÓN DEL GEN *PAX6* COMO AGENTE CAUSAL DE NISTAGMUS CONGÉNITO AUTOSÓMICO DOMINANTE

Ramiro Vera Gamas (1), Daniela Zavaleta Carrillo (1), Adriana Carolina Ramírez Riveros (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: Nistagmus congénito idiopático, Nistagmus congénito oculomotor, PAX6*

**Introducción:** El nistagmo congénito es el trastorno del movimiento ocular más común, que cursa con oscilaciones bilaterales e involuntarias del ojo, alteración visual y posturas erróneas de la cabeza. La sintomatología en la mayoría de los casos, aparece al nacimiento o en los primeros meses de vida. Esta alteración se ha relacionado con alteraciones en diferentes genes, siendo el patrón de herencia variable y dependiendo el gen alterado, puede haber penetrancia incompletas y clasificar a la entidad como sindrómica y no sindrómica. Dentro de la última o de un nistagmus congénito idiopático, los genes que se han relacionado dentro de esta entidad, se encuentran: *NYS7* (1q31.2.q32.1), *NYS2* (6p12), *NYS3* (7p11.2), *NYS4* (13q31-q33) como autosómico dominante; y *GPR143* (Xp22.2), *NYS5* (Xp11.4), *FMRD7* (Xq26.2) como ligado al X y *NYSAR* con herencia autosómica recesiva; de los cuales, la herencia ligada al X es la más común. El gen *PAX6* se ha asociado a diferentes enfermedades oculares como colobomas del nervio óptico u ocular, Aniridia, disgenesia segmentaria anterior, catarata con distrofia corneal, hipoplasia foveal, queratitis e hipoplasia del nervio óptico como las más comunes y documentadas.

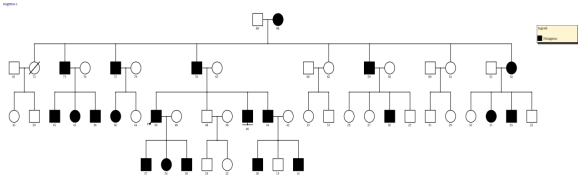


Fig. 1. Genealogía de Nistagmus congénito

**Objetivo.** Analizar e identificar el gen causante de un Nistagmus congénito no sindrómico con patrón de herencia autosómico dominante en una familia mexicana de cuatro generaciones mediante secuenciación tipo exoma.

**Material.** Se estudió una familia mexicana de cuatro generaciones que incluyen hombres y mujeres con nistagmus congénito idiopático.

**Métodos.** 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 el análisis del exoma de los pacientes se encuentra la siguiente mutación en ADN codificante, una transición c.382C>T y en la proteína p.Arg128Cys. Dicha mutación fue comprobada mediante secuenciación tipo Sanger en los familiares afectados y en los no afectados, únicamente encontrándose en el primer grupo.

**Discusión:** El nistagmus congénito, es una entidad compleja con heterogeneidad genética y que es importante estudiar para localizar su etiología y así, determinar si puede estar acompañado de otras alteraciones oculares. En los resultados obtenidos se encuentra una que involucra a un gen (*PAX6*), que no había sido considerado para esta patología ocular, con una patrón autosómico dominante claro y que además, la única manifestación ocular que presenta cada uno de los pacientes, fue un nistagmus congénito ocular.

**Conclusiones.** Para el diagnóstico del nistagmus congénito idiopático que no cuenten con mutaciones en los genes previamente reportados para esta entidad, nos obliga buscar una alteración en *PAX6*.

**Agradecimientos.** Al personal del departamento de investigación y clínico de genética médica del Hospital General de México.

#### Bibliografía.

1. Lazcano G, Fuentes C, Villanueva C. Etiología del nistagmo congénito o infantil. Ruta diagnóstica. Revista Mexicana de Oftalmología. 2010;84(1):49-54
2. Self J, Lotery A. A Review of the Molecular Genetics of Congenital Idiopathic Nystagmus (CIN). Ophthalmic Genetics. 2007;28(4):187-191.
3. Thomas M, Maconachie G, Sheth V, McLean R, Gottlob I. Development and clinical utility of a novel diagnostic nystagmus gene panel using targeted next-generation sequencing. European Journal of Human Genetics. 2017;25(6):725-734
4. Cao X, et. al., A novel mutation of *PAX6* identified in a Chinese twin family with congenital aniridia complicated with nystagmus. Genetics and Molecular Research 2014;13(4):8679-868

## HALLAZGOS CLÍNICOS E HISTOPATOLÓGICOS EN UNA FAMILIA CON AMILOIDOSIS TIPO MERETOJA CAUSADA POR UNA MUTACIÓN NUEVA EN GELSOLINA

Marisa Cruz Aguilar, Jesús Cabral Macías, Leopoldo A. García Montaña, Mario Pérez Peña Díaz Conti, Oscar F. Chacón Camacho, Juan C. Zenteno Ruíz.

Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, I.A.P.

[marisa.cruz@elconde.org](mailto:marisa.cruz@elconde.org)

*Palabras clave:* Amiloidosis, Meretoja, Gelsolina

**Introducción:** Las amiloidosis son un grupo heterogéneo de enfermedades causadas por el depósito extracelular anormal de proteínas fibrilares llamadas amiloide<sup>1</sup>. La amiloidosis familiar de tipo finlandés o Meretoja (FAF; OMIM #105120) es una enfermedad sistémica poco frecuente con herencia autosómica dominante causada por variantes patogénicas en el gen *GSN* (MIM 137350), que codifica una proteína que regula y organiza los filamentos de actina y conocida como gelsolina<sup>2-3</sup>. Típicamente, dos mutaciones en el residuo 214 de gelsolina (p.Asp214Asn o p.Asp214Tyr) producen una triada de manifestaciones oftalmológicas (distrofia corneal de Lattice, LCD), neurológicas y dermatológicas, distintas a las de otras amiloidosis con heterogeneidad en la edad de inicio y gravedad de la enfermedad<sup>3-4</sup>. Las variantes inducen la proteólisis aberrante de gelsolina generando un fragmento anormal que es secretado al medio extracelular y es la fuente probable de amiloide<sup>3</sup>.

En este trabajo, se describe una familia mexicana afectada por FAF con una nueva mutación causal en *GSN*. Nuestros resultados amplían el espectro de defectos en gelsolina que conducen a la amiloidosis sistémica hereditaria.

### Materiales y Métodos:

La identificación de los depósitos de material amiloide fue realizada sobre tejido de piel del párpado y teñido con hematoxilina-eosina y rojo Congo.

Se extrajo DNAg a partir de sangre periférica de 5 miembros de una familia mexicana con diagnóstico de FAF. El DNAg del caso índice fue procesado para su análisis mediante NGS (TruSight One Panel, ~6,000 genes) en una plataforma de Illumina. La variante identificada fue segregada en los familiares mediante secuenciación Sanger. Se utilizaron diversas herramientas de análisis *in silico* como Mutation Taster, DUET y PROVEAN para determinar el efecto de la variante identificada en la estabilidad proteica, usando como modelo comparativo la estructura del cristal de gelsolina humana no acoplada a calcio.

**Resultados** Se identificaron 5 miembros afectados por FAF en 2 generaciones. El caso índice presentó visión disminuida, distrofia corneal, *cutis laxa*, blefarochalasis bilateral, neuropatía periférica, hipotiroidismo y valvulopatía cardiaca, similar a lo observado en otros familiares afectados.

El análisis histopatológico de una muestra de piel reveló los depósitos de material amiloide en las membranas basales de los folículos pilosos y en las paredes de vasos sanguíneos.

La secuenciación NGS identificó una variante heterocigota nueva en el exón 12 de *GSN* (c.1631T>G; p.Met544Arg) confirmada por secuenciación Sanger en los familiares disponibles.

La variante no presenta registro en bases de SNP públicas y está ausente en más de 200 exomas clínicos (propios) de origen mexicano.

El análisis *in silico* de la variante p.Met544Arg usando diferentes algoritmos (SIFT, PolyPhen, Mutation Taster y PROVEAN) predijo su efecto deletéreo. La sustitución de un residuo altamente conservado, elimina uno de los sitios de unión a calcio, afectando la estabilidad estructural de la proteína y su función remodeladora de filamentos de actina.

**Discusión.** En el presente trabajo se describe una familia mexicana con amiloidosis sistémica debida a una nueva variante heterocigota en *GSN* (p.Met544Arg) que origina el fenotipo clásico de la enfermedad sugiriendo mecanismos moleculares similares a los desencadenados por las variantes canónicas. Las evidencias que apoyan la patogenidad de esta nueva variante incluyen: a) la segregación familiar de la variante heterocigota, b) la predicción de patogenidad por herramientas *in silico*, c) la ausencia de la variante en bases de datos públicas como 100 genomas, GnomAD o dbSNP, así como en más de 200 exomas clínicos de población mexicana y d) La estricta conservación del residuo Met544 en gelsolina de diferentes especies. Adicionalmente, la predicción *in silico* del efecto deletéreo sobre la estabilidad estructural de la proteína y su interacción con iones de calcio indispensable para su función, refuerzan la condición patogénica de la variante.

**Conclusión:** Los resultados presentados expanden el espectro molecular de FAF al identificar una nueva variante localizada en el quinto dominio de *GSN*. Se requerirán estudios funcionales para identificar el mecanismo mediante el cual el reemplazo de la metionina 544 por gelsolina produce los depósitos de amiloide.

### Bibliografía:

1. Kivelä T, Tarkkanen A, Frangione B, Ghiso J, Haltia M. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1994 Sep;35(10):3759-69.
2. de la Chapelle A, et al., J. Nat Genet. 1992 Oct;2(2):157-60.
3. Kiuru S. Amyloid 1998;5: 55-66.
4. Carrwik C, Stenevi U. Acta Ophthalmol. 2009; 87:813-819.

## ASOCIACIÓN DE LA VARIANTE +936 C/T DE VEGF CON LA SEVERIDAD DE LA RETINOPATÍA DEL PREMATURO EN NEONATOS DE LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

Luis Eduardo Becerra-Solano,<sup>1</sup> Ana Cecilia Villaseñor-Espinosa,<sup>2</sup> David Israel Javalera-Castro,<sup>4</sup> Dania Lourdes Villarreal-Soria,<sup>2</sup> Jaime Diéguez-Vega,<sup>3</sup> José de Jesús Ponce-Morales,<sup>3</sup> Juan Carlos Barrera-De León.<sup>2</sup>

1) Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 4, Luis Castelazo Ayala; 2) UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS; 3) Servicio de Oftalmología, UMAE Hospital de Pediatría, CMNO, IMSS; 4) Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

E-mail: luedbs@gmail.com

**Palabras clave:** ROP, VEGF, +936 C/T.

**INTRODUCCIÓN:** La retinopatía del prematuro (ROP) presenta proliferación vascular retiniana con detención y regresión de su desarrollo normal, secundario a hiperoxemia e hipoxia retiniana consecuente, esto induce la secreción del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) y neovascularización retiniana aberrante. Algunas variantes de VEGF se han asociado con la ROP. Se desconoce el impacto de la variante +936 C/T de VEGF con la severidad de la ROP en neonatos de la UMAE HP-CMNO.

**OBJETIVO GENERAL:** Determinar la asociación del polimorfismo +936 C/T de VEGF con el grado de severidad de ROP en neonatos del HP-CMNO.

**MATERIAL Y MÉTODO:** incluimos 100 pacientes prematuros (<34 sdg o <1750 g), divididos en: casos, pacientes con ROP tipo Umbral (estadio plus zona I, estadio 3, sin plus en zona I o estadio 2 o 3 con plus en zona II) y controles, con estadios clínicos diferentes a los comentados. Previo consentimiento informado, se realizó hisopado de mucosa oral obteniendo células para la extracción de ADN con el método de Chelex, posteriormente por PCR se obtuvo un amplificado de 198 pb, que se sometió a digestión enzimática con *NlaIII* (*Hin1II*), el producto se visualizó en geles de poliacrilamida 29:1 al 6%.

**RESULTADOS:** Se excluyeron 19 muestras de pacientes (no amplificaron), restando 81 pacientes: 35 casos (43%) y 46 controles (57%). La variante +936 C/T se identificó en 35 pacientes (43%), de estos, 15 (42%) tuvieron ROP umbral. Además, se identificaron

2 variables como factores de riesgo relacionados: edad gestacional al nacer <28 sdg y la sepsis. Variables como baja escolaridad materna, uso promedio prolongado de oxígeno y el uso de CPAP tuvieron significancia estadística ( $p=0.05$ ).

**Tabla 1:** Frecuencias alélicas y genotípicas en pacientes con ROP.

	C/C	C/T	T/T	TOTAL
ROP Umbral	20	13	0	33
ROP No umbral	26	20	2	48
Total	46	33	2	81
Frecuencias Genotípicas	0.568	0.407	0.025	162
Frecuencias Alélicas	C=0.77		T=0.23	

**CONCLUSIONES:** la variante +936 C/T de VEGF en esta población analizada carece de asociación con la ROP umbral, el estadio o formas plus de la ROP.

### REFERENCIAS:

- Kalmeh ZA, Azarpira N, Mosallaei M, Hosseini H, Malekpour Z. 2013. Mol Biol Rep. 40:4613-8.  
 Dai S, Austin N, Darlow B. 2015. J Paediatr Child Health. 51:955-9.  
 Kusuda T, et al. 2011. J Perinatol. 31(4):246-50.  
 Kaya M, et al. 2013. Curr Eye Res. 38:137-42.  
 Yannay Á, et al. 2005. Pediatr Res. 57:396-8.

## MUTACIÓN DE NOVO EN EL GEN *SALL4* EN UNA PACIENTE CON SÍNDROME DE OKIHIRO: REPORTE DE UN CASO

María Fernanda Sánchez De la Rosa, Óscar Francisco Chacón Camacho.  
 Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. Correo: [oscar\\_chacon73@hotmail.com](mailto:oscar_chacon73@hotmail.com)  
 Palabras clave: *Okihiro*, *SALL4*, *mutación*.

**Introducción.** El síndrome de Okihiro es una condición con un patrón de herencia autosómico dominante, y se caracteriza por presentar defectos en el rayo radial y anomalía de Duane (una forma de estrabismo), aunque se han reportado algunas otras anomalías tales como alteraciones anales, renales, cardíacas e hipoacusia.(1) Este síndrome es el resultado de mutaciones en *SALL4*, un gen que cumple funciones reguladoras del desarrollo. Su producto es una proteína de dedos de zinc que, se piensa, actúa como factor de transcripción. (2)

En el siguiente trabajo se presenta el caso de femenino de 3 años 8 meses que acude a la consulta de Genética del Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana" con diagnóstico de anomalía de Duane y ausencia de 1er y 2do dedos en ambas manos, así como desviación radial y aparente hipoplasia de radio y cúbito bilateral, sindactilia entre 3er y 4to dedo e hipoplasia tenar e hipotenar, por lo cual se realizó estudio molecular para determinar alteraciones en el gen *SALL4* compatibles para Síndrome de Okihiro.

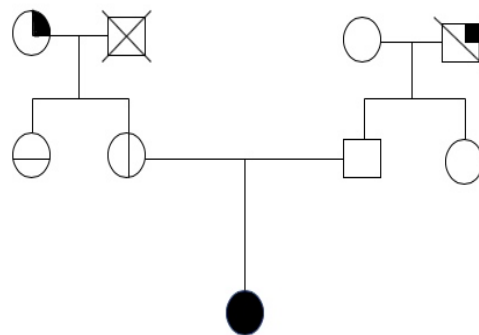
**Material.** Se utilizó el kit de extracción QIAmp® DNA Blood Mini Kit (QIAGEN) para obtener el DNA de muestra de sangre periférica y realizar PCR. Se realizó reacción BigDye para secuenciación con kit BigDye Terminator v3.1/ Sequencing Standard Kit® de la marca Sigma-Aldrich®. La secuenciación se realizó mediante Genetic Analyzer 3130® de Applied Biosystems.

**Métodos.** Se obtuvo DNA a partir de muestra de sangre periférica, con la cual se realizó PCR para amplificación del gen de interés. Posterior a ello se realiza reacción BigDye Terminator para secuenciación Sanger, en la cual se obtiene electroferograma. La secuencia obtenida se alineó contra la secuencia wild-type para verificar la existencia de variantes.

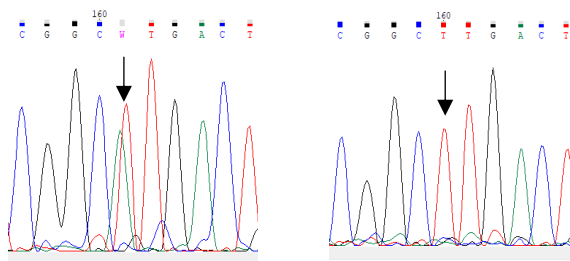
**Resultados.** Se observa variante heterocigota en el exón 2, la cual se reporta como un cambio en la posición c.2382 A>T, dando lugar a un cambio en el aminoácido p.Q794H. La variante no se encuentra reportada en bases de datos, por lo cual se realizan análisis *in silico*, en los que se obtiene un Score de 0.97 para probable patogenicidad.

**Discusión.** El síndrome de Okihiro se considera dentro del espectro de alteraciones relacionadas al gen *SALL4* que, se ha reportado, alcanzan hasta el 90% en pacientes de diversos países y hasta un 20% en un estudio realizado en población mexicana.(3) En el caso presentado se reporta

una variante *de novo* que no ha sido previamente descrita en la literatura actual, cuyos análisis *in silico* predicen potencial patogénico, por lo cual estas variantes cobran especial relevancia para investigaciones funcionales futuras



**Fig 1. Árbol genealógico de la paciente. No se reportan**



**Fig 2. Se muestran las secuencias comparadas del propósito afectado y uno de los padres, en las cuales se observa el cambio reportado.**

**Agradecimientos.** Al Instituto de Oftalmología "Conde de Valenciana" y a la Unidad de Investigación, por su apoyo durante el proyecto realizado.

### Bibliografía.

- Okihiro MM, Tasaki T, Nakano KK, et al. Duane syndrome and congenital upper-limb anomalies. A familial occurrence. Arch Neurol. 1977;34:174-9.
- Kohlhase, J., Chitayat, D., Kotzot, D., et al. *SALL4* mutations in Okihiro syndrome (Duane-radial ray syndrome), acro-renal-ocular syndrome, and related disorders. 2005. *Human Mutation*, 26(3), 176-183.
- Chacón-Camacho, Ó. F., Cabral-Macías, J., Ayala-Ramírez, R., et al. Clinical and Genetic Findings in Mexican Patients with Duane Anomaly and Radial Ray Malformations/Okihiro Syndrome. 2016. *Revista de Investigacion Clinica; Organo Del Hospital de Enfermedades de La Nutricion*, 68(5), 269-274.



## ANÁLISIS FUNCIONAL DEL EFECTO EN EL SPLICING DE UNA VARIANTE INTRÓNICA PROFUNDA EN EL GEN *BBS9* IDENTIFICADA EN UN CASO FAMILIAR DE SÍNDROME DE BARDET-BIEDL

Luis Alberto Aguilar Castul, Leopoldo García Montaña, Marisa Cruz Aguilar, Juan Carlos Zenteno Ruiz.

Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana; Universidad Nacional Autónoma de México.

[luiscastulp5@gmail.com](mailto:luiscastulp5@gmail.com); [marisa.cruz@elconde.org](mailto:marisa.cruz@elconde.org); [jzenteno@institutodeoftalmologia.org](mailto:jzenteno@institutodeoftalmologia.org)

**Introducción:** El síndrome de Bardet-Biedl es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, con gran heterogeneidad clínica y genética. Clínicamente, los pacientes presentan alteraciones visuales (distrofia retiniana), obesidad, polidactilia, deterioro cognitivo y alteraciones renales y urogenitales<sup>1</sup>. Actualmente se conocen al menos 21 genes asociados a este síndrome<sup>2</sup>, la mayoría codificantes para proteínas que participan en la biogénesis y mantenimiento del cilio primario. Dada la heterogeneidad genética de la enfermedad, el empleo de la secuenciación de nueva generación (NGS) es fundamental para el diagnóstico preciso y para la expansión del espectro molecular asociado a la enfermedad.

Se han identificado diferentes tipos de variantes patogénicas causales del síndrome, la mayoría localizadas en regiones exónicas, pero se estima que hasta 15% corresponden a variantes intrónicas profundas<sup>3</sup> que posiblemente afectan el proceso de splicing. El análisis funcional de estas variantes intrónicas es indispensable para confirmar su patogenicidad.

Este trabajo presenta el abordaje genético y funcional de un caso familiar de síndrome de Bardet-Biedl en el que se identificó una variante intrónica profunda en el gen *BBS9* como causa de la enfermedad.

**Materiales y Métodos:** Se extrajo DNAg a partir de sangre periférica de un paciente con diagnóstico de Síndrome de Bardet-Biedl. Se realizó NGS con el panel SureSelect Inherited Disease (Agilent). La variante intrónica identificada se segregó en los familiares disponibles, por secuenciación Sanger. Se obtuvo cDNA por retro-transcripción del RNA total extraído de células de saliva del paciente y de sus padres. Mediante PCR y oligonucleótidos específicos, se amplificaron los transcritos generados del gen *BBS9* y sus patrones de splicing fueron comparados por corrimiento electroforético y secuenciación Sanger.

**Resultados:** Paciente femenino con características clínicas de síndrome de Bardet-Biedl y de padres aparentemente no consanguíneos. La secuenciación masiva identificó una variante intrónica profunda c.1329+1738 C>T en estado homocigoto, en el intrón 12 de *BBS9*, la cual segregó con la enfermedad. El análisis por RT-PCR de los transcritos de *BBS9* obtenidos del paciente y comparados con los obtenidos en familiares sanos demostró la presencia de una banda adicional de mayor tamaño que la del transcrito normal de *BBS9*. La secuenciación Sanger de los productos de *BBS9* reveló la alteración del splicing

consistente en la inserción de un pseudo-exón de 144 nucleótidos entre los exones 12 y 13 del RNAm de *BBS9*, ocasionando la creación de un codón de paro prematuro. Se obtuvieron resultados similares al analizar el RNAm de *BBS9* obtenido del hermano afectado.

**Discusión:** Las mutaciones en *BBS9* son responsables de aproximadamente 6% de los casos de síndrome de Bardet-Biedl<sup>3</sup>. La proteína *BBS9* tiene una función de chaperona en los fotorreceptores y en otras células ciliadas<sup>2</sup>. El complejo BBSome funciona como un complejo de recubrimiento ciliar requerido para la clasificación de proteínas de membrana específicas a los cilios primarios en diversos tejidos y la proteína *BBS9* forma parte de este complejo. Esta es la primera demostración de un caso de síndrome de Bardet-Biedl causado por una mutación intrónica profunda en el gen *BBS9*. El análisis del RNAm demostró que esta variante ocasiona la introducción de un pseudoexón y un codón de paro entre los exones 12 y 13.

**Conclusión:** La variante patogénica identificada en este estudio permitió corroborar el diagnóstico clínico mediante el establecimiento de correlación fenotipo-genotipo para brindar consejo genético adecuado a la familia. El análisis funcional de variantes intrónicas profundas en genes de ciliopatías sindrómicas es indispensable para confirmar patogenicidad de tales variantes.

### Bibliografía:

1. Beales PL, Elcioglu N, Woolf AS, Parker D, Flinter FA. New criteria for improved diagnosis of Bardet-Biedl syndrome: results of a population survey. *J Med Genet.* 1999; 36: 437-446.
2. Muzammal M, Zubair M, et al. Exome sequence analysis in consanguineous Pakistani families inheriting Bardet-Biedl syndrome determined founder effect of mutation c.299delC (p.Ser100Leufs\*24) in *BBS9* gene. *Mol Genet Genomic Med.* 2019 jul:e834.
3. Baralle D, Lucassen A, Buratti E. Missed threads. The impact of pre-mRNA splicing defects on clinical practice. *EMBO Rep.* 2009; 10: 810-6.

## ANÁLISIS FUNCIONAL DE UNA VARIANTE INTRÓNICA DE EL GEN ABCA4 EN UN PACIENTE CON ENFERMEDAD DE STARGARDT

Giovanna Macosay Marín, Genaro Rodríguez, Marisa Cruz Aguilar, Juan Carlos Zenteno Ruíz.  
Departamento de Genética. Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, I.A.P. Ciudad de México.

Email: [giovanna\\_macosay@hotmail.com](mailto:giovanna_macosay@hotmail.com), [marisa.cruz@elconde.org](mailto:marisa.cruz@elconde.org)

Palabras clave: Enfermedad de Stargardt, ABCA4, minigene, splicing.

**Introducción.** La enfermedad de Stargardt (MIM# 248200) es una distrofia retiniana que afecta el área macular y ocasiona pérdida progresiva de la visión. Presenta una amplia variabilidad clínica que se manifiesta principalmente desde la primera o segunda década de la vida con disminución bilateral de la visión central, discromatopsia, fotofobia y nictalopia<sup>1-3</sup>.

La forma autosómica recesiva de la enfermedad es la más frecuente y es causada por mutaciones en el gen ABCA4 (50 exones). Además de numerosas variantes patogénicas en la secuencia codificante, también se han identificado diversas mutaciones causales en regiones intrónicas profundas.<sup>4</sup>

En este trabajo se describe el estudio molecular de un paciente con enfermedad de Stargardt en el que se identificó una nueva variante intrónica y el análisis funcional de la variante sobre el splicing del RNAm de ABCA4.

**Materiales y Métodos.** Se extrajo DNAG a partir de sangre periférica de un paciente con diagnóstico de distrofia macular y se realizó secuenciación de siguiente generación con el panel SureSelect Inherited Disease (Agilent). Las variantes identificadas se segregaron en los familiares disponibles por secuenciación Sanger. El análisis funcional de la variante intrónica se realizó con el vector pTBNdel que contiene una secuencia minigene y un sitio de restricción Ndel usado para clonar la secuencia del exón 45 de ABCA4 y parte de los intrones flanqueantes, conteniendo o no la variante a evaluar. El minigene construido fue expresado *in vitro* en células HEK293. Se aisló el mRNA y se evaluó mediante RT-PCR para determinar cambios en el splicing del gen ABCA4.

**Resultados.** Los antecedentes heredofamiliares de la paciente sugiere una herencia autosómica recesiva. Los estudios clínicos de OCT, ERG y FAG revelaron alteraciones en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), fotorreceptores y formación de flecks. Mediante NGS se identificaron 2 variantes en el gen ABCA4 en estado heterocigoto compuesto: una missense en el exón 45 c.6221G>T; p.Gly2074Val determinada como patogénica por SIFT -Polyphen2, y ausente en EXAC o GNOMAD; la segunda variante fue identificada en el intrón 45, corresponde a c.6282+3A>T y no ha sido reportada previamente. El análisis *in silico* de esta variante (Alternative Splice Site Predictor, ASSP) predijo la activación de un sitio de splicing críptico. Para evaluar el impacto de la variante intrónica sobre el splicing del gen ABCA4, se realizó un ensayo basado en la construcción de un minigene con el

plásmido pTBNdel. El exón 45 junto con secuencias intrónicas flanqueantes que contienen o no la variante de interés, fueron amplificadas a partir del DNAG del paciente y clonadas en el sitio de restricción Ndel del vector minigene. Posterior a la transfección transitoria de células HEK293 con los vectores construidos, los patrones de splicing de los transcritos generados de las construcciones wild type y la variante intrónica, fueron comparados por análisis de RT-PCR y secuenciación Sanger.

**Discusión.** La NGS permitió la identificación de variantes en el gen ABCA4, asociado a la Enfermedad de Stargardt explicando así, el patrón de herencia autosómico recesivo y las características clínicas de la paciente. La variante missense en el exón 45 (p.Gly2074Val), cumple con criterios del American College de genómica aplicada para ser considerada como una variante patogénica y causal de la enfermedad. Al segregar adecuadamente con la enfermedad, las variantes identificadas refuerzan su carácter patogénico y se comprueba su localización en *trans*. La predicción *in silico* de que la variante intrónica identificada en ABCA4 produce alteración del splicing, nos lleva a realizar un ensayo funcional de minigene para confirmar dicha predicción.

**Conclusión.** El ensayo de minigene de una variante intrónica permite comprobar su posible efecto sobre el proceso de splicing. La variante intrónica del gen ABCA4 puede provocar una alteración en el splicing que lleva a una modificación grave de la secuencia proteica, ocasionando el fenotipo de la Enfermedad de Stargardt.

### Bibliografía

- 1.- Esmee HR, Riccardo S, Stéphanie SC, et. al. The Common ABCA4 Variant p.Asn1868Ile Shows Nonpenetrance and Variable Expression of Stargardt Disease When Present in trans With Severe Variants. IOVS. 2018; 59(8): 3220-3231.
- 2.- Maria FA, Amro AO, Dana S, Naheed WK, Thiran J. Macular hyperpigmentary changes in ABCA4-Stargardt disease. Int J Retin Vit. 2019; 5(9): 1-6.
- 3.- Zeinab F, Mubeen K, Martha DPV, et. al. Identification of splice defects due to non-canonical splice site or deep-intronic variants in ABCA4. HGV. 2019; 0(0): 1-25.
- 4.-Anna A & Monika G. Splicing mutations in human genetic disorders: examples, detection, and confirmation. Journal of Applied Genetics.2018; 59:253-268

## MOSAICO PIGMENTARIO Y HEMIMEGALENCEFALIA ASOCIADOS A UNA VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN *mTOR*: REPORTE DE UN CASO

Pedraza Angélica Itzel<sup>1,4</sup>, Moreno Dafne<sup>1</sup>, Luna Mariana<sup>2</sup>, Pérez Patricia, González Andrea, Lieberman Esther<sup>2</sup>, Durán Carola<sup>3</sup>, Martínez Selena<sup>5</sup>, Rojas Xóchitl<sup>5</sup>, Salas Consuelo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Genética y Cáncer, <sup>2</sup> Departamento de Genética Humana y <sup>3</sup> Departamento de Dermatología, Instituto Nacional de Pediatría. <sup>4</sup> Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM. <sup>5</sup> Genos Médica, Centro especializado en Genética.

[an.itzel.93@gmail.com](mailto:an.itzel.93@gmail.com), [consusa@hotmail.com](mailto:consusa@hotmail.com)

*Palabras clave: mosaico pigmentario, mTOR, hemimegalencefalia*

**Introducción.** El mosaico pigmentario (MP) define un fenotipo en el que la piel tiene zonas hipopigmentadas e hiperpigmentadas que siguen un patrón de migración celular denominado líneas de Blaschko. El 90% de los casos se asocia a manifestaciones extra-cutáneas, siendo el sistema nervioso central el que se encuentra afectado con mayor frecuencia (80%), lo que lleva a clasificarlo como un síndrome neurocutáneo (1). Dentro de los trastornos neurológicos destacan las alteraciones del desarrollo cortical cerebral (ADC) que entre otras incluyen displasia cortical focal (FCD), hemimegalencefalia (HMEG) y megalencefalia (MEG) (2-4). La co-ocurrencia de ADC y MP ha sido reportada previamente, lo que sugiere un origen genético común (5). Se ha observado que variantes activadoras en genes de la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR pueden provocar alteraciones principalmente a nivel de migración celular y llevar al desarrollo de rasgos anormales tanto a nivel cerebral como de pigmentación en piel.

**Objetivo.** Identificar mutaciones en genes de la vía PI3K/AKT/mTOR en pacientes con MP y trastornos neurológicos.

**Material y Métodos.** El paciente reportado fue captado en el INP como parte de un proyecto de Investigación (040/2017), en el cual en pacientes con MP y trastornos neurológicos, se detectan mutaciones en los genes *PIK3CA*, *mTOR* y *KITLG*.

**Descripción del caso:** Masculino de 3 meses valorado por dermatología, neurología y genética, encontrando hipopigmentación que sigue líneas de Blaschko en tronco y extremidad superior derecha. Presenta HMEG, crisis convulsivas recurrentes, retraso psicomotor, dismorfias faciales y alteraciones endocrinológicas. Cuenta con resonancia magnética nuclear, donde se observó HMEG con paquigiria cortical y asimetría ventricular. Dentro de su abordaje, se tomaron muestras de sangre periférica (SP), piel clara (PC) y piel oscura (PO) para cariotipo con bandas GTG y análisis de secuenciación masiva mediante el panel ClearSeq Comprehensive Cancer que incluye 151 genes, de los cuales *PIK3CA*, *mTOR*, *AKT* y *PTEN* pertenecen a la vía PI3K/AKT/mTOR.

**Resultados y Discusión.** El cariotipo con bandas GTG fue normal en los tres tejidos analizados. El análisis de secuenciación identificó en piel oscura una variante patogénica (c.4376C>A) en mosaico en el gen *mTOR*, que

genera un cambio no sinónimo del aminoácido alanina por un aspartato en la posición 1459 (p.Ala1459Asp) con una fracción alelica de 15.32%. Este cambio ya ha sido reportado en la literatura en 2 pacientes y un tercer paciente con un cambio en una posición aledaña (c.4375G>T) (2-4). Los 4 pacientes presentan la variante patogénica en *mTOR* en mosaico, alteraciones neurológicas como ADC y crisis convulsivas. Sin embargo, las alteraciones a nivel de pigmentación solo están reportadas en nuestro paciente (Tabla 1). Para confirmar la activación de la vía de señalización, será necesario realizar una inmunodetección que evalúe los niveles de fosforilación de la proteína efectora final de la vía (p70S6K), como marcador bioquímico de la sobre-activación de *mTOR*.

Ref	Tejido %VAF	NM_004958.3 (NP_004949.1)	Alteraciones Neurológicas	Alteraciones Pigmentarias
2	Cerebro 1.34%	c.4376C>A (p.Ala1459Asp)	HMEG, crisis convulsivas, RPM	ND
3	Cerebro 7-11%	c.4376C>A (p.Ala1459Asp)	FCD, crisis convulsivas	ND
	Sangre 1.32%			
4	Cerebro 2.41%	c.4375G>T (p.Ala1459Ser)	HMEG, FCD IIa, crisis convulsivas	-
	Sangre 1.3%			
Caso	Piel oscura 15.32%	c.4376C>A (p.Ala1459Asp)	FCD IIb, crisis convulsivas	+

**Tabla 1. Características clínicas y moleculares del caso actual y 3 reportados en la literatura con variante patogénica en *mTOR*.**

**Conclusiones.** El gen *mTOR* es un importante regulador de diversos procesos celulares, sus variantes patogénicas generan una sobre-activación en efectores finales de la vía de señalización en la que participa. Esta activación provoca alteraciones a nivel de migración de células involucradas en procesos de pigmentación y desarrollo neuronal, lo que puede favorecer el desarrollo de MP y trastornos neurológicos como HMEG.

**Agradecimientos.** CONACyT FOSSIS-Salud-289930. Beca CONACyT 923336.

**Bibliografía.** 1) Treat, J. (2010) *Pediatr. Clin. North Am.* 57, 1121–1129. 2) Nakashima, M. (2015) *Ann. Neurol.* 78, 375-388. 3) Hanai, S. (2017) *Am. J. Pathol.* 187: 1177-1185. 4) Møller, R. (2016) *Neurol. Genet.* 5) Mirzaa, G. M. (2016) *JAMA Neurol.* 73: 836–845.

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE SÍNDROMES DE MICRODELECIONES/MICRODUPLICACIONES MEDIANTE TÉCNICA DE MLPA

Erika Chang Contreras, Ma. Del Refugio Rivera, Carlos Venegas Vega, Ximena Martínez Coronel, Alejandra Moreno, Nancy Xilotl de Jesús, Adriana del Castillo Moreno, Gloria Queipo, Alejandro Martínez Herrera, Facultad de Química. UNAM. Servicio de Genética. Hospital General de México. Facultad de Medicina. UNAM. [gerika.chang@gmail.com](mailto:gerika.chang@gmail.com), [alex\\_mar\\_h@comunidad.unam.mx](mailto:alex_mar_h@comunidad.unam.mx)

### MLPA, Diagnóstico molecular, síndromes por microdelecciones.

**Introducción.** Los síndromes de microdelección y microduplicación están definidos como un grupo de desórdenes genómicos caracterizados por una pequeña delección (<5Mb) o duplicación de un segmento cromosómico que abarca múltiples genes (1). Aun cuando estas pérdidas o ganancias pueden tener un tamaño más grande para identificarse mediante técnicas citogenéticas convencionales, la mayoría requiere de métodos de mayor sensibilidad como FISH, microarreglos o MLPA (2). La amplificación de sondas múltiple dependientes de ligación (MLPA) es un método reciente basado en la reacción de PCR múltiple para la detección y cuantificación relativa y específica de *locus* que permite el análisis simultáneo 50 regiones diferentes de DNA o RNA en una sola reacción (3).

El objetivo de este trabajo es reportar los hallazgos en pacientes con posible diagnóstico por desorden genómico causado por microdelecciones/microduplicaciones analizadas en el área de Biología Molecular mediante ensayos de MLPA, en el Servicio de Genética del Hospital General de México referidos entre enero y septiembre del 2019.

**Material.** Las muestras de DNA fueron extraídas a partir de leucocitos de sangre periférica con el kit comercial Wizard® Genomic DNA Purification kit (Promega; Madison, Wisconsin, EE.UU.), siguiendo las indicaciones del fabricante. El ensayo se realizó con la SALSA MLPA probemix P245-B1 Microdeletion Syndromes-1A (MRC-Holland; Ámsterdam, Holanda), de acuerdo a las instrucciones del fabricante.

**Métodos.** Se realizó la extracción de DNAG de las muestras y se analizaron mediante ensayos de MLPA con SALSA P245-B1. La caracterización de los productos de PCR obtenidos se realizó por electroforesis capilar y para el análisis se utilizó el software Coffalyser.Net (MRC-Holland; Ámsterdam, Holanda).

**Resultados.** Se analizaron 16 pacientes. En 3 de estos fueron detectadas pérdidas detalladas en la Tabla 1. En la Figura 1 se muestran los electroferogramas del MLPA. Para el paciente no 2, se elaboró un cariotipo que confirmó la pérdida de la región cromosómica detectada.

Tabla 1. Detalles clínicos de microdelecciones			
Px	Localización citogenética	Cariotipo	Diagnostico Presuntivo
1	7q11.3	-	Williams-Beuren (OMIM 609757)
2	4p16.3	46,XY,del(4)(p16.1) [20]	Wolf-Hirschhorn (OMIM 194190)
3	15q11.2	-	Angelman (OMIM 105830)

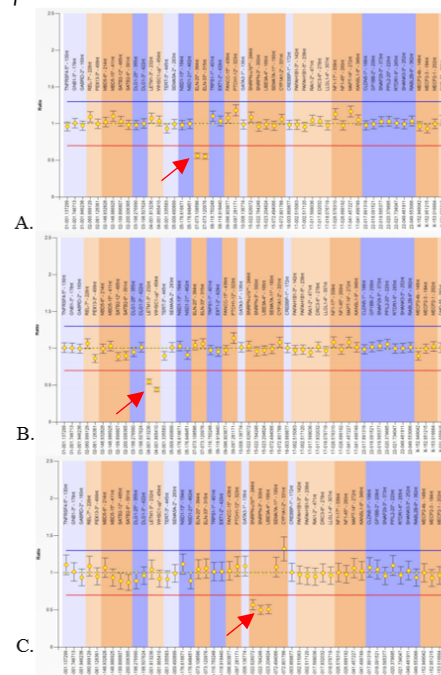


Fig. 1. Electroferogramas de MLPA de los resultados obtenidos.

A) Paciente 1:  $rsa7q11.3(P245-B1)x1$ .

B) Paciente 2:  $rsa4p16.3(P245-B1)x1$

C) Paciente 3:  $rsa15q11.2(P245-B1)x1$

**Discusión.** El análisis con MLPA y el cariotipo del Px. 2 confirmó los diagnósticos presuntivos en 3 pacientes de 16 analizados, demostrando que la misma es una prueba rápida, flexible y robusta para la detección y rápido diagnóstico de síndromes causados por microdelecciones.

**Conclusiones.** La técnica de MLPA es una herramienta útil en la detección de mutaciones que causan síndromes provocados por microdelecciones o microduplicaciones y en la población estudiada se confirmó el diagnóstico en 3 pacientes.

**Agradecimientos:** Agradezco a los médicos clínicos, QFB's y Drs. que apoyaron de una u otra forma a la elaboración de este trabajo.

#### Bibliografía

- MRC-Holland. Product Description SALSA® MLPA® Probemix P245-B1 Microdeletion Syndromes-1A. [Internet]. [Consultado el 1 Sep 2019]. Disponible en: [www.mlpa.com](http://www.mlpa.com)
- Stein C. Applications of Cytogenetics in Modern Pathology. En: Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 23 ed. New York: Copyright by Elsevier; 2017. 1337-1359.
- Gouas L. et al: Prenatal Screening of 21 Microdeletion/Microduplication Syndromes and Subtelomeric Imbalances by MLPA in Fetuses with Increased Nuchal Translucency and Normal Karyotype. Cytogenet Genome Res 2015; 146: 28-32

## IDENTIFICACIÓN DE UNA VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN FANCG, EN PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI DE UNA COMUNIDAD MIXE.

(1,2) Pedro Reyes, (1) Leda Torres, (1,2) Ulises Juárez, (1,2) Benilde García, (1) Fernando Pérez, (1) Bertha Molina, (1) Alfredo Rodríguez, (3,4) María Teresa Villareal, (3) Alessandra Carnevale y (1,4) Sara Frías.

(1) Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría. (2) Posgrado en Ciencias Biomédicas, UNAM, (3) Instituto Nacional de Medicina Genómica, (4) Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Correo: [reyesj87@gmail.com](mailto:reyesj87@gmail.com), [sarafrias@biomedicas.com.mx](mailto:sarafrias@biomedicas.com.mx)

*Anemia de Fanconi, Variantes patogénicas, comunidad mixe.*

**Introducción.** La Anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad hereditaria rara, predominantemente recesiva, caracterizada por alteraciones en el desarrollo, falla medular progresiva y elevada predisposición a cáncer. La AF se debe a variantes patogénicas en alguno de los 22 genes *FANCA* (1). Las variantes patogénicas en *FANCA*, *FANCC* y *FANCG* se encuentran respectivamente en 64%, 12% y 8% de las familias con AF, los productos proteicos de estos tres genes forman parte del complejo río arriba de la vía FA/BRCA, que participa en la vigilancia de la integridad genómica en respuesta a daño genotóxico y estrés replicativo (2). La heterogeneidad alélica parece ser la regla en la AF, tan solo para *FANCG*, que comprende 14 exones y codifica para una proteína de 622 aminoácidos y 68 kDa, se han descrito 74 variantes patogénicas distintas, aunque se han encontrado variantes particulares que son más comunes en ciertos grupos étnicos (3, 4). El objetivo de este trabajo es describir una variante nueva en *FANCG*, predicha como patogénica, que se encontró en pacientes provenientes del municipio de Santa María Tepantlali, en la sierra mixe de Oaxaca.

**Material y Métodos.** Se estudiaron 3 pacientes con diagnóstico clínico y citogenético de AF, originarios de Santa María Tepantlali, que comparten uno de sus apellidos pero que no están relacionados. Previo consentimiento informado, se aisló DNA genómico a partir de muestras de sangre periférica y/o mucosa oral, el cual se estudió por secuenciación de nueva generación (NGS), utilizando un sistema Haloplex (Agilent) que incluye los 16 genes *FANCA* que más frecuentemente presentan variantes patogénicas asociadas a AF. Para el análisis de los datos, se diseñó un *pipeline* bioinformático para la búsqueda de variantes. Se clasificaron las variantes de acuerdo a los criterios de la ACMG, empleando la herramienta Varsome (<https://varsome.com>). El efecto de las variantes sobre las señales de corte y empalme se predijo mediante los programas Human Splice Finder (<http://www.umd.be/HSF3/>) y CRYP-SKYP (<https://cryp-skip.img.cas.cz/>)

**Resultados.** En los tres pacientes se identificó la variante c.511-3\_511-2delCA en el gen *FANCG*, en estado homocigoto. El análisis *in silico* indica una pérdida en el sitio aceptor (3') de corte y empalme entre el intrón 4 y el exón 5, que probablemente genere la exclusión del exón 5 durante el procesamiento del RNA mensajero (RNAm).

**Tabla 1. Características fenotípicas de los pacientes descritos.**

Clave	Características fenotípicas
FA32	Talla baja, hipoplasia tenar, manchas café con leche, falla medular.
FA14 3	Talla baja, hipoplasia flotante del pulgar izquierdo, agenesia del pulgar derecho, alteraciones en la pigmentación de la piel, falla medular.
FA15 5	Talla baja, alteraciones en la pigmentación de la piel, falla medular.

**Discusión y Conclusiones.** En pacientes con alteración en *FANCG*, las variantes que afectan el proceso de corte y empalme constituyen cerca del 45%. Las variantes c.307+1G>C (fundadora en población japonesa y coreana) y c.1077-2>G (frecuente en población portuguesa y brasileña) son las más reportadas (4,5). En México no hay datos sobre la frecuencia ni tipo de variantes en *FANCG*, los 3 pacientes descritos presentan la misma variante y un cuadro clínico similar entre ellos, que además refleja el carácter multisistémico de la AF (Tabla 1). Las variantes patogénicas en *FANCG* han sido asociadas con un fenotipo hematológico más severo (6), lo cual se corresponde con las características de los pacientes, que desarrollaron falla medular, con indicación de trasplante. Debido a que los pacientes pertenecen a una comunidad aislada, ubicada en la región Sierra Norte, Distrito Mixe, en donde la frecuencia de los afectados AF es 1/1000, mucho mayor que la calculada en población general; la variante descrita podría provenir de un efecto fundador, que debe ser corroborado a través de la búsqueda de un haplotipo común. La identificación de esta variante permite buscarla dirigida en la población Mixe y determinar individuos portadores y afectados, para así brindar un asesoramiento genético adecuado y optimizar la selección de posibles donadores relacionados.

**Agradecimientos.** Financiamiento: Recursos Fiscales INP: 041/2014, CONACYT/FOSISS 233721.

**Bibliografía.** 1. García-de Teresa, B; Frías, S; Molina, B; Villarreal, M; Rodríguez, A; et al. 2019. *Mol Genet Genomic Med* 7(6): 1-7. 2. Niraj, J; Färkkilä, A; D'Andrea, A. 2019: *Annu Rev Cancer Biol* 3:23.1-23.22. 3. Hodson, C; Walden, H. 2012. *Anemia* 2012: 1-10. 4. Fanconi Anemia Mutation Database (<http://www2.rockefeller.edu/fanconi/>). 5. Park, J, Kim, M; Jang, W; Chae, H, Kim, Y et al. 2015. *Ann Hum Genet* 79(3):153-61.5 6. Favre, L; Guardiola, P; Lewis, C; Dokal, I; Ebell, W et al. 2000. *Blood* 96(13): 4065-4070.

## IDENTIFICACIÓN DE UNA VARIANTE PATOGENICA NUEVA DE *FBN1* EN EL SÍNDROME DE MARFAN

Adriana Carolina Ramírez Riveros (1), Ramiro Vera Gamas (1), Daniela Zavaleta Carrillo, Gloria E Queipo García, María del Refugio Rivera Vega (1). Servicio de Genética (1), Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Fac. de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

caroramirezriveros@gmail.com, cuqui\_rivera@yahoo.com

*Palabras clave: FBN1, variante patogénica, Síndrome de Marfan*

**Introducción.** El síndrome de Marfan es un trastorno multisistémico autosómico dominante del tejido conectivo causado por variantes patogénicas en el gen *FBN1* que codifica para la proteína fibrilina-1, la cual tiene 47 dominios similares al factor de crecimiento epidérmico (EGF) que contienen 6 residuos de cisteína conservados. Las sustituciones que rompen uno de los tres enlaces disulfuro debido a variantes missense en su mayoría, son la causa más común en el síndrome de Marfan. (1). Se han descrito más de 3,000 variantes, muchas exclusivas en familias y solo el 12% de los reportes son variantes recurrentes (2). El mecanismo de haploinsuficiencia con diferencias en los niveles de fibrilina-1 es la causa de expresividad variable del padecimiento. Se han descrito correlaciones genotipo-fenotipo, como mutaciones missense de cisteína asociadas a mayores complicaciones cardiovasculares. (3)

**Objetivo.** Describir una variante patogénica missense de *FBN1*, no registrada en bases de datos de población y corroborar la expresividad clínica variable del síndrome de Marfan.

**Material y métodos.** Paciente de 35 años con disección aórtica desde la raíz hasta su bifurcación, con aneurisma del cayado, llevado a reemplazo valvular aórtico mecánico, derivación con subclavia izquierda y 2 meses después, colocación de endoprótesis de aorta descendente. Con base en la nosología de Ghent, sin antecedentes familiares, se obtiene un puntaje de 3 por talla alta y miopía >3 dioptrías, además con faquectomía por catarata congénita y microcirugía por desprendimiento de retina. Previa firma de consentimiento informado se extrajo una muestra de sangre periférica obteniendo DNA genómico, y se realizó análisis de secuencia Sanger utilizando un protocolo basado en hibridación con la tecnología Illumina, y pruebas de delección/ duplicación con Array-CGH de 24 genes (Panel Completo de Aortopatía Invitae).

**Resultados.** Se identificó una variante patogénica en el exón 14, c.1708T> C (p.Cys570Arg) en *FBN1* heterocigota

**Discusión.** Esta variante afecta a un residuo de cisteína en los dominios con motivos EGF, TGFBP

o híbridos de *FBN1*. Los residuos de cisteína están implicados en los puentes disulfuro, importantes para la estructura de la proteína fibrilina-1, y se encuentra altamente conservado además de existir una gran diferencia fisicoquímica entre cisteína y arginina. Esta variante no está registrada en las bases de datos de población, sin embargo se reportó previamente un individuo reportada en el exón 13, las manifestaciones esqueléticas predominaron, ambos casos presentaron miopía >3 dioptrías, sin presentar manifestaciones cardiovasculares (4). Las terapias endovasculares han demostrado excelentes resultados tempranos y a largo plazo para el manejo de las patologías aórticas en pacientes con síndrome de Marfan (5).

**Conclusiones.** Variante patogénica que apoya la expresividad variable de la enfermedad, por lo que se propone su inclusión en las bases de datos de población.

**Agradecimientos.** Al paciente, a Invitae y al departamento de investigación y clínico de Genética Médica del Hospital General de México.

### **Bibliografía**

1. Pyeritz RE. Marfan syndrome: improved clinical history results in expanded natural history. *Genet Med.* 2019;21(8):1683-90.
2. Baudhuin LM, Kluge ML, Kotzer KE, Lagerstedt SA. Variability in gene-based knowledge impacts variant classification: an analysis of *FBN1* missense variants in ClinVar. *Eur J Hum Genet.* 2019.
3. Gao L, Tian T, Zhou X, Fan L, Wang R, et al. Detection of ten novel *FBN1* mutations in Chinese patients with typical or incomplete Marfan syndrome and an overview of the genotype-phenotype correlations. *Int J Cardiol.* 2019;293:186-91.
4. Schrijver I, Liu W, Brenn T, Furthmayr H, Francke U. Cysteine substitutions in epidermal growth factor-like domains of fibrillin-1: distinct effects on biochemical and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet.* 1999;65(4):1007-20.
5. Ikeno Y, Yokawa K, Nakai H, Yamanaka K, Inoue T, Tanaka H, et al. Results of staged repair of aortic disease in patients with Marfan syndrome. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;157(6):2138-47.e2.

## BÚSQUEDA DE MECANISMOS ALTERNOS DE REPARACION DE DAÑO AL DNA EN CÉLULAS DEFICIENTES EN LA VIA FA/BRCA.

Marco Antonio Mejía Barrera<sup>1,2</sup>, Alfredo Rodríguez Gómez<sup>1</sup>, Bertha Molina Álvarez<sup>1</sup>, Sara Frías Vázquez<sup>1,3</sup>, Leda Carolina Torres Maldonado<sup>1</sup>. [marcoamb1989@gmail.com](mailto:marcoamb1989@gmail.com), [ledactorres@gmail.com](mailto:ledactorres@gmail.com).

<sup>1</sup>Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría. <sup>2</sup>Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM. <sup>3</sup>Depto. Medicina Genómica y Toxicología Ambiental IIBM, UNAM.

*Palabras clave: Anemia de Fanconi, reparación de DSB, figuras radiales.*

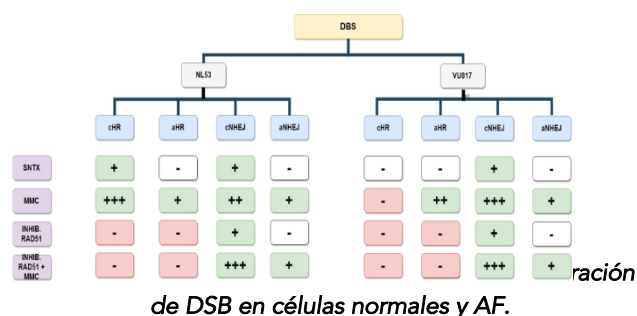
**Introducción.** La vía FA/BRCA repara los enlaces covalente cruzados (ICL) en el DNA, durante su procesamiento se generan intermediarios, uno de ellos son las rupturas de doble cadena (DSB) que se reparan por medio de recombinación homóloga clásica (cHR), cuando la vía FA/BRCA es deficiente se reparan por unión de extremos no homólogos clásica (cNHEJ), esto induce la formación de figuras radiales. Estudios de nuestro grupo muestran que cuando se inhibe a la proteína DNA-PKcs en células mutantes bialélicas para *FANCA* aumenta la frecuencia de Aberraciones cromosómicas (AC) pero no la de figuras radiales (1). Se ha reportado la participación de mecanismos alternos capaces de reparar DSB como la recombinación homóloga alterna (aHR) y la unión de extremos no homólogos alterna (aNHEJ), no obstante, no se conoce su participación en las células de anemia de Fanconi (AF). El objetivo de este trabajo es describir mecanismos alternos de reparación de rupturas de doble cadena generadas a partir de un enlace covalente cruzado en células deficientes en la vía FA/BRCA.

**Material.** Líneas celulares linfoblastoides, una normal (NL53) y otra deficiente en *FANCA* (VU817). Mitomicina C (MMC) en concentración de 10 ng/mL. Inhibidores químicos de RAD51 y PARP1.

**Método.** Se analizó el efecto de los inhibidores químicos para RAD51 (cHR y aHR) y PARP1 (aNHEJ) con o sin tratamiento con MMC. Se realizaron ensayos de viabilidad y proliferación por tinción diferencial con azul tripano, se evaluaron cambios en la progresión del ciclo celular y cambios en la presencia de la  $\gamma$ H2AX (marcador de DSB) por citometría de flujo para y para detectar la presencia de RAD51, PARP1 y KU80 en los sitios con daño se realizaron ensayos de inmunolocalización.

**Resultados.** La inhibición de RAD51 indujo reducción en la viabilidad y proliferación celular de ambas líneas celulares (NL53 y VU817), además de incremento en las AC. Por otra parte, después de inhibir a RAD51 en las células VU817 disminuyó la frecuencia de figuras radiales. Por otro lado, el tratamiento con el mismo inhibidor causó arresto en G2/M en las células VU817 así como aumento en sub G1 en ambas líneas. Finalmente se observó que el inhibir a RAD51 causó un ligero incremento en la colocalización de PARP1 y la  $\gamma$ H2AX, además de disminución de RAD51 y su colocalización con  $\gamma$ H2AX.

**Discusión.** Los resultados sugieren que la aNHEJ participa reparando DSB como una vía de apoyo en las células AF (Figura 1), algunos estudios muestran que en células deficientes para la cHR la aNHEJ se sobre expresa (2). Por otra parte, la inhibición de RAD51 en la línea NL53 mimetiza el comportamiento de una célula deficiente en *FANCR* (3)(4). Es posible que la ausencia del arresto en G2/M y el aumento en sub G1 observado en la línea VU817 tras la inhibición de RAD51 se deba a que al impedir la función de la mayoría de las moléculas de RAD51 la célula sea incapaz de reparar un número importante de DSB lo que la dirige a apoptosis. En las células AF la aHR es indispensable para la sobrevivencia celular (Figura 1).



**Conclusiones:** Las vías de RH son indispensables para la sobrevivencia celular ante daño por ICL. En las células AF la aNHEJ funciona como un mecanismo de apoyo aunque no resulta imprescindible.

**Agradecimientos:** Recursos fiscales INP 040/2014.

**Bibliografía.** 1.- Rodríguez R. 2015. Universidad Nacional Autónoma de México.

2.- Bast C, Hennessy B y Mills GB. 2009. *Nature Reviews Cancer* 9:415–28.

3.- Ameziane N, et al. 2015. *Nature Communications* 6:1–11.

4.- Wang AT, et al. 2015. *Molecular Cell* 59:478–90.

## NUEVA ESTRATEGIA PARA LA DETECCIÓN DE SÍNDROME DE TURNER EN PAPEL FILTRO POR PCR CUANTITATIVA

José de Jesús Lugo Trampe, Marisol Ibarra Ramírez, Luis Daniel Campos Acevedo, Geovana Calvo Anguiano, Daniel Isaac Villaseñor Torres, Laura Elia Martínez de Villarreal.

Universidad Autónoma de Nuevo León, Departamento de Genética, Facultad de Medicina  
lugotramjose@hotmail.com

Palabras claves: Síndrome Turner, Tamiz, qPCR

**Introducción.** Las aneuploidías de los cromosomas sexuales (ACS) son trastornos con una alta prevalencia y representan un desafío diagnóstico en la etapa postnatal temprana, lo que impide una intervención terapéutica oportuna, el síndrome de Turner (ST) es la monosomía más común, con una prevalencia de 1/2500 recién nacidas vivas y escausada por la pérdida parcial o total del segundo cromosoma sexual. La monosomía completa X (45,X) representa el 50-60% de todos los casos, mientras que los mosaicos de dos o más líneas celulares junto con las alteraciones estructurales representan el 40-50% restante. Solo del 20-30% de las pacientes con ST son diagnosticadas durante el primer año de vida y otro 25% son diagnosticadas en la edad adulta (1). En México, menos del 15% son diagnosticadas durante el primer año de vida. Hasta la fecha no se cuenta con alternativas de detección temprana costo-efectivas para el diagnóstico del ST, siendo el cariógrama el estándar de oro para su diagnóstico (2).

El objetivo del presente trabajo plantea una estrategia para la detección temprana de ACS a través de la cuantificación del número de copias de los genes *SHOX*, *VAMP7* y *SRY* utilizando PCR cuantitativa (qPCR) en DNA extraído de papel filtro de RN.

**Metodología.** Se realizó un estudio descriptivo, comparativo y no ciego que incluyó a 25 pacientes con ST previamente cariotipadas y sujetos voluntarios con un cariógrama normal (11 mujeres y 11 hombres). Se les tomo muestra de sangre periférica y papel filtro. Posteriormente, se les hizo la extracción de DNA de sangre completa y de papel filtro. Se realizó qPCR para determinar la dosis génica de los genes *SHOX*, *VAMP7* y *SRY* por medio de sondas taqman y SYBR Green multiplex. Los valores de cuantificación relativa (RQ) se obtuvieron utilizando el método cuantificación relativa Delta CT y método comparativo, respectivamente.

**Resultados.** Los rangos RQ de *SHOX* y *VAMP7* obtenidos de los grupos ST con sondas taqman mostraron una diferencia de más de 3 desviaciones estándar del grupo control. El límite RQ para sangre periférica en pacientes con monosomía X completa se estableció en 0.8, con una sensibilidad y especificidad del 100%. En el caso de las variantes de ST determinamos una sensibilidad del 64% y especificidad del 100%. Mientras que para el papel filtro se vio disminuida, estableciéndose un RQ de 0.7, con una sensibilidad del 90% y especificidad del 100% en

monosomía completa y para las variantes de ST se cálculo una sensibilidad del 57% y especificidad del 100% (ver tabla 1).

**Discusión.** El diagnóstico temprano de ST conduce a un tratamiento adecuado de las comorbilidades relacionadas al síndrome y puede ayudar a mejorar su calidad de vida de las pacientes. En el presente estudio, se analizaron 25 pacientes con ST, comparándose con tres metodologías. Los resultados obtenidos son alentadores y pueden ser escalables y prometedores para un tamizaje de ACS. Ya que varios autores coinciden en la necesidad de un diagnóstico precoz de ACS, en particular ST y síndrome de Klinefelter, argumentando la necesidad de establecer un método para la detección temprana de estas enfermedades, debido al mayor conocimiento sobre la fisiopatología y el tratamiento (3-4).

Tabla 1. Ejemplo de resultados de cuantificación para los genes *SHOX*, *VAMP7* y *SRY*

Caso	Cariotipo	Sondas Taqman sangre completa			SYBR Green papel filtro		
		<i>SHOX</i>	<i>VAMP7</i>	<i>SRY</i>	<i>SHOX</i>	<i>VAMP7</i>	<i>SRY</i>
1	45,X	0.5	0.5	0.0	0.5	0.6	0.0
2	45,X	0.6	0.6	0.0	0.7	0.7	0.0
3	45,X	0.5	0.6	0.0	0.5	0.6	0.0
4	45,X	0.6	0.5	0.0	0.5	0.5	0.0
5	45,X	0.5	0.5	0.0	0.6	0.7	0.0
6	45,X	0.6	0.6	0.0	0.4	0.5	0.0
7	45,X	0.5	0.5	0.0	0.6	0.7	0.0
8	45,X	0.5	0.5	0.0	0.7	0.7	0.0
9	45,X	0.5	0.5	0.0	0.6	0.6	0.0
10	45,X	0.6	0.6	0.0	0.5	0.6	0.0
11	45,X	0.5	0.6	0.0	0.5	0.7	0.0

**Conclusión.** El análisis del número de copias de los genes *VAMP7*, *SHOX* y *SRY* por qPCR con SYBR Green en muestras de sangre en papel de filtro es un buen método costo-efectivas para el tamiz neonatal del ST.

**Agradecimientos:** Al departamento de Genética de la facultad de medicina, UANL Por el financiamiento otorgado.

### Bibliografía.

1. Sarikaya E. 2017, JSM Genet Genomics. 4(1):1023.
2. Ibarra R, et al. 2015, Genet Test Mol Biomarkers, 19(2):88-92.
3. Herlihy AS, McLachlan RI. 2015, Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 22(3):224-9.
4. Pinsker JE, 2012. J Clin Endocrinol Metab.97(6):E994-1003.



## ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ESPERMÁTICAS EN PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN TRATADOS CON QUIMIOTERAPIA ABVD

Ortiz Barrera Alan Enrique, López García Laura Aline y Roldán Reyes Elia.

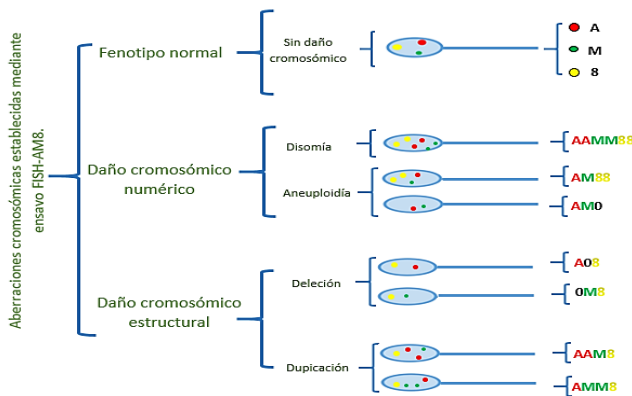
Citogenética y Mutagénesis, UMIEZ – Lab. 2 pp, FES Zaragoza, UNAM. CDMX, México

eliar@unam.mx

Palabras clave: espermatozoide, genotoxicidad, FISH multicolor.

**Introducción.** El linfoma de Hodgkin (LH) es un cáncer caracterizado por la alteración de los linfocitos B, en México representa la segunda causa de cáncer pediátrico (1). El tratamiento quimioterapéutico actual involucra Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina (ABVD) existe evidencia sobre como estos fármacos empleados en el tratamiento del cáncer pueden inhibir la síntesis de testosterona, aumentar las concentraciones de estrógenos o inhibir directamente la espermatogénesis, aumentando así el riesgo de resultados reproductivos anormales (2). El objetivo fue evaluar la calidad seminal y la frecuencia de anomalías cromosómicas de pacientes con Linfoma de Hodgkin tratados con ABVD.

**Material.** Se obtuvieron 3 muestras seminales de pacientes jóvenes del departamento de Hematología del Hospital General de México, que han sido diagnosticados con LH y tratados con el esquema ABVD. Habiéndose obtenido éstas con **al menos 6 meses** después de finalizar el tratamiento. Como control se analizaron las muestras de 2 hombres sin antecedentes clínicos. Para el ensayo M-FISH se emplearon las siguientes sondas; 1Cen espectro rojo (Vysis), 1p36 espectro verde (Sure Fish), 8Cen espectro verde + rojo (amarillo) (Vysis).



**Fig. 1.** Aberraciones estructurales y numéricas establecidas mediante el ensayo de FISH-multicolor AM8

**Métodos.** Las muestras seminales fueron analizadas y clasificadas en Normal (NL) o bien No Normal (NN) por espermatobioscopia directa de acuerdo con el Manual de laboratorio OMS 1999. Se empleó la modificación FISH AM8 que propone fijar el material biológico para luego descondensar el núcleo espermático con tratamiento en DTT (DL-ditiotreitol) y LIS (3,5-ácido diiodosalisílico), posteriormente se desnaturizó el DNA blanco y sonda para

lograr la hibridación conforme a las indicaciones del proveedor, finalmente para observar al microscopio de epifluorescencia se utilizó DAPI/Vectashield como medio de contraste leyendo 5000 células por individuo, y empleando estrictos criterios de evaluación (3), (Fig. 1). Se aplicó Chi<sup>2</sup>-Yates.

**Resultados.** Todos los donadores presentaron una densidad espermática > 20 (10<sup>6</sup> espermatozoides/ml). Se observó en los pacientes expuestos un aumento en la frecuencia de Aberraciones Cromosómicas Numéricas (ACN) y Estructurales (ACE).

Muestra	Edad de diagnóstico/ estadio	Tratamiento/ Dosificación	Densidad Espermática (10 <sup>6</sup> Espermas/ml)	ACN (%)	ACE (%)
<i>Controles</i>					
NL - 111	24	--	154	0.36	0.26
NL - 188	25	--	148	0.40	0.32
<i>Expuestos</i>					
NL - 190	22/I A	8 dosis/4 ciclos	62.5	0.70 *	0.36 *
NN - 177	26/IV A	12 dosis/6 ciclos	27.0	0.52 *	0.50 *
NL-264	21/III A	12 dosis/6 ciclos	106	0.46 *	0.76 *

n = 25 277 espermatozoides, Chi<sup>2</sup> - Y \*p < 0.05

**Tabla 1.** Datos clínicos, calidad seminal y aberraciones cromosómicas de sobrevivientes a linfoma de Hodgkin

**Discusión.** La adecuada densidad espermática en los expuestos puede deberse a que el tratamiento con ABVD comparado con otros esquemas, es menos tóxico (4). Un aumento significativo de las ACN y ACE es consistente con otros estudios que muestran la susceptibilidad de las células germinales ante distintos quimioterapéuticos (5). **Conclusiones.** No se observó efecto citotóxico de acuerdo a la densidad espermática en los sobrevivientes al linfoma de Hodgkin, las aberraciones numéricas fueron más frecuentes que las estructurales, aunque ambas fueron significativas.

**Agradecimientos.** PAPIIT-UNAM, IN213013-3 y IN221919.

**Bibliografía.** 1. Covarrubias-Espinoza G., Luna-Córdova A., Rendón-García H, Gómez A. M., Morales-Peralta A, et al. 2016. Linfoma de Hodgkin. Factores Pronósticos Asociados a la Respuesta del Tratamiento. Bol. Clin Hosp Infant Edo. Sonora: 33: 9-13. 2. Kasper D., Fauci A., Hauser S., Longo D., Jameson J.L. y Loscalzo J. 2012. Principios de medicina interna, 18° Ed. Mc Graw Hill México D.F.: 3018-3019. 3. Marchetti F., Cabreros D., Wyrobek J. 2008. Laboratory methods for the detection of chromosomal structural aberrations in human and mouse sperm by fluorescence in situ hybridization. Meth. Mol. Biol.:410,241-271. 4. Gerson R. 2000. Fertilidad y Cáncer. Rev. Méd. Hosp. Gral. Méx, 63(1): 30-40. 5. Wyrobek J. Schmid E. y Marchetti F. 2005. Relative susceptibilities of male germ cells to genetic defects induced by cancer chemotherapies J. Nac. Can. Inst. Monogr. 34: 31-35.

## LA TERAPIA ANTICANCER MOPP CAUSA DAÑO CROMOSÓMICO ESTRUCTURAL EN ESPERMATOZOIDES DE PACIENTES CON LINFOMA DE HODGKIN

Bertha Molina Álvarez<sup>1</sup>, Silvia Sánchez Sandoval<sup>1</sup>, Armando García Pérez<sup>1</sup>, Ana Niembro<sup>1</sup>, Emma Gallardo<sup>2</sup>, Sara Frias Vázquez<sup>1,3</sup>

Instituto Nacional de Pediatría<sup>1</sup>, S.S, Hospital General de México, S.S<sup>2</sup>, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM<sup>3</sup>, México D.F.

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

*Daño Cromosómico Estructural, Quimioterapia, Linfoma de Hodgkin*

**Introducción.** El linfoma de Hodgkin (LH) es una de las neoplasias pediátricas más frecuentes y tiene una tasa de supervivencia de 80- 95% a 10 años. Las quimioterapias MOPP (Mostaza nitrogenada, Vincristina, Procarbazona y Prednisona), y ABVD (Adriamicina, Bleomicina, Vinblastina, Decarbazona) con o sin radioterapia se han utilizado de manera exitosa, sin embargo, algunos de estos compuestos son agentes alquilantes o radiomiméticos que provocan rupturas en el DNA tanto de las células neoplásicas como normales (1). En estudios previos, por medio del análisis de bandas GTG y M-FISH encontramos que los tratamientos ABVD y MOPP produjeron una frecuencia de alteraciones cromosómicas estructurales en linfocitos de pacientes HL, significativamente mayor a la observada en los individuos sanos (2,3). Se sabe que el esquema MOPP tiene mayor toxicidad que ABVD a nivel de la producción espermática, por lo que es muy importante conocer si el efecto observado en las células somáticas es extendible a las germinales, ya que el daño cromosómico en los espermatozoides podría afectar la salud reproductiva y la descendencia. El objetivo de este trabajo fue determinar el daño cromosómico estructural en espermatozoides de pacientes sobrevivientes a LH tratados con quimioterapia MOPP y ABVD por medio del ensayo FISH multicolor AM8.

**Material y Métodos.** Se estudiaron tres grupos de individuos: a) Dos sujetos sanos, b) Tres pacientes LH tratados con ABVD y c) Tres pacientes LH tratados con MOPP. Todos eran mayores de 18 años, firmaron la carta de consentimiento informado y donaron una muestra de semen 2 a 13 años después de haber recibido la quimioterapia. Se realizó la espermatobioscopía de acuerdo a los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud y se hicieron frotis de cada una de las muestras para realizar el FISH-AM8 (4). Las laminillas se codificaron por una persona ajena al estudio y por cada muestra se analizaron 5,000-10,000 espermatozoides. Con el ensayo AM8 se detectaron alteraciones cromosómicas estructurales como deleciones, duplicaciones, rupturas y alteraciones numéricas del cromosoma 1 y 8 en las células interfásicas. Las frecuencias de aberraciones cromosómicas se analizaron con T de Student.

**Resultados.** Las espermatobioscopías de los individuos sanos y de los pacientes tratados con ABVD y MOPP fueron normales. En cuanto al daño genético, los pacientes MOPP

mostraron una frecuencia de alteraciones cromosómicas estructurales significativamente mayor que la observada en pacientes ABVD y en sujetos sanos; en contraste, no hubo diferencia en las alteraciones numéricas (Tabla 1).

**Tabla 1. Frecuencias de alteraciones estructurales y numéricas detectadas por ensayo FISH-AM8**

Grupo	Alteraciones estructurales	Alteraciones numéricas	Alteraciones totales
Normales	0.00053	0.0004	0.00093
ABVD	0.0006*	0.0011	0.0017
MOPP	0.0048**	0.0016	0.0065

\*P<0.02, T Student, ABVD vs MOPP

\*\* P<0.02, T Student, MOPP vs normales

**Discusión.** Estos resultados indican que después de dos a 13 años post-tratamiento con ABVD o MOPP la producción espermática de los pacientes es normal, el efecto citotóxico de la quimioterapia fue transitorio (5). En cuanto al efecto genotóxico, la quimioterapia MOPP generó un mayor daño cromosómico estructural detectado hasta 13 años después de que los pacientes recibieron el tratamiento; esto probablemente se debe a que el regimen MOPP contiene Procarbazona que es un agente alquilante, capaz de producir rupturas y enlaces cruzados en el DNA y que se ha demostrado que afecta a las células madre germinales masculinas, lo cual podría generar daño genómico a largo plazo (1,5). En contraste, la quimioterapia ABVD no contiene agentes alquilantes que induzcan este tipo de daño. Estos hallazgos son importantes para los pacientes sobrevivientes a LH porque muestra que una proporción de sus células madre germinales tienen daño genético y pueden producir espermatozoides con daño cromosómico heredable que afecte a su descendencia.

**Conclusiones.** La quimioterapia MOPP induce daño genómico estructural y es mas genotóxica que ABVD.

**Agradecimientos.** Este trabajo fue parcialmente financiado por CONACYT-162003, INP03/2013 y Recurso Fiscal INP-E02.

#### **Bibliografía.**

1. Witt KL and Bishop JB. 1996. Mutat Res. 7:209-234.
2. Salas C, et al. 2012. Environ Mol Mutagen. 53:271-280.
3. Ramos S., et al. 2018. Environ. Mol. Mutagen., 768
4. Van Hummelen P, et al. 1996. Human Genetic 98: 608-61
5. Frias S, et al. 2019. Genes (Basel). Jan 10;10(1)

## TAMIZAJE CITOGÉNICO EN BÚSQUEDA DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS CLONALES Y NO CLONALES ASOCIADAS A PROCESOS NEOPLÁSICOS EN PACIENTES CON ANEMIA DE FANCONI

Sánchez Sandoval Silvia<sup>1</sup>, Martínez Martínez Miguel A<sup>1</sup>, Reyes Jiménez Pedro<sup>1</sup>, Rodríguez Gómez Alfredo<sup>1</sup>, García DeTeresa Benilde<sup>1</sup>, Molina Álvarez Bertha<sup>1</sup>, Torres Maldonado Leda<sup>1</sup>, Paredes Aguilera Rogelio<sup>2</sup>, Monsiváis Orozco Angélica<sup>2</sup> y Frías Vázquez Sara<sup>1,3</sup>. 1.Laboratorio de Citogenética, 2.Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría; 3.Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

[sanchezsilvia2000@yahoo.com.mx](mailto:sanchezsilvia2000@yahoo.com.mx)

*Aberraciones cromosómicas, anemia de Fanconi, leucemia mieloide aguda.*

**Introducción.** La anemia de Fanconi (AF) es un síndrome de falla medular hereditaria con elevada predisposición a desarrollar síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda (LMA). En pacientes AF con LMA se han encontrado aberraciones cromosómicas clonales (ACC) como duplicaciones parciales 1q y 3q y/o pérdida parcial o completa del cromosoma 7, además de alteraciones en cromosoma 8, 11 y 16. Se han encontrado ACC y no clonales (ACNC) en prácticamente todos los cánceres estudiados; se ha propuesto que durante la evolución del cáncer este tipo de alteraciones son muy importantes para el diagnóstico y pronóstico de los mismos. El seguimiento hematológico a estos pacientes debe incluir el análisis morfológico y citogenético de la médula ósea (MO), en búsqueda de ACC y ACNC asociadas a malignización.

**Objetivo.** Identificar alteraciones cromosómicas clonales y no clonales previamente asociadas o no a malignización hematológica en pacientes AF.

**Materiales y métodos.** Se realizó el cariotipo en MO e hibridación *in situ* con fluorescencia en interfase (iFISH) en MO y sangre periférica de 12 pacientes AF no trasplantados, con sondas específicas para cromosomas 1q, 3q y 7. Se analizaron por paciente y por tejido, 1000 células por cada cromosoma estudiado.

**Resultados.** En todos los pacientes estudiados se encontraron alteraciones cromosómicas. Mediante cariotipo, todos mostraron ACNC, los cromosomas más involucrados fueron el 7, 8, 18 y 20; en 4/12 pacientes se encontraron las siguientes ACC: a) FANC24, paciente femenina 15 años, anemia aplásica no grave y trasplante de MO, clona 45,XX,-18; b) FANC31, una paciente de 16 años, con anemia aplásica severa y sin trasplante de médula ósea, clonas con -7, -8 y 1p+, murió, c) FANC46, un paciente masculino, 18 años, sin falla medular, ni trasplante, clona 45,XY,-16, d) FANC148 paciente masculino, 9 años, con anemia aplásica severa, sin trasplante, con

clona 47,XY,+8, murió. Además por medio del iFISH se encontró un quinto paciente con una clona 3q-. En sangre periférica no se encontraron ACC con iFISH.

**Discusión.** 5/12 pacientes mostraron cariotipos con evolución clonal. Los pacientes con clonas tienen 35% más riesgo de desarrollar leucemia mieloide aguda o síndrome mielodisplásico, en los tres años posteriores a su observación. Se encontró que las frecuencias de alteraciones cromosómicas incrementan conforme la edad del paciente: hay ACNC en los individuos más jóvenes y en los mayores hay ACNC+ACC. La clona con cromosoma 8 extra no es común para pacientes AF con LMA, sin embargo es en este cromosoma donde se localiza el oncogen *MYC* y el paciente que lo presentó, murió a la edad de 9 años sin desarrollar cáncer aún. En pacientes con predisposición a cáncer es común la búsqueda de alteraciones clonales, sin embargo es de gran importancia poner atención en aquellas alteraciones cromosómicas no clonales, ya que es a partir de éstas que pueden evolucionar clonas celulares directamente relacionadas con procesos neoplásicos.

**Conclusión.** Estos resultados sugieren que las clonas encontradas en pacientes AF antes de desarrollar LMA, son diferentes a las esperadas, esto resalta la importancia de dar seguimiento integral que incluya búsqueda de alteraciones cromosómicas lo cual permite una mejor estimación pronóstica y permite planificar un tratamiento oportuno a estos pacientes.

**Agradecimientos.** Financiamiento INP 041-2014 y Proyecto CONACyT/FOSISSS 2337-21

**Bibliografía.** 1. Mehta PA, Harris RE, Davies SM, Kim MO, Mueller R, et al. 2010. Cancer Genet Cytogenet. Dec;203(2):180-6.

2. Rochowski A, Olson SB, Alonzo TA, Gerbing RB, Lange BJ, Alter BP. 2012. Pediatr Blood Cancer. Nov;59(5):922-4.

## PROPUESTA DE UNA PRUEBA DE IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES CROMOSÓMICAS COMUNES POR RT-PCR PARA PACIENTES CON LEUCEMIA AGUDA INFANTIL

Idalid Cuero Quezada<sup>1</sup>, Conrado E. Uría Gómez<sup>1</sup>, Antonio Sandoval Cabrera<sup>2</sup>. 1) Facultad de Química UAEMex  
2) Laboratorio de alta especialidad en Hemato-Oncología, Hospital para el Niño, IMIEM, Toluca. Toluca Méx,  
e-mail: [idalid95@hotmail.com](mailto:idalid95@hotmail.com); [sandoval.mx@gmail.com](mailto:sandoval.mx@gmail.com)

*Palabras clave:* alteraciones cromosómicas, leucemia aguda infantil, RT-PCR

**Introducción:** La leucemia es el principal tipo de cáncer en la población infantil. Algunas alteraciones cromosómicas se han establecido como factor de riesgo en los pacientes pediátricos que cursan con esta enfermedad. Su identificación mediante una técnica sensible y específica como es la RT-PCR permite estratificar el riesgo de los pacientes para brindarles un tratamiento oportuno que incida positivamente su sobrevida [1]. Desafortunadamente para algunos centros de salud resulta inaccesible por su alto costo; por este motivo, se propuso diseñar una prueba por RT-PCR para la identificación de alteraciones cromosómicas comunes en pacientes con leucemia aguda infantil que sea específica, robusta y económica.

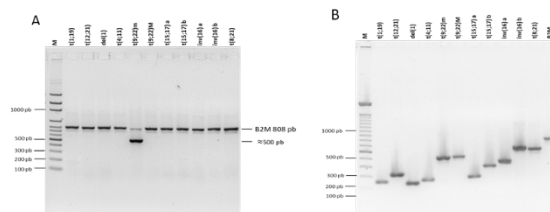
**Material:** Hemavision© 28N, células competentes de *E. coli* TOP10, kit de clonación Sticky-End de CloneJET PCR, TRIzol™ Reagent, SuperScript® III First-Strand Synthesis System for RT-PCR, HotStarTaq® DNA Polymerase.

**Métodos:** La propuesta de la prueba consistió en el diseño de oligonucleótidos para la identificación por RT-PCR de las alteraciones cromosómicas más prevalentes y de mayor utilidad pronóstica en leucemia como son: t(1;19)(q23;p13), t(12;21)(p13;q22), del(1)(p32), t(4;11)(q21;q23), t(9;22)(q34;q11), t(15;17)(q24;q21), inv(16)(p13;q22) y t(8;21)(q22;q22), que incluye un control interno de  $\beta$ -2mioglobulina (B2M). Los oligonucleótidos fueron probados en muestras previamente analizadas con el kit comercial Hemavision® 28N como portadores de las alteraciones elegidas y sus amplificados clonados en el vector pJET2.1 para evaluar su especificidad mediante secuenciación. Estos mismos a su vez sirvieron como controles positivos para cada alteración.

**Resultados:** La propuesta final tiene la capacidad de reconocer las 8 alteraciones más comunes con sus 47 rearrreglos exónicos. La implementación de esta prueba resultaría en la disminución del 93% en el costo para la determinación de alteraciones cromosómicas comunes por RT-PCR.

**Discusión:** La propuesta presentada es el primer paso para la implementación de una prueba diagnóstica que resultaría en la disminución del 93% en el costo para la determinación de alteraciones cromosómicas comunes por RT-PCR, tiene la capacidad de detectar las alteraciones cromosómicas que se presentan entre un 30.4 al 41.8% del total de pacientes infantiles con diagnóstico de leucemia aguda, e incluso es útil para la

detección del 22% de pacientes adultos que ingresan por diagnóstico de leucemia [2-4]. Será necesario explorar la sensibilidad analítica de la prueba, explorar otros métodos de síntesis de cDNA y finalmente realizar un estudio comparativo de prueba diagnóstica con la prueba equivalente Hemavision® 28N.



**Figura 1.** Electroforesis en gel de agarosa de la propuesta de RT-PCR para las alteraciones cromosómicas más comunes en leucemia aguda infantil. A) Resumen de PCR de los plásmidos como control positivo de la propuesta. B) Prueba de la propuesta para una muestra con la alteración t(9;22)(q34;q11).

**Conclusiones:** Se logró proponer una prueba para la identificación de alteraciones cromosómicas más frecuentes en leucemia aguda infantil por RT-PCR (Figura 1B), cuya implementación hará más accesible esta prueba diagnóstica a la población. Se generaron controles para cada prueba con pacientes positivos a estas alteraciones cromosómicas como se observa en la Figura 1A. Se verificó la identidad de las secuencias de oligonucleótidos diseñadas mediante la secuenciación de Sanger automatizada de forma bidireccional.

**Agradecimientos:** al Laboratorio de alta especialidad en Hemato-Oncología, Hospital para el Niño, IMIEM, Toluca.

**Bibliografía:** 1) Tefferi, A.D., G.W.; Litzow, M.; Cortes, J.; Mauro, M.J.; Talpaz, M.; Katarjian, H.M., *Chronic Myeloid Leukemia: Current Application of Cytogenetics and Molecular Testing for Diagnosis and Treatment*. Mayo Clin Proc, 2005. **80**(3): p. 390-402. 2) Song, M.J., et al., *Diagnostic utility of a multiplex RT-PCR assay in detecting fusion transcripts from recurrent genetic abnormalities of acute leukemia by WHO 2008 classification*. Diagn Mol Pathol, 2012. **21**(1): p. 40-4. 3) Kim, B., et al., *The added values of multiplex reverse transcriptase-PCR followed by mutation screening in the initial evaluation of acute leukemia*. Int J Lab Hematol, 2016. **38**(4): p. 444-53. 4) Moorman, A.V., et al., *A population-based cytogenetic study of adults with acute lymphoblastic leukemia*. Blood, 2010. **115**(2): p. 206-14.

## TOPOGRAFÍA NUCLEAR DE LOS TERRITORIOS CROMOSÓMICOS 9 Y 22 EN CÉLULAS CD34+ DE MÉDULA ÓSEA DE PACIENTES CON LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Eunice Fabian-Morales<sup>1\*</sup>, Yameli L. Rodríguez Torres<sup>1</sup>, Adriana A. Gudiño Gómez<sup>1</sup>, David Vallejo Escamilla<sup>1</sup>, Rodrigo González-Barrios<sup>1</sup>, Clementina Castro Hernández<sup>1</sup>, Alfredo De La Torre Luján<sup>2</sup>, Luis Alonso Herrera-Montalvo<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología (INCan)-Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). <sup>2</sup>Departamento de Hematología, INCan. <sup>3</sup>Dirección General del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), Ciudad de México, México. \*fabeunice@gmail.com

*Palabras clave: Territorios Cromosómicos, Translocación Cromosómica, Leucemia Mieloide Crónica*

**Introducción:** Durante la interfase, los cromosomas ocupan un espacio limitado dentro del núcleo, denominado territorio cromosómico (TC)<sup>1</sup>. La organización espacial no aleatoria de los TCs y su cercanía dentro del núcleo contribuye a determinar el resultado de las translocaciones cromosómicas<sup>2</sup>. La t(9;22) en células troncales hematopoyéticas, además de ser un factor etiológico para la leucemia mieloide crónica (LMC), es un claro ejemplo de lo que se considera una aberración cromosómica no aleatoria<sup>3</sup>. Así mismo, la distribución espacial de los TCs está regulada por factores epigenéticos como las modificaciones postraduccionales de histonas. Estas modificaciones también están directamente relacionadas con la topología de la cromatina en estos TCs, lo cual es relevante ya que la relativa conformación de la cromatina se ha relacionado con la susceptibilidad a generar translocaciones<sup>4</sup>. El objetivo del presente proyecto es determinar la disposición 3D de los TCs 9 y 22 y los genes BCR-ABL en células CD34+ de médula ósea (MO), así como mapear y cuantificar la distribución de las modificaciones de histonas H3K27me3 y H3K9ac en dichos TCs.

**Material:** Las poblaciones de estudio incluyen muestras de MO de pacientes con LMC al momento del diagnóstico (RxDx) y en respuesta completa (RC), así como muestras de MO movilizada de donadores sanos (MBM).

**Métodos:** Las muestras de MO fueron procesadas para la selección positiva de células CD34+ (CD34 MicroBead Kit UltraPure, Miltenyi Biotec). Estas células se procesaron para 3D-FISH y 3D inmuno-FISH, preservando la estructura original de los núcleos. Las imágenes se adquirieron mediante Microscopía de Iluminación Estructurada tridimensional (3D-SIM) con el equipo Elyra PS.1, Zeiss. Para las medidas de distancias, se tomó en cuenta el centro geométrico de cada TC y de las señales de los genes BCR y ABL en al menos 25 núcleos para cada caso. Así mismo, se determinó el volumen tanto de los TCs 9 y 22 como de los núcleos de las células CD34+ en todas las poblaciones.

**Resultados:** Las distancias entre los TCs 9 y 22 fueron significativamente mayores en la población de LMC RC comparadas con la población de MBM. Sin embargo, y a pesar de que los TCs se encuentran más alejados en la

población LMC RC, las distancias entre los genes BCR y ABL1 mostraron una mayor cercanía comparado con la población donadora sana (MBM) y desestimando la población de LMC RxDx, dado que la translocación está presente en estas células. Al analizar el volumen de los núcleos entre las poblaciones, no encontramos diferencias significativas. Este volumen nuclear fue tomado en cuenta para normalizar los volúmenes de los TCs en cada una de las poblaciones. Encontramos que tanto el TC9 como el TC22 es significativamente mayor en la población de LMC RxDx. Observamos que la ubicación del TC22 tendía hacia el centro y el TC9 hacia la periferia nuclear. Mientras tanto, los genes BA se ubicaron más cerca del centro nuclear que el centro geométrico de los TCs respectivos. Adicionalmente, fueron mapeadas las modificaciones de histonas H3K9ac y H3K27me3 en los TCs 9 y 22 mediante la técnica de 3D inmuno-FISH. De lo cual se encontró que el enriquecimiento de H3K27me3 parece disminuir significativamente en el TC22 de células de la población LMC RC.

**Discusión y Conclusiones:** Se presentan las características topográficas de los TCs 9 y 22 en núcleos de células CD34+ provenientes de MO sana y de pacientes con LMC al momento del diagnóstico y en RC. Se definen las posiciones tridimensionales de dichos cromosomas y se propone que una proximidad espacial de estos incrementa la probabilidad de un intercambio de secuencias generando una translocación cromosómica.

**Agradecimientos:** Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, UNAM-CONACYT. Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, UNAM, número IN208815

### Bibliografía:

- Cremer T, Cremer M. Chromosome Territories. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2010;2(3):003889.
- Branco MR, Pombo A. Intermingling of chromosome territories in interphase suggests role in translocations and transcription-dependent associations. PLoS Biol. 2006;4(5):e138.
- Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. Blood. 2000; 96(10):3343-56.
- Meaburn, K. J., Misteli, T. & Soutoglou, E. Spatial genome organization in the formation of chromosomal translocations. *Semin. Cancer Biol.* 2007. **17**, 80-90.

## DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN DE UNA PRUEBA MOLECULAR PARA LA DETECCIÓN DE 44 TRANSLOCACIONES RECURRENTES EN DESÓRDENES HEMATOLÓGICOS

<sup>1</sup>Geovana Calvo-Anguiano, <sup>1</sup>José de Jesús Lugo-Trampe, <sup>2</sup>Laura Villareal-Martínez,

<sup>1</sup>Marisol Ibarra-Ramírez y <sup>1</sup>Laura Elia Martínez-de-Villareal.

Universidad Autónoma de Nuevo León: <sup>1</sup>Departamento de Genética, Facultad de Medicina,

<sup>2</sup>Servicio de Hematología del HU. [gcalvo.ang@gmail.com](mailto:gcalvo.ang@gmail.com)

*palabras clave: Desordenes hematológicos, panel molecular, PCR-Multiplex.*

**Introducción:** La determinación de los reordenamientos cromosómicos (translocaciones, inserciones e inversiones) en el momento del diagnóstico se considera uno de los factores pronóstico más importante en las leucemias(1). La técnica citogenética (cariotipo) tiene desventajas respecto a que no siempre se obtienen suficientes metafases para su análisis y la sensibilidad no supera la del FISH para algunos rearrreglos específicos. Por esta razón, se han desarrollado técnicas de biología molecular más sensibles para detectar los reordenamientos moleculares que se producen como consecuencia de las alteraciones cromosómicas(2-4). Sin embargo, el uso de estas tecnologías resulta ser costoso ya que se realiza una búsqueda en específico de cada rearrreglo. El objetivo de este trabajo fue el desarrollo e implementación de una prueba molecular para la detección múltiple de translocaciones recurrentes en los desórdenes hematológicos, que sea costo-efectiva y de alta sensibilidad y especificidad.

**Material:** Se extrajo RNA total con el Kit NucleoSpin® RNA Blood (Macherey-Nagel). El RNA complementario (cDNA) fue sintetizado a partir de 1 µg de RNA con el kit SuperScript IV Vilo Master Mix (ThermoFisher). Se adquirieron controles positivos comerciales, se utilizó primer BLAST para el diseño de los cebadores.

**Metodología:** El presente trabajo se llevó a cabo en tres etapas. **Etapas 1. Análisis bioinformático.** Se realizó una búsqueda bibliográfica de todos los puntos de ruptura y actualización de la nomenclatura de las translocaciones para el diseño de oligonucleótidos e identificación de 44 translocaciones y todas sus variantes. **Etapas 2. Estandarización del panel de translocaciones.** Se utilizaron controles comerciales de RNA positivos y controles sintéticos. El proceso de estandarización se realizó utilizando 10 Mix's de primers (4 y/o 5 pares), además se incluyó a *GAPDH* como control endógeno de la reacción de RT-PCR. Si algún mix es positivo para una translocación, se realiza una segunda PCR de manera individual de ese conjunto de primers para determinar la translocación y variante a la que es positiva la muestra. **Etapas 3. Detección de fusión génica.** Se analizaron 33 muestras con diagnóstico de LLA con el panel molecular para la identificación de rearrreglos cromosómicos.

**Resultados:** Se estandarizaron 10 reacciones de PCR

multiplex que incluye un total de 44 translocaciones de interés clínico, basándose en el uso de controles positivos, sintéticos así como la caracterización molecular de pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfocítica Aguda detectándose en 20% de los pacientes la translocación cromosómica *ETV6-RUNX1*.

**Discusión:** Los rearrreglos cromosómicos son cruciales en el diagnóstico y tratamiento de la leucemia. Las técnicas de biología molecular que permiten la detección de múltiples fusiones de genes mediante RT-PCR-Multiplex, constituyen un importante aporte para la mejor caracterización de las alteraciones genéticas en las enfermedades onco-hematológicas; las cuales serán de gran utilidad en el diagnóstico y monitoreo de estas enfermedades.

**Conclusiones:** Se logró implementar el uso de un panel de 44 translocaciones que es costo-efectivo como una prueba complementaria a los cariotipos de desórdenes hematológicos para incrementar el poder diagnóstico en estas enfermedades.

### Agradecimientos:

Al Departamento de Genética de la Facultad de Medicina, UANL, por el financiamiento otorgado.

Al Servicio de Hematología del Hospital Universitario por la colaboración para la recolección de muestras.

### Bibliografía.

1. Krzysztof Mrózek, David P. Harper, Peter D. Aplan. 2009. Hematol Oncol Clin North Am. Cytogenetics and Molecular Genetics of Acute Lymphoblastic Leukemia. 23(5): 991
2. Yanliang Jin et al., 2015. Cancer Medicine. Determination of ETV6-RUNX1 genomic breakpoint by next-generation sequencing. 337-351
3. Sanam Loghavi, Jeffery L. Kutok, Jeffrey L. Jorgensen, 2015. American Journal of Clinical Pathology. B-Acute Lymphoblastic Leukemia/Lymphoblastic Lymphoma. 5;144:393-410
4. Peter D. Aplan. 2005. Trends Genet. Causes of oncogenic chromosomal translocation. 22(1): 46-55.



## ANÁLISIS POR MLPA DE PACIENTES CON CARDIOPATÍAS TRONCOCONALES.

David Cruz Robles<sup>1</sup>, Edith Álvarez-León<sup>1</sup>, Mariana Rives Güendulain<sup>1</sup>, Alfonso Buendía H<sup>1</sup>, Roberto Guevara Yañez<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Instituto Nacional de Cardiología, "Ignacio Chávez"; <sup>2</sup>Laboratorio BIOGEN.

[crumis@hotmail.com](mailto:crumis@hotmail.com)

**Palabras clave:** Cardiopatía Congénita, 22q11.2, MLPA.

**Introducción:** El 17% de los pacientes que presentan defectos troncoconales son portadores de la delección 22q11, también conocida como Síndrome DiGeorge (DGS, OMIM# 188400)/Velocardiofacial (VCF, OMIM #192430), Shprintzen, Takao o Anomalías Faciales conotruncuales; los cuales están relacionados con alteraciones de la cresta neural y el segundo campo cardiaco. El síndrome del22q11 se presenta en uno de cada 3900 a 9700 niños, quienes además de la cardiopatía congénita presentan más de 150 características clínicas: principalmente deficiencias inmunes, retraso en el desarrollo psicomotor, dismorfias faciales y palatinas y dificultad en la alimentación<sup>1</sup>. Esta gran heterogeneidad genética y variabilidad fenotípica<sup>2</sup> nos motiva a estudiar el Sdel22q11, pues en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez se atiende a un promedio de 35 pacientes al año con características clínicas de éste Síndrome.

El objetivo fue analizar la del22q11, por medio de MLPA<sup>3</sup>, en el DNA de pacientes con cardiopatías troncoconales.

**Material:** Se incluyeron 180 pacientes con Cardiopatía Troncoconal (Tetralogía de Fallot, Atrisia pulmonar c/s colaterales aortopulmonares, Tronco arterioso, doble tracto de salida del ventrículo derecho, arco aórtico interrumpido, etc.) diagnosticados en el departamento de Cardiopediatría del Instituto Nacional de Cardiología, "Ignacio Chávez" desde Abril del 2012 a Mayo del 2016.

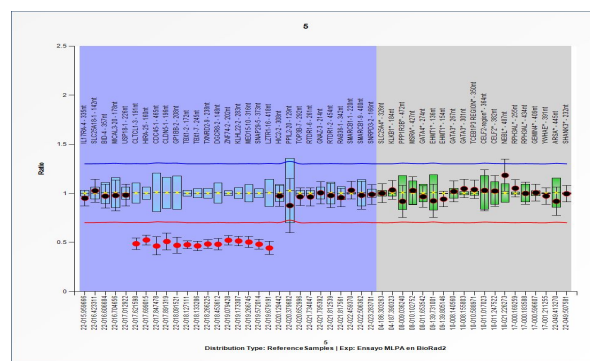
**Métodos:** Los pacientes y tutores firmaron una carta de asentimiento y consentimiento informado y fueron valorados por Médico Genetista, para obtener historia clínica y exploración física detallada, e identificar la presencia de malformaciones y alteraciones del desarrollo asociadas, así como retraso mental. Otros síndromes diferentes al síndrome del22q11 fueron excluidos. Se obtuvo muestra de sangre de los pacientes para realizar Cariotipo, Hibridación *in situ* con fluoescencia (FISH) utilizando la sonda TUPLE1/ARSA (Vysis) y MLPA (MRC Holland p250).

**Resultados:** La cardiopatía congénita más frecuente en este grupo de pacientes fue la Tetralogía de Fallot (25.86%) seguida por la Atrisia/Estenosis pulmonar (12%), CIA y PCA con la misma frecuencia (6.89%). El estudio por cariotipo no identificó aberraciones cromosómicas numéricas ni estructurales en ningún paciente, aunque se detectaron algunos polimorfismos comunes

(46,XY,22pstk; 46,XY,9qh+) en 6 pacientes. La técnica de FISH detectó un 30% de pacientes positivos para la del 22q11, al igual que MLPA; sin embargo, se encontró una concordancia del 96% entre ellas. Por otro lado, la técnica de MLPA evidenció variaciones atípicas en pacientes negativos a la delección 22q11.2 por FISH e incluso duplicaciones y delecciones en otras regiones que no abarca la sonda TUPLE1. Así mismo, MLPA detectó la delección completa (hemicigota de la región CLTCL1-3 a la región LZTR1-16) en un paciente con FISH negativo (Figura 1).

Figura 1. Delección típica del Sdel22q11.2 por MLPA

**Conclusiones:** La Tetralogía de Fallot es la cardiopatía



congénita más frecuente causada por la del22q11. El 100% de los pacientes presentó un cariotipo normal. MLPA puede ser una técnica alternativa para la confirmación del diagnóstico molecular del síndrome del22q11. Éste es el primer trabajo nacional que utiliza MLPA en estos pacientes.

**Agradecimientos:** CONACyT 0169478. INCICH 12-759.

### Bibliografía:

- 1) Huber J, Peres VC, de Castro AL, dos Santos TJ, da Fontoura Beltrão L, et al. 2014. *Pediatr Cardiol*. 35(8):1356-62
- 2) Michaelovsky E, Frisch A, Carmel M, Patya M, Zarchi O., et al. 2012. *BMC Medical Genetics*, 13:122.
- 3) Fernandez L, Lapunzina P, Arjona D, López Pajares I, García-Guereta L, et al. 2005. *Clin Genet*, 373-378.



## PROPUESTA DE UN GRUPO DE TRABAJO MULTICÉNTRICO PARA ESTABLECER LOS CRITERIOS CITOGENÉTICOS EN LA DESCRIPCIÓN DE LOS HETEROMORFISMOS DE LOS CROMOSOMAS Y, 1, 9, 16, Y ACROCÉNTRICOS

Roberto Guevara-Yañez<sup>1</sup>, María de la Concepción Adriana Yerena de Vega<sup>1</sup>, Gustavo Hernández Endañu<sup>1</sup>, Carmen Arellano<sup>2</sup>, Laura Cano Mateo<sup>2</sup>, Silvia del Carmen Arenas Díaz<sup>2</sup>, María de Jesús Gaytán García<sup>3</sup>, Sandra Elma Sánchez Camacho<sup>4</sup>, Linda Beatriz Muñoz Martínez<sup>5</sup>, Ariadna Berenice Morales Jimenez<sup>5</sup>, Janette Vega Miranda<sup>6</sup>, Mónica Quintana Palma<sup>7</sup>, Conrado Emilio Uría Gómez<sup>8</sup>, María Guadalupe Arteaga Ontiveros<sup>8</sup>, Elizabeth Martínez Álvarez<sup>9</sup>.  
 BIOGEN Laboratorio<sup>1</sup>, CITODIAGNOSIS<sup>2</sup>, Hospital Central de Alta Especialidad Sur PEMEX<sup>3</sup>, Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez<sup>4</sup>, Hospital Infantil de México Federico Gomez<sup>5</sup>, Hospital de la Mujer<sup>6</sup>, Instituto Nacional de Perinatología<sup>7</sup>, Laboratorio de Citogenética Clínica y Perinatal<sup>8</sup>, ORTHIN Laboratorio<sup>9</sup>.  
 robertgy@hotmail.com

*Palabras claves:* Heteromorfismos, polimorfismos, inversiones.

**Introducción.** Los heteromorfismos cromosómicos, tradicionalmente conocidos como polimorfismos cromosómicos, incluyen diferentes tamaños e inversiones de los bloques de heterocromatina en los cromosomas Y, 1, 9 y 16 así como de los satélites y tallos de los cromosomas acrocéntricos (1,2). En la actualidad existe gran controversia cuando se informan estos heteromorfismos en el resultado de un estudio cromosómico. La bibliografía revisada informa un incremento de la frecuencia de estos heteromorfismos en parejas con infertilidad, pérdidas reproductivas y pacientes con retraso mental, en comparación con una población control (3, 4, 5, 6, 7, 8). Un grupo de 9 laboratorios nacionales tanto institucionales como privados nos hemos reunido en un taller, para analizar las diferentes posturas de inclusión o no inclusión de estos heteromorfismos en el informe final del cariotipo.

**Objetivo.** Homogenizar los criterios para el reporte de los heteromorfismos en el resultado citogenético.

**Material y Métodos.** Reunión en un taller durante 6 meses. Revisiones bibliográficas. Los diferentes laboratorios participantes enviaron su casuística de 3 años (n=5,108 casos) e imágenes de un promedio de 5-7 casos para ser discutido y analizados.

Para el análisis se utilizaron los criterios propuestos por el de Patil - Lubs y Lhier (Tabla1).

NIVEL	TAMAÑO RELATIVO
1	$\leq 0.5 \times 16p$
2	$> 0.5 - 1.0 \times 16p$
3	$> 1 - 1.5 \times 16p$
4	$> 1.5 - 2 \times 16p$
5	$> 2 \times 16p$

Tabla 1. Criterios establecidos por Patil – Lubs 1984. Consiste en comparar el tamaño de la heterocromatina constitutiva con la longitud del brazo corto (p) del cromosoma 16 de la misma metafase.

**Resultados.** Las imágenes enviadas por los laboratorios participantes fueron analizadas con los criterios antes mencionados. Los heteromorfismos más frecuentes fueron en los cromosomas Y, 1 y 9 ubicados en el nivel 2 según la tabla de Patil-Lubs.

**Discusión.** Se identifican los heteromorfismos incluyendo los de los cromosomas acrocéntricos pero no se manifiestan en el reporte. Es importante para una adecuada

interpretación de los heteromorfismos que el reporte citogenético contenga esta información para que el clínico tome las acciones correspondientes. A pesar de que los heteromorfismos se han estudiado por décadas no hay informes concluyentes de su participación directa del impacto clínico. Sin embargo en algunos países se propone que no se informe la presencia de los heteromorfismos. El grupo de los laboratorios participantes seguirá trabajando para poder unificar los criterios y hacer una propuesta que se aplique en la emisión de los resultados. Muchas técnicas de citogenética clásica han caído en desuso, se propone retomarlas para realizar talleres de capacitación en estas técnicas.

**Conclusiones.** Los laboratorios participantes si identifican los heteromorfismos Y, 1,9 y 16, sin embargo, en los acrocéntricos se observaron discrepancias. Proponemos mencionarlos siempre y cuando cumpla con los criterios de Patil - Lubs (1977) y Lhier(2016). Siempre se debe reportar cualquier heteromorfismo que se observe junto con una nota en el mismo que haga énfasis en que se trata de una variante estructural frecuentemente observada en población normal.

**Agradecimientos.** A todos los hospitales y laboratorios participantes.

### Bibliografía.

1. Liehr, T. Cytogenetically visible copy number variations (CG-CNVs) in banding and molecular cytogenetics of human; about heteromorphisms and euchromatic variants. 2016. *Molecular cytogenetics*, 9(1), 5. 2. Denise Mari C, Fernanda AM, Rubens PN, et al. Correlation between chromosomal variants and male infertility in a population of Brazilian infertile men. *Reproductive System & Sexual Disorders*. 2012;1(1):1-6.

3. Palma Padilla Virginia. Heterocromatina Constitutiva. Frecuencia de Polimorfismos cromosómicos en recién nacidos consecutivos en la Ciudad de México y patrones de segregación. Tesis de Licenciatura. Facultad de Ciencias 1978. 5. Oswaldo Mutchinick, Francisco Sánchez, Ruben Lisker, Salvador Armendarez, Josefina Calójero, Lizbeth Ruz. Heterochromatin C sizes distribution of 1,9,16 and Y in a sample of the Mexican population: Comparison of two quantitativemethods measurement. 1987. *La Rev. Invest Clin. México*.123-130.

## PRESENTACIÓN DE UN CASO DE SÍNDROME DE DELECIÓN 1p36 POR UN CROMOSOMA DERIVADO DE UNA TRANSLOCACIÓN (1;8)(p36;q24.21)[25]mat.

Perla Rocío Robledo Ramírez<sup>1</sup>, Ariadna Berenice Morales Jiménez<sup>1</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>. Rodrigo Moreno Salgado<sup>1</sup>

1) Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

[perla\\_rocio1010@hotmail.com](mailto:perla_rocio1010@hotmail.com); [rmoreno@himfg.edu.mx](mailto:rmoreno@himfg.edu.mx)

Palabras clave: *Síndrome deleción 1p36, translocación balanceada.*

**Introducción.** El síndrome de deleción 1p36 o también conocido como síndrome de monosomía 1p36 es la deleción terminal más común con una prevalencia estimada de 1 en 5000 y 1 en 10 000 embarazos. (1)

Esta patología representa del 0,5% al 1,2% de los casos de discapacidad intelectual sindrómica.

Los pacientes suelen presentar grados variables de retraso del desarrollo/discapacidad intelectual y rasgos craneofaciales distintivos que incluyen micro-braquiefalia, cejas rectas, ojos hundidos, puente nasal plano, hipoplasia medio facial, hipo o hipertelorismo, fisuras palpebrales descendentes, fontanela anterior grande y de cierre tardío y pabellones auriculares de baja implantación. Así como complicaciones multisistémicas. Se presenta hipotonía y convulsiones en aproximadamente la mitad de los casos. (2)

**Objetivo:** Describir el caso de una paciente con síndrome de deleción 1p36 resultado de una translocación balanceada. Y la descripción de las manifestaciones clínicas que debutaron en este caso.

**Caso clínico.** Femenino de 3 años 2 meses, producto de la primera gesta, padres jóvenes al momento de la concepción, no consanguíneos, comunidad endogámica. Durante valoración prenatal se reporta USG del primer trimestre con anomalía cerebral no especificada sin embargo se descarta en estudios posteriores. Nace a las 42 semanas, vía abdominal por falta de progresión en el trabajo de parto, peso 2,563g, se desconoce talla y apgar 6/9, se presentó hipotonía, permaneció en hospitalización durante 20 días con diagnóstico de asfixia perinatal, sepsis temprana y síndrome de dificultad respiratoria. Referida al Hospital Infantil de México Federico Gómez a los 20 días de vida para manejo de cardiopatía congénita. Es conocida por el servicio de Genética al año cuatro meses para abordaje de, peso y talla baja, retraso global del desarrollo, epilepsia focal estructural, síndrome dismórfico, disfagia orofaríngea, paladar hendido submucoso, hipoacusia profunda bilateral, persistencia de conducto arterioso y camptodactilia.

Exporación física: Edad aparente menor a la cronológica braquicefalia, cabello delgado y escaso de distribución heterogénea, fontanela anterior amplia, frente prominente, cejas horizontales y fisuras palpebrales oblicuas ascendentes, epicanto bilateral, puente nasal deprimido con punta bulbosa, filtrum borrado, labios delgados, paladar hendido submucoso, pabellones de adecuada implantación, tórax con estrechez torácica y soplo sistólico, abdomen sin alteraciones, genitales femeninos con hipoplasia de labios menores, extremidades con camptodactilia de 3° a 5° dedo en ambas

manos y 2° dedo de longitud mayor, pies 2° orjejo implantación anormal.

RMN de encéfalo: ventrículos laterales y tercer ventrículo con aumento de tamaño.

Material y métodos: Se realizó en el paciente cariotipo con bandas GTG y posteriormente FISH para la región 1p36. Para completar abordaje se solicitó cariotipo con bandas GTG a ambos padres.

Resultados: Cariotipo y FISH de la paciente:

46,XX,add(1)(p36.3)[25]

46,XX,der(1)t(1;8)(p36;q24.2)mat[25]

.ish der(1)t(1;8)(p36;q24.2)mat(p58-,1q25+)[10]

Cariotipo de la madre:46,XX,t(1;8)(p36;q24.21)[25]

**Discusión:** Los reordenamientos cromosómicos desbalanceados ocurren en aproximadamente en el 0.6% de los nacidos vivos. (3) La mayoría de los extremos cromosómicos se caracterizan por falta de bandas G distintiva, por lo tanto, reordenamientos pequeños en estas regiones son difíciles de detectar mediante cariotipo, en cambio, la técnica de FISH permite identificar estos cambios submicroscópicos. Para su realización, la sospecha clínica específica es muy importante. En el caso de la paciente descrita, la causa del fenotipo es un desbalance cromosómico derivado de una translocación balanceada de origen materno. Que como se ha descrito en la literatura, aumenta sustancialmente el riesgo de recurrencia de un evento desbalanceado en la descendencia. Por lo tanto, el cariotipo en ambos padres y el FISH con sondas específicas de la región subtelomérica debe considerarse en los casos de monosomía 1p36, para detectar desequilibrios segmentarios e identificar reordenamientos parentales. Los reportes actuales muestran que la casusa principal de dicho síndrome son las deleciones *de novo*. Actualmente se desconoce el porcentaje de casos que se deban a un rearrreglo balanceado materno o paterno, por lo que este caso aporta al mejor conocimiento de esta patología.

**Conclusión:** Debido a que las deleciones en el síndrome de 1p36 y las características fenotípicas son variables, (4) es importante confirmar la sospecha clínica mediante estudios citogenéticos.

Otro punto a tener en cuenta es la importancia de buscar un rearrreglo balanceado en alguno de los padres para poder brindar un asesoramiento genético individualizado.

**Bibliografía.** 1.Guterman S, et al.Wiley Prenat Diagnosis. 2019. 2. Seo GH, et al. Korean J Pediatr. 2016. 3. Battaglia A. Brain Dev. 2005. Heilstedt HA, et al. Am J Med Genet. 2003.

## CROMOSOMA 2 EN ANILLO. REPORTE DE CASO Y REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Jorge Antonio Carrillo Reyes<sup>1</sup>, Samuel Gómez Carmona<sup>2</sup>, Yuritz Santillán Hernández<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Universidad Pablo Guardado Chávez, Chiapas

<sup>2</sup>Centro de rehabilitación e inclusión infantil teletón, Chiapas

<sup>3</sup>Servicio de Genética Médica del CMN 20 de noviembre ISSSTE, Ciudad de México.

<sup>1</sup>[jorgeantonio carrillo@hotmail.com](mailto:jorgeantonio carrillo@hotmail.com), <sup>2</sup>[neofio1000@hotmail.com](mailto:neofio1000@hotmail.com)

*Palabras Clave: Cromosoma, Anillo, Microdelección*

**Introducción:** Los cromosomas en anillo se forman cuando existen rupturas en sus brazos (usualmente en regiones subteloméricas) con una consecuente reunión de sus extremos "pegajosos". Se han reportado involucrados cada uno de los cromosomas humanos. La estructura anular del cromosoma genera diferentes desbalances en cada división celular mediado por situaciones mecánicas, físicas y de efecto intercromosómico, y, por consiguiente, linajes celulares en mosaico, apoptosis incrementada por inestabilidad genómica y la supervivencia de linajes aneuploides. En particular, el cromosoma 2 en anillo ha sido reportado únicamente en 18 casos en la literatura de 1979 a la fecha a nivel mundial. Algunos casos han sido analizados por aCGH para conocer el tamaño y las regiones involucradas (deleciones que varían en un rango de 1.5 a 3.5 MB), dentro de los cuales 77% (14 pacientes) comparten el punto de ruptura en 2p25 y 72% (13) el punto de ruptura en 2q37. Las principales características clínicas son retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), microcefalia, hipotonía, retraso psicomotor, disgenesia cerebral, dismorfias faciales (occipital plano, cejas arqueadas, fisuras palpebrales dirigidas hacia arriba, hipertelorismo, epicanto interno, puente nasal deprimido, filtrum largo, micrognatia, implantación baja de pabellones auriculares), cuello corto, clinodactilia del quinto dedo, braquidactilia, pliegue transversal único, deformidades del pie, hiperlaxitud articular, cardiopatía congénita (distintivamente múltiples defectos en el tabique interventricular, porción muscular) alteraciones urogenitales, esqueléticas y manchas café con leche.

El objetivo del trabajo es la describir y reportar un caso de un paciente con cromosoma 2 en anillo.

**Caso Clínico.** Femenino de 6 años de edad, referido al servicio de CRIT Chiapas con el diagnóstico clínico y citogenético de Cromosoma 2 en anillo. Antecedentes familiares: Madre de 48 padre de 45 años. Resto negado. Antecedentes prenatales: Amenaza de aborto 1er trimestre, RCIU, oligohidramnios y microcefalia identificados desde el 6to mes de gestación. Antecedentes perinatales: Nace a las 35 SDGXFUM, sufrimiento fetal, peso de 1750 gr, talla: 41 cm, APGAR 7/9 Ingresada al nacimiento por dificultad respiratoria e hipotonía. DPM: Apertura ocular: al nacimiento, fijación de mirada: 1 año 6 meses, sostén cefálico: 1 año, sedestación: 2 años 8 meses, inicia bipedestación.

Lenguaje: Balbuceo: 2 años. Monosílabos: 5 años. Exploración física: Microcefalia, frente amplia, occipital plano fisuras palpebrales dirigidas hacia arriba, telecanto, epicanto, pabellones bien conformados e implantados, puente nasal ancho y deprimido, cavidad oral sin alteraciones, cuello regular, tórax normolineo, cardiopulmonar sin compromiso, abdomen blando, sin hernias o megalias, genitales femeninos, extremidades sin limitación en los arcos de movimiento, braquidactilia, clinodactilia del 5to dedo bilateral, manos carnosas, dorso con hoyuelo presacro. Piel, múltiples manchas café con leche.

**Material y Métodos.** Tomografía axial computada cerebral (TAC) EEG, Serie sea. Ecocardiograma (ECO). USG Abdominal. Cariotipo en sangre periférica.

**Resultados.** TAC: Atrofia Cortico Subcortical EEG: Actividad Epileptiforme, Serie Ósea, ECO y USG: Sin alteraciones. Cariotipo: 46,XX,r(2)(p25;q37)[30].

**Tabla 1. Características clínicas de pacientes con cromosoma 2 en anillo reportados e identificadas en la paciente.**

Característica clínica	Casos (14/14)	Proposita
RCIU	13/14 (93%)	+
Microcefalia	14/14 (100%)	+
RPM/DI	12/14 (86%)	+
Peso y Talla Bajos	14/14 (100%)	+
Fisuras palpebrales hacia arriba	4/14 (28%)	+
Occipital plano	4/14 (28%)	+
Epicanto	13/14 (93%)	+
Puente nasal deprimido	9/14 (64%)	+
Hipertelorismo	8/14 (57%)	+
Clinodactilia	6/14 (43%)	+
Manchas café con leche	2/14 (14%)	+
Cardiopatía congénita	6/14 (43%)	-

**Discusión.** Las principales características clínicas de la paciente se encuentran descritas en los casos previamente reportados.

**Conclusiones.** La cromosomopatía ocasionada por el cromosoma 2 en anillo es un padecimiento infrecuente con un cuadro clínico característico y reconocible.

**Agradecimientos.** Al paciente y sus familiares por colaborar con la difusión del caso y padecimiento. A todas las personas involucradas en el desarrollo de este trabajo.

**Bibliografía.** 1. Dee, S. et al. 2001. J Med Genet, Sep;38(9):E32. 2. Alkuraya, F. et al. 2005. Am J Med Genet A, Feb 1;132A(4):447-9. 3. Chen, C. et al. 2013. Gene, Apr 25;519(1):164-8. 4. Sarri, C. et al. 2015. Cytogenet Genome Res, 145(1):6-13. 5. Severino, M. et al. 2015. Mar 5;8:17.

## DELECIÓN 2p16.3-p21 QUE INCLUYE LOS GENES NRXN1, FBXO11, MSH2/6 Y SIX2/3 DILINEACIÓN DE UN NUEVO SÍNDROME DE GENES CONTIGUOS

Herrera Castellanos Claudia Ximena <sup>1</sup>, Dueñas Arias Ernesto <sup>2</sup>, Venegas-Vega Carlos Alberto<sup>3-4</sup>

<sup>1</sup>FES-Zaragoza, UNAM, <sup>2</sup>Servicio de Genética Hospital Pediátrico de Sinaloa (HPS)\*

<sup>3</sup>Servicio de Genética del Hospital General de México, <sup>4</sup>Facultad de Medicina, UNAM.

[ximehcastellanos@gmail.com](mailto:ximehcastellanos@gmail.com), [cavene@yahoo.com](mailto:cavene@yahoo.com)

*Palabras clave:* Delección 2p16.3-p21, Síndrome de genes contiguos, NRXN1, FBOX11, MSH2/6, y SIX2/3.

**Introducción.** Los síndromes de genes contiguos (SGC) son el resultado de la delección/duplicación de múltiples genes cercanos dentro de un segmento o región cromosómica específica. <sup>(1)</sup> Recientemente varios SCG han sido identificados mediante la aplicación de microarreglos cromosómicos (MAC). <sup>(2)</sup> A nuestro conocimiento no existen reportes en la literatura de la caracterización clínica y molecular de la delección 2p16.3-p21. <sup>(3)</sup>

**Objetivo.** Describir las características clínicas y genómicas de un caso con delección en 2p16.3-p21. **Paciente y Métodos.** Masculino de 4 meses de edad enviado del HPS\* a protocolo de estudio por presentar hipotonía, retraso en el desarrollo psicomotor (RDPM), dismorfias faciales (DF) y microftalmia derecha. Producto de la única gesta y embarazo a término sin complicaciones. Somatometría: Peso y Talla (percentil 10) y PC (percentil <3). A la EF: microcefalia, frente alta, diámetro bifrontal estrecho, tumefacción orbital unilateral derecha con eversión del párpado y epicanto, estrabismo ojo izquierdo, fisuras palpebrales dirigidas hacia arriba, puente nasal ancho, narinas antevertidas, filtrum largo, boca en carpa, labio superior delgado, micro-retrognatia y pabellones auriculares de implantación baja. Además de cuello corto, manos empuñadas, manos y pies pequeños y criptorquidia bilateral.

**Fig. 1**

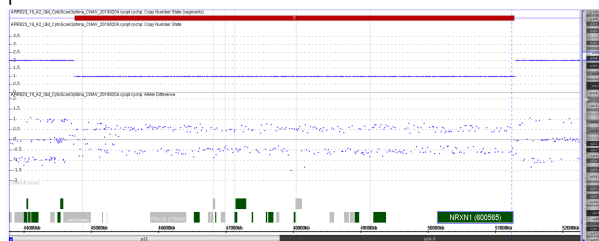


*(Se obtuvo carta de consentimiento informado de los padres del paciente para la presentación del caso)*

Se solicitó TAC de cráneo. Cariotipo de bandas GTG y MAC CytoScan®Optima (315K) Affymetrix al paciente y ambos padres.

**Resultados.** La TAC reportó microftalmia y quiste infra-orbitario derecho. El cariotipo del paciente y sus padres fueron normales.

El MAC en el paciente reveló una delección 2p16.13-p21 ([hg19] chr2: 44757216-51282609). (Fig. 2A). Los MAC parentales fueron normales.



**Fig. 2A.** MAC. Arriba: La banda roja indica la región de la delección. En medio: Copy Number State/Alele Difference y Abajo: Genes MIM



**Fig. 2B.** Esquema con Delecciones en 2p16.3-p21

**Discusión.** Nuestro paciente presentó una delección 2p16.13-p21 *de novo* con un tamaño ~6.52 Mb que incluye 24 RefSeq genes. Un análisis bioinformático de esta región, indica que los mejores genes candidatos son: NRXN1, FBOX11, MSH2/6 y SIX2/3. Identificamos en DECIPHER solo un caso con una delección que se sobrelapa con la de nuestro paciente. (ID:4075). <sup>(2)</sup> y uno en DECIPHER (ID:251922) <sup>(2)</sup> y uno en PubMed <sup>(4)</sup> con delecciones que se sobrelapan solo parcialmente. (Fig. 2B). Una correlación genotipo-fenotipo preliminar indica que los genes NRXN1 y FBOX11 están relacionados con hipotonía, RDPM y microcefalia, MSH2/6 con predisposición a desarrollar cáncer colorectal hereditario no asociado a poliposis, a partir de la tercera década de la vida y SIX2/3 con las DF y alteraciones oculares. **Conclusiones.** Reportamos el primer caso de delección 2p16.3-p21 que incluye los genes NRXN1, FBOX11, MSH2/6 y SIX2/3. Nosotros consideramos que esta delección intersticial en 2p se trata de un nuevo SGC.

**Agradecimientos.** Distribuidora Bios-Scientia.

### Bibliografía.

- <https://OMMDID.mhmedical.com/>
- <https://DECIPHER.sanger.ac.uk/search>
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Salo-Mullen E, et al., Fam Cancer. 2018;17: 71-77.

## SÍNDROME DE FEINGOLD 1 POR DELECCIÓN DETECTADA MEDIANTE MICROARREGLOS EN UNA NIÑA LATINA: REPORTE DE CASO

Teresa Lincoln Strange Castro (1), Constanza García Delgado (1), Patricia Baeza Capetillo (1), Linda Medina Martínez (1), Javier Ortega Ramírez (1), Linda Muñoz Martínez (1), Cuauhtli Nacxtil Azotla Vilchis (3), Luz del Carmen Márquez Quiroz (4), Verónica Morán Barroso (2), Rodrigo Moreno Salgado (1).

(1) Departamento de Genética - Hospital Infantil de México Federico Gómez. (2) Departamento de Genética, Hospital General de México. (3) Laboratorio Genos Médica. [teresa.lincoln@hotmail.com](mailto:teresa.lincoln@hotmail.com) // [rmoreno@himfg.edu.mx](mailto:rmoreno@himfg.edu.mx)

*Palabras clave:* Feingold syndrome, microcefalia, discapacidad intelectual, clinodactilia, MYCN, México.

**Introducción:** el síndrome de Feingold u oculo-digito-esófago-duodenal (OMIM#164280) es un desorden autosómico dominante que se caracteriza por microcefalia postnatal, discapacidad intelectual de grado variable y alteraciones digitales, dismorfias faciales, defectos cardíacos, renales y atresia esofágica o duodenal, que se debe a mutaciones puntuales o deleciones en el gen MYCN, en 2p24.3.(1,2) A nivel mundial se han reportado solo 120 casos, lo que la convierte en una enfermedad ultra rara.(3) Describimos el caso de una paciente con síndrome de Feingold detectada por microarreglos y cuyo fenotipo no sospechábamos dado que no presento atresia esofágica ni duodenal.

**Objetivo:** Describir las características clínicas de la probando y su asociación con la deleción intersticial en 2p24.3→p24.1.

**Material y métodos:** previo consentimiento informado se obtuvo una muestra de sangre periférica para estudio de microarreglos SNP, con un nivel de resolución de 25kb, mediante digestión y ligación, amplificación por PCR. Purificación de los productos de PCR, cuantificación, fragmentación, marcaje, hibridación en matriz, lavado y escaneo. Tecnología CytoScan® (Thermo Fisher Scientific Inc). Los datos se analizaron con el software ChAS 4.0 y se utilizaron las siguientes bases de datos: DGV, Cytogenomics Array, CNV Database, Ensembl Resources, OMIM, UCSC, ClinGen, ClinVar y CHD wiki.

**Resultados:** propósito femenino de 9 años producto de G3 (G4P2C2A1), hija de padres jóvenes no consanguíneos, embarazo normoevolutivo, parto eutócico, APGAR 8/9, se desconoce perímetro cefálico al nacimiento. Es referida a los 4 años por antecedente de hermana con paladar hendido submucoso y úvula bífida. Se identifica microcefalia, trastorno del lenguaje afásico, leve retraso psicomotor, discapacidad intelectual (IQ67), dismorfias faciales: implantación baja de la línea folicular anterior, fisuras palpebrales cortas, pabellones auriculares acopados, microtia bilateral grado I, paladar alto, braquimesodactilia del 2° y 5° dedo bilateral, clinodactilia, braquidactilia y sindactilia cutánea en ortijos. Durante su seguimiento se descartan defectos cardíacos, renales, del tracto gastrointestinal así como síndrome de del22q11.2, cuenta con resultado de cariotipo con bandas GTG 46,XX[25]. Se corrobora audición normal bilateral y se identifica escoliosis lumbar. Se realiza estudio de

microarreglos a los 9 años, con resultado de arraySNP: arr[GRCh38] 2p24.3p24.1(14602300\_21868372)x1 identificándose una microdeleción de 7.2Mb en 2p24.1p24.3 que involucra los genes MYCN, NBAS, DDX1, MYCNUT, MYCOS, entre otros, considerándose la haploinsuficiencia de MYCN responsable del fenotipo.

**Discusión:** el síndrome de Feingold tipo 1 es una enfermedad rara en la que hasta el 65% de los casos se debe a mutaciones heterocigotas en el gen MYCN y en un 10% de los casos a deleciones. La característica presente en el 100% de los pacientes, como en la probando, es la braquimesodactilia del 2° y 5°, seguida por la microcefalia y las dismorfias faciales, en un 86% y 73%, respectivamente. Asimismo, este síndrome se caracteriza por atresia gastrointestinal, generalmente en esófago y duodeno más, ésta solo ha sido reportado en un 55% de los pacientes (2,4), por lo que su ausencia no excluye el diagnóstico en la probando. Por otro lado, en atresias intestinales aisladas no se ha demostrado la afección de MYCN. También se sabe que la discapacidad intelectual, cuyo grado puede estar en relación con el tamaño de la deleción y el resto de los genes involucrados en la región perdida, es uno de los hallazgos que soportan el diagnóstico. En cuanto otros reportes de casos y series, se ha encontrado que un 10% casos presenta pérdida auditiva, 15% defectos cardíacos y 18% alteraciones renales,(4) mismas que no comparte la probando. Se ha relacionado el tamaño de la deleción con el grado de discapacidad intelectual y retraso de desarrollo.(1) En cambio la línea de implantación anterior baja, la microtia y escoliosis, son hallazgos que no se relacionan con el síndrome de Feingold y que pudieran ser atribuidos a la deleción de los otros genes.

**Conclusiones:** La deleción intersticial en 2p24.3, que involucra el gen MYCN, y las alteraciones clínicas que de ello se deriva, se pueden asociar con el síndrome de Feingold tipo 1, sin olvidar la participación e interacción en el fenotipo del resto de genes involucrados en la región de dicho cromosoma.

**Agradecimientos:** a el Departamento de Genética Médica del HIMFG, en especial a la Dra Mirena Aztiazaran y la Dra América Villaseñor.

### Bibliografía:

1. Burnside R, et al. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176(9):1956-63
2. Chen CP, et al. *Eur J Med Genet* 2012;55(11):666-9.
3. Groth KA, et al. *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10(1):1-10.
4. Cognet M, et al. *Eur J Hum Genet* 2011;19(5):602-6.
5. Marcellis CLM, et al. *Hum Mutat* 2008;29(9):1125-32

## SÍNDROME DE DELECCIÓN 2q37: REPORTE DE CASO Y AMPLIACIÓN DEL ESPECTRO FENOTÍPICO

Aldo Zaragoza Fernández<sup>1</sup>, Patricia Baeza Capetillo<sup>1</sup>, América Villaseñor Domínguez<sup>1</sup>, Cuauhtli Nacxiti Azotla Vilchis<sup>3</sup>, Luz del Carmen Márquez Quiroz<sup>3</sup>, Verónica Fabiola Moran Barroso<sup>2</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Rodrigo Moreno Salgado<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Genética – Hospital Infantil de México Federico Gómez. Ciudad de México.

<sup>2</sup>Departamento de Genética- Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga.

<sup>3</sup>Laboratorio Genos Médica

. [aldozaragoza\\_fdz@hotmail.com](mailto:aldozaragoza_fdz@hotmail.com) / [rmoreno@himfg.edu.mx](mailto:rmoreno@himfg.edu.mx)

*Palabras clave: Síndrome de delección 2q37, microarreglos, fenotipo.*

**Introducción.** El Síndrome parecido a osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO-like) o Síndrome de delección 2q37 (MIM#600430) se asocia clínicamente con déficit intelectual, braquidactilia, obesidad y talla baja. La delección de la región distal 2q37 involucra la última banda citogenética del brazo largo del cromosoma 2<sup>1</sup> de entre 65kb y >10Mb y se ha descrito en >100 pacientes en la literatura<sup>3</sup>. Al menos 197 genes están ubicados en esta región, de los cuales, hasta ahora, 11 se han reportado como potencialmente relacionados con el fenotipo<sup>1</sup>. Sin embargo el gen mejor caracterizado como el responsable del fenotipo es *HDAC4*, que codifica para una desacetilasa de histonas esencial para el desarrollo óseo, muscular y neurológico normal<sup>3</sup>. Otros rasgos frecuentes incluyen hipotonía, rasgos faciales característicos (frente prominente, alteraciones en pabellones auriculares, cejas arqueadas, ojos hundidos, puente nasal plano, hipoplasia mediofacial, labio superior delgado) y parálisis de nervios periféricos. Alrededor del 30% de los casos de delección 2q37 presentan alguna malformación mayor en los sistemas cardiovascular, gastrointestinal, genitourinario y sistema nervioso central.<sup>2</sup>

Reportamos el caso de un paciente con diagnóstico de síndrome de delección 2q37 confirmado por estudio molecular de microarreglo con SNPs.

**Material y Métodos.** Se realizó cariotipo con bandas GTG en linfocitos de sangre periférica a una resolución de 450 bandas que reportó 46,XX[25]. Posteriormente se tomó muestra de sangre periférica, para estudio molecular de microarreglo de SNPs. Se realizó digestión y ligación, amplificación por PCR, purificación de productos de PCR, cuantificación y fragmentación, marcaje, hibridación en matriz, lavado y escaneo. Se utilizó Tecnología CytoScan® (Thermo Fisher Scientific Inc). Los datos se analizaron con el software ChAS 3.3. Para la interpretación se utilizaron las bases de datos DGV, Cytogenomics Array Group CNV Database, Ensembl Resources, OMIM, UCSC, ClinGen, ClinVar y CHD wiki.

**Resultados.** El probando es un paciente femenino de 7 años 10 meses con dismorfias faciales (braquicefalia, frente prominente, facie asimétrica, hipertelorismo, escleras

azules, pits retroauriculares, apéndice retroauricular izquierdo, puente nasal deprimido y labios delgados), dedos en punta, asimetría de extremidades pélvicas e hiprelaxitud. Otros hallazgos relevantes son defectos del esmalte, hipotonía, retraso global del desarrollo moderado, retraso del lenguaje afásico, hipocortisolismo secundario, doble sistema colector y ectopia renal izquierda. Se solicitó estudio de microarreglo, el cual reportó una delección de 9Mb en la región terminal del brazo largo del cromosoma 2, que involucró 115 genes, la cual se consideró patogénica. Se reportó con fórmula: arr[GRCh38] 2q37.1q37.3(232781634\_241841232)x1, según la nomenclatura ISCN 2016.

**Discusión.** Reportamos un caso de una delección de la región 2q37, en la que se ubica el gen *HDAC4*, una desacetilasa de histonas involucrada en el correcto desarrollo craneofacial, del sistema nervioso central y arcos branquiales así como el crecimiento óseo y condrocítico<sup>3</sup>. Ésta entidad presenta una expresibilidad variable muy amplia que dificulta el diagnóstico clínico.

**Conclusiones.** Presentamos un caso de síndrome de delección 2q37 que presentó hipocortisolismo secundario, doble sistema colector y defecto del esmalte, así como dismorfias faciales consistentes en escleras azules, pits retroauriculares y un apéndice retroauricular del lado izquierdo, características clínicas no reportadas previamente en la literatura revisada, por lo que con este reporte se pretende aportar datos clínicos previamente no reportados para una caracterización clínica mejor definida en futuros casos. Las técnicas de diagnóstico molecular de precisión son indispensables para definir patologías de difícil diagnóstico, así como para proporcionar un asesoramiento genético preciso.

### Bibliografía.

1. Leroy C, et al. *EJHG*. 2012; 21, 602-612
2. Eun-Kyung C., et al. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* . 2017; 122:129-132
3. Trang N. Le et al. *Am J Med Genet*. 2019;(1-10)
4. Villavicencio-Lorini P. Et al. *European Journal of Human Genetics* (2013) 21, 743–748

## TRANSLOCACIÓN (2;7)(q35;q22) EN UNA PACIENTE CON RETRASO PSICOMOTOR, DISMORFIAS FACIALES, PALADAR HENDIDO E HIPOACUSIA BILATERAL

Julio A. Moreno Serrano (1), Oscar R. Castro Ayala (1), Bertha Molina Álvarez (1), Leda C. Torres Maldonado (1), Sara Frías Vázquez (1,3), Camilo Villarroel Cortés (2), Rosa E. Reyes Reyes (1), Victoria Del Castillo Ruiz (2)

(1) Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría. (2) Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría. (3) Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

[julio.alejandro.1313@gmail.com](mailto:julio.alejandro.1313@gmail.com), [sarafrias@iibiomedicas.unam.mx](mailto:sarafrias@iibiomedicas.unam.mx)

*Palabras clave:* t(2;7)(q35;q22), hipoacusia, retraso psicomotor

**Introducción.** Se reporta el caso de una paciente de 2 años 2 meses de edad, padres jóvenes, ambos diabéticos, no consanguíneos. Producto de la gesta 3/3, antecedentes de aborto espontáneo en gesta 1 y hermana sana en gesta 2. Control de diabetes en el embarazo con insulina y de hipotiroidismo con levotiroxina, infección urinaria al 4to mes, resto normoevolutivo. Embarazo resuelto a las 39 semanas vía vaginal, peso 3420g, talla 51cm y Apgar 8/9, presentó llanto espontáneo. Clínicamente cursa con braquicefalia, parálisis facial izquierda, frente prominente, fisuras hacia arriba, epicanto, puente nasal plano, narinas antevertidas, columela corta, filtrum corto, labios gruesos, paladar hendido completo, tórax sin soplos, abdomen sin megalias, hernia umbilical e inguinal pequeñas, diástasis de rectos, genitales femeninos, extremidades íntegras, hipoacusia grave bilateral, retraso global del neurodesarrollo.

**Material y Métodos.** Se realizó cultivo celular de sangre heparinizada de la paciente y de ambos padres para la obtención de cromosomas metafásicos. El cariotipo de la paciente se obtuvo con bandas GTG y FISH de tinción completa, de secuencia única y de telómeros (Vysis Abbott) y el cariotipo de ambos padres sólo con bandas GTG; por cada metodología se analizaron 20 metafases. El FISH se analizó con el programa ISIS.

**Resultados.** El análisis con bandas GTG de 450 bandas en el cultivo de la paciente reveló la presencia de una translocación entre los brazos largos de los cromosomas 2 y 7: 46,XX,t(2;7)(q35;q22?). El FISH con las sondas LSI D7S486 y D7S522 para la región 7q31.1q31.3, demostró que el cromosoma 7 derivativo carecía de esta región y que estaba presente en el cromosoma 2 derivativo. Debido a la similitud de las bandas terminales de los brazos largos de los cromosomas 2 y 7, se utilizó FISH de tinción completa conjugado con telómeros para demostrar que se trataba de una translocación balanceada: 46,XX,t(2;7)(q35;q22). El cariotipo en ambos padres fue normal con una resolución de 500 bandas.

**Discusión.** Las translocaciones recíprocas balanceadas en el humano, son uno de los rearrreglos estructurales más comunes (1), se presentan con una frecuencia 1: 673 a 1:1000 (2,3) y generalmente no producen un cambio en

el fenotipo. Nuestra paciente presenta una t(2;7)(q35;q22) *de novo*, aparentemente balanceada, sin embargo, clínicamente cursa con un fenotipo anormal caracterizado por braquicefalia, parálisis facial izquierda, hipoacusia, retraso global del neurodesarrollo y otras dismorfias. No existen reportes en la literatura similares y no consideramos que el cuadro pueda ser explicado por diabetes o hipotiroidismo materno. Sin embargo, algunas características clínicas de la paciente como hipoacusia, retraso en el desarrollo y dismorfias faciales se comparten con el caso reportado por Katz et al., (2016) con delección intersticial de 7q22.1q31.1 (4). Estos hallazgos sugieren que el fenotipo de la paciente si podría estar relacionado con la translocación, porque a) presente una pequeña pérdida de material genético posiblemente menor a 5Mb que es indetectable en 500 bandas, o b) un efecto de posición o disrupción de genes ubicados en los puntos de ruptura que no se pudieron detectar con citogenética clásica y molecular. Para determinar el posible desbalance genómico, establecer una adecuada correlación genotipo-fenotipo y otorgar un asesoramiento genético correcto, es necesario realizar estudios genómicos más resolutivos como los microarreglos.

**Conclusiones.** Se reporta una translocación *de novo*, sin antecedentes en la literatura, aparentemente balanceada en una paciente con retraso psicomotor y diversas dismorfias, por lo que es sugerente de un desbalance genómico.

**Agradecimientos.** Recursos Fiscales E022-INP, al paciente y familiares.

### Bibliografía.

- 1.- Gersen SL y Keagle MB. The principles of clinical cytogenetics. 3th. ed. New York: Springer; 2013.
- 2.- Warburton D. 1991. *Am J Med Genet.* 49:995-1013.
- 3.- Kosztolanyi G, Mehes K y Hook EB. 1991. *Hum Genet.* 87:320-324.
- 4.- Katz OL, Krantz ID y Noon SE. 2016. *Am J Med Genet C.* 172: 92-101.

## SÍNDROME DE WOLF HIRSCHHORN POR TRANSLOCACIÓN DESBALANCEADA

Sandra Elma Sánchez Camacho<sup>1</sup>, Silvia Ma. Del Carmen Arenas-Díaz<sup>2</sup>, Carmen Arellano<sup>2</sup>, Laura Cano Mateo<sup>2</sup>, Sergio Henry Carrillo Arteaga<sup>3</sup>, Laura Gabriela Flores Peña<sup>1</sup>, Luis Enrique Martínez Barrera<sup>3</sup>, Hospital General "Dr. Manuel Gea González"<sup>1</sup>, CITODIAGNOSIS<sup>2</sup> Hospital de Especialidades de la Ciudad de México "Dr. Belisario Domínguez"<sup>3</sup>

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

Palabras clave: Wolf-Hirschhorn, translocación, 4p-

**Introducción.** El síndrome de Wolf-Hirschhorn (WHS, OMIM #194190) tiene una prevalencia de 1:50,000 nacimientos y se caracteriza principalmente por rasgos craneofaciales típicos, deficiencia del crecimiento, retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, epilepsia e hipotonía. Es un síndrome de genes contiguos causado por la microdelección heterocigota de la región 4p16.3 y aproximadamente el 45% tiene una translocación desbalanceada con delección 4p y trisomía parcial de un cromosoma diferente.

El objetivo del trabajo es presentar los hallazgos clínicos y citogenéticos en un paciente con WHS por translocación desbalanceada heredada del padre.

**Caso Clínico:** Recién nacido masculino de 5 días, padres jóvenes 25 años no consanguíneos, obtenido por vía cesárea 37 SG, Apgar 8/9, peso 2.260g (<p10) y talla 46cm (p50). Los antecedentes y fenotipo se describen en la figura 1. Se diagnóstico neumonía, dificultad para la alimentación, reflujo gastroesofágico severo, crisis convulsivas y fiebre recurrente sin foco infeccioso.

**Material y métodos.** Se realizó estudio de cariotipo en linfocitos de sangre periférica mediante técnica convencional GTG en el propósito y sus padres. Se realizó FISH utilizando las sonda LSI WHS SO/CEP4 SG VYSIS Cat. 30-190074 lote 410571 y LSI EGR1 SO/D5S23/D5S721 SG VYSIS Cat. 32-191021 Lot. 412049

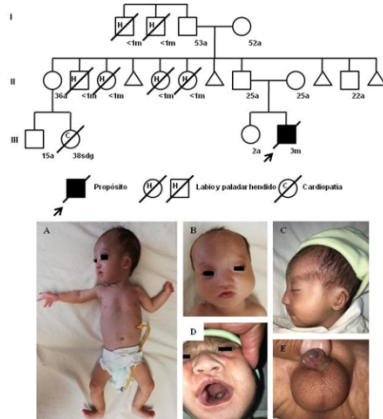


Fig. 1. Arriba: Pedigrí que demuestra múltiples afectados. Abajo: A. Hipotonía y microcefalia; B. Frente amplia, cabello de implantación alta, glabella prominente, hipertelorismo, ptosis, cejas escasas y arqueadas, nariz pequeña, filtrum corto y profundo, comisuras labiales descendentes; C. Retrognatía, puente nasal alto y pabellones auriculares con implantación baja; D. Paladar hendido; E. Hipoespadias peneano.

**Resultados.** Los estudios de imagen demostraron PCA, CIA, riñón en herradura, microcalcificaciones hepáticas y TAC craneal simple normal. Los resultados de cariotipo GTG y FISH se muestran en figura 2.

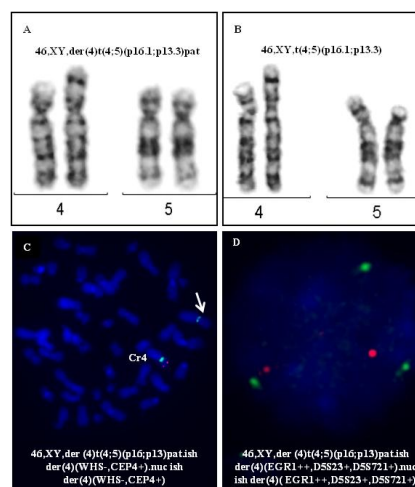


Fig. 2. A. Derivativo 4p en propósito, B. Padre con translocación reciproca. C. 4p- en FISH metafase (flecha) y D. trisomía parcial 5p en FISH interfase (señales verdes).

**Discusión.** La translocación desbalanceada más frecuente en WHS es t(4p;8p), seguida de translocaciones con cromosomas 7, 10, 11, 12, 13, 20 y 21. Únicamente se han reportado dos casos de t(4p;5p) y de manera general la trisomía asociada no afecta el fenotipo. El fenotipo de la trisomía 5p incluye anomalías craneofaciales, cardíacas, renales y de extremidades. Nuestro caso presenta dos características que se reportan con menor frecuencia en WHS: anomalías renales y hepáticas. En cuanto al origen parental, ~78% de los casos el padre es portador de una translocación balanceada, situación demostrada en este caso.

**Conclusiones.** Se realizó el análisis del pedigrí y el fenotipo de un rearreglo cromosómico poco frecuente en WHS. El asesoramiento genético es de suma importancia al tratarse de una pareja en edad fértil, además el análisis del árbol genealógico evidencia que la extensión del estudio en la rama paterna es primordial en esta familia.

### Bibliografía.

- Zollino M, Murdolo M, Marangi G, Pecile V, Galasso C, et al. 2008. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 148C:257-269.
- Battaglia A, Filippi T, Carey JC. 2008. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 148C:246-51.
- Mills A, Bearce E, Cella R, Kim SW, Selig M, et al. 2019. Front. Physiol 10:431.
- South ST, Whitby H, Battaglia A, Carey JC, Brothman AR. 2008. Eur J Hum Genet 16:45-52.



## DUPLICACIÓN DE DOS SEGMENTOS DE 5q EN UNA PACIENTE CON DEFECTOS CONGÉNITOS Y RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO.

Víctor R. de J. López-Rodríguez<sup>1</sup>, María del Carmen Chima-Galán<sup>1,2</sup>, Liliana García-Ortiz<sup>2</sup>, Yuritzí Santillán-Hernández<sup>1</sup>.

1. Servicio de Genética Médica, 2. División de Medicina Genómica.

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre".

lopez.rodriguez.vrj@gmail.com carmenchimaga@yahoo.com.mx

*Palabras clave:* Retraso global del desarrollo, defectos congénitos, duplicación 5q22.1q22.2 y 5q35.3.

**Introducción.** El retraso global del desarrollo (RGD) asociado a defectos congénitos (DC), dismorfias o alteraciones del comportamiento puede ser resultado de múltiples causas incluyendo a los desórdenes genómicos, los cuales pueden identificarse utilizando pruebas moleculares de nueva generación como lo es el análisis por microarreglos cromosómicos (CMA). El CMA es un estudio que permite la detección de pérdidas o ganancias de material genético, llamados en conjunto variantes de número de copia (CNV), a un nivel submicroscópico.

El objetivo de este trabajo es la presentación de una paciente con RGD y DC estudiada por CMA.

**Material.** Paciente femenino con DC y RGD.

**Métodos.** Historia clínica genética, cariotipo en linfocitos de sangre periférica con bandeado GTWG, cariotipo molecular por SNP-array con el microchip CytoScan HD de Affymetrix y análisis de datos con el Chromosome Analysis suite (ChAS) de Affymetrix.

**Resultados.** Paciente femenino de 10 años de edad, producto de la segunda gesta de mujer de 21 años con un aborto previo, padre de 20 años, no consanguíneos. La gestación cursó sin eventualidades, parto eutócico a las 38 semanas, peso 2,800 g, talla 51 cm y APGAR 8/9. Antecedente de ictericia neonatal, hemorragia subaracnoidea al mes de vida, epilepsia desde el primer mes de vida. Retraso global del desarrollo. Exploración física: peso 11.5 kg (<P<sub>3</sub>), talla 100 cm (<P<sub>3</sub>), perímetro cefálico 42 cm (<P<sub>3</sub>); microcefalia, línea capilar anterior alta, frente estrecha e inclinada, hipoplasia de arcos supraciliares, fisuras palpebrales horizontales, nistagmo bilateral, hipoplasia malar, columna corta, filtrum plano, microretrognatia, cavidad oral con paladar estrecho, hipodontia, maloclusión dental clase II; precordio rítmico, sin agregados; extremidades íntegras, hipotróficas, con hipotonía, arcos de movimiento conservados, clinodactilia en la quinta falange izquierda, pie equino varo derecho; genitales con fenotipo femenino, hipoplasia de labios menores, ausencia de introito vaginal.

Cariotipo 46,XX en 31 metafases a una resolución de 400-420 con bandeado GTWG. CMA: 46,XX.arr[GRCh37]5q22.1q22.2(111300177\_111549012)x3,5q35.3(179522222\_180195509)x3.

TAC de cráneo simple reporta zona de encefalomalacia frontal bilateral y temporal derecha en relación a infartos antiguos; USG pélvico reporta ausencia de útero y ovarios;

EEG con actividad epiléptica en regiones posteriores de predominio izquierdo; PEATC: hipoacusia superficial izquierda; PEV: disfunción moderada de vía visual con predominio izquierdo.

**Discusión.** Se han publicado algunos casos con duplicaciones en 5q que se superponen parcialmente con cada uno de los dos segmentos duplicados de nuestra paciente, sin embargo, casi siempre abarcando gran cantidad extra de material genético, pues estas duplicaciones han sido de mayor tamaño. Las duplicaciones que presentamos se reconocen como dos de las más pequeñas entre todas las reportadas en estos segmentos, pudiendo aportar información para la correlación cariotipo-fenotipo. En general las duplicaciones en 5q reportadas previamente tienen diferentes puntos de ruptura y fenotipos variables, pero la mayoría de los pacientes comparten características similares, incluso sin tener segmentos duplicados en común. Los hallazgos clínicos más frecuentes en duplicaciones puras de 5q son: retraso psicomotor, retraso en crecimiento prenatal y posnatal, microcefalia, anomalías craneofaciales y cardiopatías (1), estos también se integran junto con una duplicación 5q35->qter en un síndrome denominado Hunter-McAlpine (2).

Se ha visto que hasta el 83 % de las duplicaciones de secuencias son en tándem y con orientación directa, en contraste, se ha reportado que 87 % de casos con dos o más CNVs en un mismo cromosoma tienen rearrreglos cromosómicos complejos (3), debido a esto, la validación de las CNVs encontradas así como el estudio de los padres para descartar la herencia del rearrreglo cromosómico, es importante para el asesoramiento genético.

**Conclusiones.** Se presenta el caso de una paciente con duplicaciones en 5q22.1q22.2 y 5q35.3 con RGD y DC previamente descritos en otros casos con duplicaciones en 5q. Sin embargo, presenta malformaciones mullerianas, no reportadas con anterioridad.

**Agradecimientos.** Este estudio se realizó con el financiamiento otorgado por el Programa de Investigación Tecnológica y Científica (E015) del ISSSTE, para el proyecto: Identificación de reordenamientos genómicos en pacientes con discapacidad intelectual y anomalías congénitas.

### Bibliografía.

1. Zahnleiter D, et al. Eur J Med Genet. 2011; 54: 521-524.
2. Chen C-P, et al. Am J Med Genet. 2006; Part A 140A: 1594-1600.
3. Waggoner D, et al. Genet Med. 2018; 20(10): 1105-1113.
4. Jamsheer et al. BMC Medical Genetics. 2013; 14:13.

## DEFICIT INTELECTUAL CON DOS VARIANTES DEL NÚMERO DE COPIAS QUE AFECTAN REGIONES CROMOSÓMICAS 7q34q36.3 Y 11q24.3q25

Eduardo Salazar-Valenzuela<sup>1</sup>, María del Carmen Chima-Galán<sup>2</sup>, José Gutiérrez-Salinas<sup>3</sup>, Yuritzi Santillán-Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica, <sup>2</sup>División de Medicina Genómica, <sup>3</sup>Laboratorio de Bioquímica. Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE

eduardosalazarvalenzuelapay@gmail.com, carmenchimamag@yahoo.com.mx

Palabras clave: *Déficit intelectual, CMA, dup 7q34q36.3, del 11q24.3q25*

**Introducción.** El déficit intelectual (DI) implica problemas con las habilidades mentales generales que afectan tanto el funcionamiento intelectual como el funcionamiento adaptativo. Los factores genéticos están involucrados en la etiología del 25-50% de los casos de DI. La presentación clínica y la etiología del DI son complejas y altamente heterogéneas, lo que lleva a una tasa pobre de diagnóstico molecular y a un tratamiento y asesoramiento genético inadecuados. En la etiología genética se encuentran las alteraciones cromosómicas, los desórdenes genómicos y las alteraciones monogénicas. Para las personas con DI inexplicable, el estudio de cariotipo, el análisis de microarreglos y la secuenciación de última generación son importantes herramientas de diagnóstico clínico que podrían conducir a un mejor manejo de la enfermedad.

El objetivo de este trabajo es describir el caso clínico de una paciente con DI no sindrómico, estudiada a través de microarreglos cromosómicos (CMA).

**Material.** Caso clínico pediátrico de DI.

**Métodos.** Se realiza historia clínica genética, cariotipo con bandeado GTG y CMA CentoArrayCyto™- 750K, el análisis de los resultados se realizó con el Chromosome Analysis suite (ChAS) de Affymetrix.

**Resultados.** Femenino de 10 años 9 meses, Producto de la cuarta gesta con amenaza de aborto durante el primer trimestre. Nace por cesárea, peso: 2740 gr. Talla: 48.5 cm. Apgar 9/9. Desarrollo psicomotor. Sonrisa social: 3 meses. Sostén cefálico: 5 meses. Sedestación: 7 meses. Gateo: 1 año. Bipedestación: 1 años 6 meses. Marcha: 2 años. Lenguaje: 7 meses (1 palabra). Control de esfínteres: 3 años. Exploración física: Cráneo con estrechamiento bitemporal, líneas capilares y pabellones auriculares con implantación baja, hipoplasia de arcos supraciliares, cejas gruesas con pseudosinofris, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, pliegue epicanto bilateral, ptosis palpebral derecha, hipoplasia medio facial. Cariotipo

46,XX,add(11)(q25). En el CMA se detectaron dos variantes del número de copias (CNV) que afectan regiones cromosómicas terminales, ganancia de una copia en la región 7q34q36.3 y pérdida de una copia en la región 11q24.3q25.

**Discusión.** En el DI se observa una amplia variabilidad fenotípica y genotípica, lo que lleva a una tasa baja de diagnóstico molecular y a un tratamiento y asesoramiento genético inadecuado. Para el diagnóstico genético de retraso global del desarrollo y DI inexplicable, el orden de prueba más rentable es el CMA primero y si es necesario, el cariotipo en segundo lugar. Para los pacientes que tienen una variante de importancia desconocida mediante el CMA, el diagnóstico genético adicional se puede identificar de manera rentable mediante el CMA de los padres. En esta paciente se detectaron dos CNV: Ganancia de 1 copia de 16463 Kb en 7q34q36.3 que incluye 167 genes relacionados con macrocefalia, hidrocefalia, fontanelas ampliadas y DI; y pérdida de 1 copia de 4811 Kb en 11q24.3q25 que incluye 31 genes de la cual se ha descrito que deleciones parciales de la región terminal del 11q, iniciando desde la región 11q23 han sido asociadas al síndrome de Jacobsen. Sin embargo, la región crítica y los genes críticos descritos no se solapan con la región involucrada en la paciente.

**Conclusiones.** En el abordaje de la DI, esta establecido el CMA como prueba diagnóstica de primera línea, en este caso el CMA utilizado permite la detección de deleciones >50 kb y duplicaciones >200 kb, tal como ISCA lo recomienda para su uso clínico.

**Agradecimientos.** Este trabajo fue realizado con financiamiento del Programa de Investigación Científica y Tecnológica (E015) del ISSSTE.

#### Bibliografía.

1. Li Y, et al. 2018. *Molecular Diagnosis & Therapy* 22: 129-138.
2. Harripaul, et al. 2017. *Molecular Psychiatry* 23: 973-984.
3. Yokoyama E, Frías S, Del Castillo V. 2017, 38:433-441.
4. Vasudevan P, Suri M. 2017, *Clinical Medicine* 2017. 17: 558-561.

# SÍNDROME DE DELECIÓN PARCIAL 9p, DUPLICACION PARCIAL 16q, PRESENTACIÓN DE UN CASO Y PROPUESTA COMO NUEVA ENTIDAD CLÍNICA.

Maryangel Perea Cabrera<sup>1</sup>, Roberto Guevara Yañez<sup>2</sup>, Rodrigo Moreno Salgado<sup>3</sup>, Rocío Sánchez Urbina<sup>1</sup>.

1. Laboratorio de investigación en biología del desarrollo y teratogénesis experimental Hospital Infantil de México "Federico Gómez", 2. Laboratorio BIOGEN, 3. Servicio de Genética Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

[maryanmed@hotmail.com](mailto:maryanmed@hotmail.com) [roci0404@gmail.com](mailto:roci0404@gmail.com)

Palabras clave: Síndrome de Alfi, trisomía 16q, dismorfia facial.

**Introducción:** Los rearrreglos cromosómicos se presentan en ~1% de los recién nacidos vivos, la mayoría son balanceados, sin embargo rearrreglos desbalanceados pueden incluir simultáneamente deleciones y duplicaciones (1). La deleción parcial del brazo corto del cromosoma 9 (9p-), acompañada de la duplicación parcial del brazo largo del cromosoma 16 (16q+) ha sido descrita como síndrome de Alfi (deleción 9p): trigonocefalia, dismorfias faciales y trastornos de la diferenciación sexual (2).

**Objetivo:** Presentar un caso de síndrome de deleción parcial 9p, duplicación parcial 16q, y proponerlo como nueva entidad clínica.

**Material:** Paciente de 12 años de edad vista por anomalías congénitas (fig. 1), hija de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos, sin antecedentes de abortos.

**Métodos:** Se realizó exploración física, estudios de laboratorio y gabinete, los resultados se compararon con lo descrito en la literatura (tabla 1). Se realizó cariotipo (bandas GTG), resolución de 400-450 bandas. CGH-array, plataforma de CGX-HD Array (4x180K) con resolución media de ~100kb y una resolución media de 20kb en las regiones de interés.

**Resultados:** las alteraciones clínicas encontradas se describen en la tabla 1. ECG: conducto arterioso persistente, USG: riñón derecho hipoplásico, RMI: dilatación de la arteria cerebral anterior. Cariotipo: 46,XX, 9p+, CGH-array: arr 9p24.3p24.2(209020\_2626044)x1, 16q22.1q24.3(68192752\_90119720)x3.

**Discusión:** Los pacientes con 9p- y 16q+, presentan características clínicas uniformes; diferentes a las del síndrome de Alfi, y de la trisomía 16q (3), si bien algunas alteraciones se comparten entre ambas entidades, otras afectaciones como: renales, urinarias, sistema nervioso central y la camptodactilia, al parecer solo están en este rearrreglo cromosómico.

**Conclusiones:** Los pacientes con deleción parcial 9p y duplicación parcial de 16q, no deben ser diagnosticados con síndrome de Alfi, ya que su cuadro clínico es diferente y comparte características con la trisomía de 16q.

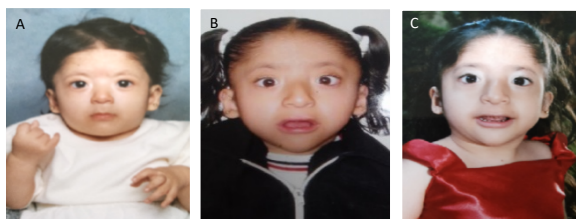


Fig. 1. A. Paciente 9 meses de edad; B. 5 años de edad; C. 10 años de edad.

Tabla 1. Características clínicas del paciente y comparación con lo reportado en la literatura.

Características clínicas	Caso clínico	Alfi et al. 1973	Buckton y Barr, 1981	Donnenfeld et al. 1988	Downman et al. 1989	9p-	16q+
Peso bajo al nacimiento	+			+	+	+/-	+
Trigonocefalia		+				+	
Braquicefalia	+	+	+			+	+
Microcefalia	+			ND		+	
Filtrum largo	+	+	+	+	+	+	+
Labio superior delgado	+	+	+	+	+	+	
Micrognatia	+	+	+	+	+	+	+
Diastema	+			+			
Orejas de implantación baja	+	+	+	+	+	+	+
Displasia ótica	+	+	+	+	+	+	+
Fisuras palpebrales hacia arriba.		+				+	
Fisuras palpebrales hacia abajo	+		+		+		+
Edema periorbital/proptosis	+	ND	+	ND	+		
Hipertelorismo	+	+		+	+	+	+
Epicanto	+	+		+	+	+	+
Puente nasal plano	+	+		+	+	+	+
Nariz bulbosa	+				+	+	+
Cuello corto	+	+	+	+	+	+	+
Cardiopatía congénita	PCA	CIA	PCA MA		CIA CIV	+	+
Hipospadia		+				+	
Clinodactilia	+	+	+		+	+/-	+
Camptodactilia	+		+	+			
Pie plano	+			+		+	
Discapacidad intelectual	+	+	NV	NV	+	+	+
Hipotonía	+				+	+	+
Alteración del lenguaje	+	+	NV	NV	+	+	+
Otras alteraciones del SNC.	DACA		AO		DV SN		
Malformación renal	+			+	+		
Reflujo vesicouretral	+				+		

Abreviaturas: ND: No descrito, PCA: Persistencia del conducto arterioso, CIA: Comunicación interauricular, CIV: Comunicación interventricular, MA: Malformación de la aorta no especificada, NV: No valorable, DACA: Dilatación de la arteria cerebral anterior, AO: Agenesia nervios olfatorios, DV: Dilatación de tercer ventrículo, SN: sordera neurosensorial.

- Bibliografía:** 1. Zhang et al. 2019. Hum Reprod;34(2):380-387  
 2. Vahabi A, Hazan F, Rad I. 2017. Maedica; 12(1):55-58.  
 3. Mishra et al. 2018. BMC Pediatrics .18:4.  
 4. Downman C, Lockwood D, Allanson J. 1989, J Med Genet. (8):525-8.

## REPORTE DE PACIENTE CON TALLA BAJA Y PRESENCIA DE DUPLICACIÓN 11p15.5p14.2 MÁS DELECCIÓN Xq28.

Monserrat Paz Ramírez<sup>1</sup>, Patricia Baeza Capetillo<sup>2</sup>, América Villaseñor Domínguez<sup>1</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Cuahtli Nacxilt Azotla Vilchis<sup>3</sup>, Luz del Carmen Márquez Quiroz<sup>3</sup>, Rodrigo Moreno Salgado.

1)Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2)Laboratorio de Genómica, Genética y Bioinformática, Hospital Infantil de México Federico Gómez. 3)Genos médica

[mon.monrz09@gmail.com](mailto:mon.monrz09@gmail.com)/[rmoreno@himfg.edu.mx](mailto:rmoreno@himfg.edu.mx)

**Introducción:** Una de las regiones más relevantes involucradas en el crecimiento humano se localiza en el brazo corto del cromosoma 11 (11p15). La región 11p15 contiene varios genes improntados. Su expresión está regulada por dos regiones de control de impronta diferentes (ICR1 e ICR2), también llamadas región diferencialmente metilada *H19* (DMR) y *KvDMR1*. Las manifestaciones clínicas dependen del origen parental. Se ha informado de una variedad de defectos epigenéticos y genéticos que alteran la región para dar como resultado un aumento neto en la expresión de genes promotores de crecimiento.<sup>1</sup> Rearreglos cromosómicos balanceados y duplicaciones representan el 1-2% de las causas de Síndrome de Beckwith Wiedemann.<sup>3</sup> Reportamos el caso de una paciente de 17 años de edad con diagnóstico clínico de Talla baja, Discapacidad intelectual, Síndrome dismórfico, asma, rinitis alérgica. En el cual se realizó estudio de microarreglos en el cual se encontró una duplicación 11p15p14.2 y una delección en Xq28.

**Reporte de Caso:** Paciente femenina de 17 años, padres jóvenes no consanguíneos, producto de G1 con mal control prenatal, peso y talla baja al nacimiento. Desarrollo psicomotor con retraso global del desarrollo. Acude a nuestro servicio por talla baja y dificultad para el aprendizaje.

**Material y métodos:** Se realizó historia clínica completa y exploración física a la paciente en conjunto con abordaje multidisciplinario, se realiza muestra de sangre periférica y se envía a laboratorio Genos. Donde se realizó: 1.- Extracción de DNA genómico 2.- Digestión y ligación, amplificación por PCR, purificación de productos de PCR, cuantificación y fragmentación, marcaje, hibridación en matriz, lavado y escaneo. 3.- Los datos se analizaron con el software ChAs 3.3. Para interpretación de estos resultados, se utilizó base de datos interna (Genos), DGV, Cytogenomics Array Group CNV Database, Ensembl Resources, OMIM, UCSC ClinGen, ClinVar y CDH wiki.

**Resultados:** El reporte presentó un patrón genético de sexo femenino compatible con la fórmula (nomenclatura ISCN 2016).

arr[GRCh38]11p15.5p14.2(230615\_26649052)x3,Xq28(151019414\_156004066)x1. Se detectaron dos alteraciones a nivel de dosis génica. La primera corresponde a duplicación terminal de 26.4 Mb en la región cromosómica 11p15.5p14.2. La segunda alteración corresponde a una

delección terminal de 4.98 Mb en la región cromosómica Xq28.

**Discusión:** En el caso de nuestra paciente al integrar Discapacidad intelectual y talla baja, estas alteraciones pueden estar dadas por alguna alteración que afectan el crecimiento y que están claramente descritas en la región 11p15. Se han informado duplicaciones o deleciones que afectan a la ICR1 y / o ICR2 en 11p15 tanto para Síndrome de Silver Russell como para Síndrome de Beckwith Wiedemann, así como en portadores clínicamente normales. Sin embargo nuestra paciente no cumple criterios para ninguno de estos dos síndromes, que son los principales descritos en alteraciones en esta región. El resultado clínico en los portadores de estas microduplicaciones o microdeleciones está influenciado por el tamaño, las posiciones de punto de interrupción y la herencia parental del desequilibrio que refleja las alteraciones en la impronta de los genes afectados.<sup>2</sup> Las duplicaciones de dominios teloméricos y centroméricos se conocen bastante bien, en el que un efecto de dosificación génica de *IGF2 / CDKN1C* explica la alteración del crecimiento.<sup>3</sup> Además las duplicaciones de esta región se han asociado a retraso del crecimiento, discapacidad intelectual y/o autismo. El poder realizar estudios complementarios para reconocer el origen parental de la región duplicada, como análisis STR o estudios de metilación puede ayudar a comprender la relación fenotípica de nuestra paciente. No se encontró correlación fenotipo-genotipo respecto a la región deletada en el cromosoma X (Xq28) que puede considerarse una alteración de significado clínico incierto.

**Conclusiones:** La paciente no se correlaciona con los principales síndromes descritos a alteraciones en la región 11p15.5; sin embargo, la alteración en los mecanismos descritos se encuentra estrechamente relacionados con alteraciones en el crecimiento, como es el caso de nuestra paciente con antecedente de peso bajo al nacimiento y talla baja, sin embargo no se puede descartar la contribución de los genes que están fuera de las regiones improntadas como parte del fenotipo de nuestra paciente.

### Bibliografía:

- 1.Solveig Heide, et al. J Med Genet 2018; 55:205-213.
- 2.Matthias Begemann, et al. Med Genet 2012; 49:547-553.
- 3.Qin Wang, et al. Molecular Cytogenetics 2017; 10:4

## TRISOMÍA PARCIAL 11q13.1q23.1 EN MOSAICO. UN CASO POCO FRECUENTE

Reyes Sinuhé<sup>1</sup>, Martínez Daniel<sup>2</sup>, Navarrete Pilar<sup>2</sup>, Del Castillo Victoria<sup>1</sup>, Lieberman Esther<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Genética Humana, <sup>2</sup>Laboratorio de Genética y Cáncer, Instituto Nacional de Pediatría

[sinuhe\\_e\\_ruvarey@hotmail.com](mailto:sinuhe_e_ruvarey@hotmail.com), [estherlieberman@yahoo.com.mx](mailto:estherlieberman@yahoo.com.mx)

palabras clave: trisomía parcial, duplicación 11q, desbalance cromosómico, dismorfología

**Introducción.** La trisomía parcial 11q es una entidad rara que se presenta generalmente asociada a una translocación cromosómica desbalanceada<sup>1</sup>. Los casos reportados como resultado de una duplicación del cromosoma 11 sin otro rearrreglo cromosómico se limitan a menos de 20<sup>2</sup>.

En este trabajo se describe el abordaje clínico y citogenético de un paciente con trisomía parcial por duplicación 11q13.1q23.1 en mosaico de alta proporción.

**Reporte de caso.** Se trata de un paciente masculino de 5 años, producto de la gesta 3, con ambos padres y dos hermanos sanos. Embarazo con preeclamsia en el tercer trimestre y nacido a término por cesárea, con peso de 3,100 g, talla de 50 cm y Apgar 8/9. Cursa con retraso global de neurodesarrollo, ausencia de lenguaje y conductas autolesivas.

Presenta falla de medro e hipotonía generalizada, cráneo con turricefalia y braquicefalia. Cara con frente amplia, cejas dispersas, puente nasal ancho, telecanto, ptosis, fisuras palpebrales cortas y oblicuas, epicanto inverso, pestañas largas, nariz bulbosa, narinas antevertidas, pabellones auriculares prominentes y acopados, y retrognatia. Cuello corto. Tórax con teletelia y asimetría. Abdomen con hernia umbilical. Presenta hipogenitalismo y criptorquidia bilateral. Extremidades con pliegue transversal único en mano de forma unilateral, braquidactilia y pie equino varo bilateral no reductible. Piel con hiperpigmentación y en dorso de manos engrosamiento cutáneo y liquenificación (Fig. 1).

**Material y métodos.** Se realizó cariotipo con bandas CTG en sangre periférica en paciente y padres, y FISH WCP11 en el paciente. Se hizo revisión de 16 casos encontrados en la literatura con trisomía 11q no asociada a otros rearrreglos cromosómicos, con enfoque en los datos clínicos.

**Resultados.** El análisis citogenético evidenció trisomía intersticial parcial proximal y distal de 11q por una duplicación directa de la región 11q13.1q23.1 en el 56% de las células analizadas. El cariotipo encontrado en el paciente fue mos 46,XY,dup(11)(q13.1q23.1)[28]/46,XY[22].ish dup(11)(q13.1q23.1)(wcp11+) (Fig. 2A y 2B). En ambos padres se encontró cariotipo normal.

**Discusión.** Los datos clínicos reportados con mayor frecuencia en los casos con trisomía parcial de 11q por duplicación incluyen retraso global del neurodesarrollo, ausencia del lenguaje, peso y talla bajos, alteraciones craneofaciales y neurológicas, hipogonadismo y datos musculoesqueléticos<sup>3</sup>, sugiriendo que la triple dosis génica es la etiología responsable del fenotipo<sup>1,2</sup>. El punto de ruptura más frecuentemente reportado es 11q23<sup>1</sup>. De acuerdo a DECIPHER, en 11q13.1 a 11q23.1 existen 669 genes, muchos sensibles a dosis génica, lo que sugiere que podrían estar involucrados con el fenotipo de estos pacientes<sup>1</sup>; tales como *DHCR7* (Smith-Lemli-Opitz), *TYR* (albinismo IA y IB), *CTSC* (Haim-Munk, Papillon-Lefevre), *MYO7A* (Usher 1B), *FOLR1*

y *ATM*. Nuestro paciente comparte algunos datos clínicos con el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, tales como puente nasal ancho, narinas antevertidas, hipogenitalismo y conductas de autolesión.

**Conclusión.** Se reporta un caso de trisomía intersticial por duplicación 11q13.1q23.1 y se compara con otros casos reportados en la literatura. Consideramos importante la divulgación de este caso dado que existen menos de 20 casos de trisomía pura reportados en la literatura (Fig. 3), y mandatorio estar familiarizado con la correlación fenotípica de esta cromosopatía.



Fig. 1. Fenotipo facial y corporal característico

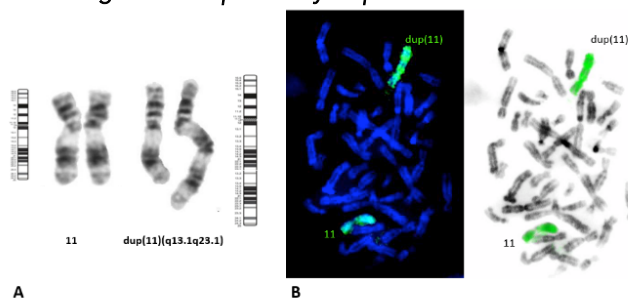


Fig. 2: (A) Cariotipo bandas CTG. (B) FISH WCP11.

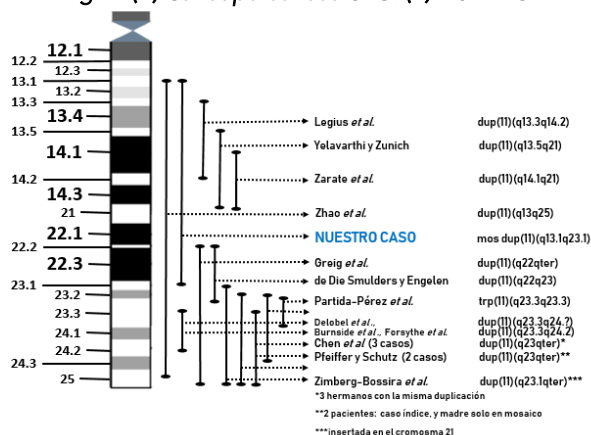


Fig. 3: Casos reportados de duplicación 11q sin otro rearrreglo.

**Agradecimientos:** A los familiares del paciente.

**Bibliografía.** (1) Chen, et al. Clinical and molecular evaluations of siblings with "pure" 11q23.3-qter trisomy or reciprocal monosomy due to a familial translocation t(10;11)(q24;q23.3). 2017. *Molecular Cytogenetics* 7(101):1-7. (2) Zhao H, et al. Upper airway malformation associated with partial trisomy 11q. 2003. *Am J Hum Genet* 120A:331-337. (3) Legius E, et al. De novo 46,XX, dir dup(11)(q13.3 → q14.2) in a patient with mental retardation, congenital cardiopathy and thrombopenia. 1996. *Clin Genet* 49: 206-210.

## RELEVANCIA DEL ESTUDIO CITOGÉNÉTICO Y CITOGÉNOMICO EN EL DIAGNÓSTICO DEL ESPECTRO MICROFTALMOS / ANOFTALMOS SINDRÓMICO ASOCIADO A DELECCIÓN 14q22q23

David A. Apam-Garduño<sup>(1)</sup>, Vianney Cortés-González<sup>(1)</sup>, Luis M. Quintana-Fernandez<sup>(1)</sup>, Daniel Alejandro Martínez-Anaya<sup>(2)</sup>, Patricia Pérez-Vera<sup>(2)</sup>, Cristina Villanueva-Mendoza<sup>(1)</sup>.

1. Servicio de Oftalmogenética, Asociación Para Evitar la Ceguera en México (APEC). 2. Laboratorio de Genética y Cáncer, Instituto Nacional de Pediatría.

Palabras clave: microftalmos/anoftalmos, síndrome de delección 14q22, microarreglos.

**Introducción.** El espectro de microftalmos/anoftalmos (M/A) consiste en la reducción o ausencia del globo ocular, que se consideran malformaciones severas. Puede ocurrir de manera uni o bilateral, de forma aislada, o asociada a síndromes. Tiene una incidencia de 1 a 3 casos por 10 mil recién nacidos vivos, y constituye del 3 al 12% de causa de discapacidad visual al nacimiento <sup>(1)</sup>. Las causas son heterogéneas y pueden ser genéticas o ambientales. Entre 30 y 40% de los casos son de causa monogénica (mendeliana) y se han relacionado con más de 30 genes; se refiere que 3 al 10% son secundarios a anomalías cromosómicas.

El objetivo del trabajo es obtener una correlación genotipo fenotipo en una paciente con microftalmos síndromico asociado a anomalías cromosómicas.

**Material y métodos.** Paciente femenina valorada a los 11 meses de edad por microftalmos unilateral, retraso psicomotor y dismorfias faciales. A la exploración oftalmológica se encontró microcórnea bilateral, atrofia del estroma de iris e hipoplasia de nervios ópticos (HNO). El perfil TORCH fue negativo, la resonancia magnética cerebral mostró HNO bilateral, ausencia de quiasma, hipoplasia de cuerpo caloso y polimicrogiria.. Por diagnóstico de microftalmos síndromico se solicitó estudio de microarreglos (Array CGH), los resultados se confirmaron con cariotipo con bandas GTG.

**Resultados.** Se identificó variación en el número de copias (CNVs) que corresponde a una delección intersticial de 7.16Mb en el brazo largo del cromosoma 14: arr(GRCh37) 14q22.2q23.2(55147074\_62309258)X1. La pérdida se confirmó por cariotipo, ambos padres mostraron un cariotipo normal.

**Discusión:** En el abordaje de microftalmos síndromico debe incluirse estudio citogenético, ya que se reportan alteraciones cromosómicas en 3 al 10% de los casos; éstas pueden ser observadas por cariotipo y el estudio de microarreglos incrementa 9% más la detección <sup>(1 y 2)</sup>. El presente caso mostró una delección del brazo largo del cromosoma 14 en la que se incluyen 81 genes, con base en el programa DECIPHER 2.0. Utilizando las coordenadas genómicas de la región deletada y la base de datos OMIM, sólo 9 genes están asociados a patología genética (Tabla 1). Entre estos genes está OTX2 (Ortodenticle homeobox tipo 2) considerado gen causal del fenotipo ocular. La haploinsuficiencia de este gen está reportada como la

segunda causa genética del espectro M/A (0.7 – 10%) <sup>(1)</sup>. La delección completa del gen se refiere en 30-40% de los casos. Otras alteraciones sistémicas asociadas con la delección incluyen retraso global del neurodesarrollo, discapacidad intelectual, malformaciones cerebrales, alteraciones anatómicas o funcionales de hipófisis, hipoacusia y talla baja <sup>(3)</sup>. Hasta el 2019 se han reportado 17 casos de microftalmos síndromico asociados a delecciones cromosómicas con involucro del gen OTX2, el tamaño de la delección varía de 1.2Mb hasta 8.9Mb, y el fenotipo ocular incluye M/A uni o bilateral, disgenesia cerebral, con hipoplasia de cuerpo caloso, anomalías de hipófisis y malformaciones renales <sup>(2, 3)</sup>.

**Tabla 1. Correlación genotipo fenotipo en la paciente con delección 14q22-23**

Gen	Locus	Patología reportada
<i>DACT1</i>	14q23.1	Síndrome de Townes Brocks
<i>GCH1</i>	14q22.2	Distonía familiar autosómico recesiva
<i>KIAA0586</i>	14q23.1	Síndrome de Joubert Síndrome de polidactilia-costilla corta.
<i>OTX2</i>	14q23.3	Microftalmos/anoftalmos Hipoacusia neurosensorial Alteraciones pituitarias Hipoplasia de nervios ópticos
<i>PRKCH</i>	14q23.1	Riesgo de evento vascular cerebral isquémico.
<i>SIX1</i>	14q23.1	Hipoacusia autosómico dominante
<i>SIX6</i>	14q23.1	Hipoplasia de nervio óptico y quiasma óptico.
<i>TMEM260</i>	14q22.3	Cardiopatías congénitas Displasia renal
<i>TRMT5</i>	14q23.1	Patología mitocondrial.

**Conclusiones:** En el presente caso se documentó la delección 14q22-23 mediante estudio de microarreglos y cariotipo. La correlación entre el segmento deletado y los genes incluidos explican el fenotipo de la paciente. Los hallazgos demuestran la utilidad de la citogenómica y citogenética en el abordaje de pacientes con microftalmos síndromico.

### Bibliografía

1. Plaisancie J, et al. J Pediatr Genet, 2016 Dec;5(4): 184-188.
2. Pearce Z, et al. Ophthalmic Genetics, 2012 33(3), 161-166.
3. Pichiechio A, et al. BMC Med Genomics. 2018 Sep 29;11(1):87.

## TRISOMÍA PARCIAL 15q21.2-q26.3 Y MONOSOMIA PARCIAL Xp22.33-p11.4 3p EN UNA PACIENTE CON ESPECTRO FENOTÍPICO ATÍPICO

Daniela Zavaleta Carrillo(1), Mauricio René Murillo Vilches(1), Ramiro Vera Gamas(1), Adriana Carolina Ramírez Riveros(1), María del Refugio Rivera Vega(1), Luz María González Huerta(1) Juan Manuel Valdés Miranda (1), Adrián Pérez Cabrera(1), Sergio Cuevas Covarrubias(1) Servicio de Genética (1), Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga"  
Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.

[danielazavaletac@gmail.com](mailto:danielazavaletac@gmail.com); [sergiocuevasunam@gmail.com](mailto:sergiocuevasunam@gmail.com)

*Palabras clave: trisomía parcial, amenorrea secundaria, baja estatura, trisomía 15q*

**Introducción.** Las duplicaciones que afectan la parte distal del cromosoma 15 (dup15q24-q26) tienen fenotipos variables y se caracterizan por retraso en el desarrollo, ptosis palpebral y baja estatura (1). Sin embargo, las duplicaciones en la parte más telomérica del cromosoma 15 (15q26.3) se han asociado con un síndrome de sobrecrecimiento, caracterizado por un gran tamaño y anomalías renales en el 45% de los casos (agenesia renal o poliquistica, hidronefrosis, reflujo vesicouretral) (2). Los casos con duplicaciones superpuestas reportadas varían desde retraso generalizado del desarrollo hasta compromiso cardíaco. Las pérdidas parciales del brazo corto del cromosoma X en pacientes femeninas presentan heterogeneidad clínica; las anomalías físicas típicas son a menudo leves o ausentes. En todos los casos hay una baja estatura (3).

El objetivo de este estudio es describir el patrón genómico de un paciente femenino de 19 años de edad con amenorrea, glándulas mamarias Tanner I, hipogonadismo hipogonadotrópico, ausencia de gónada derecha e hipoplasia de gónada izquierda con alteración estructural del cromosoma X.

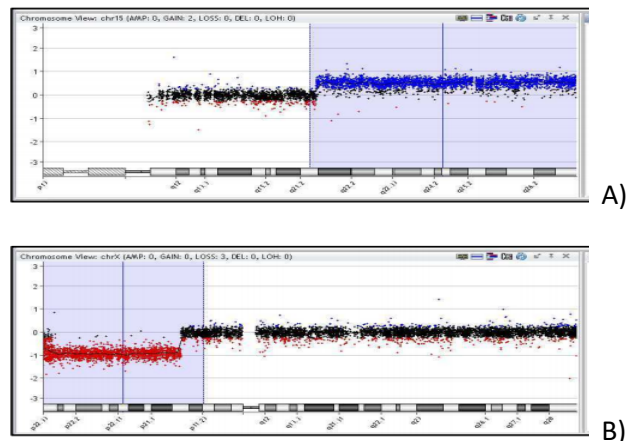
**Material.** Se analiza muestra de sangre periférica del paciente obtenida por punción humeral y almacenada en tubo con EDTA.

**Métodos.** Se realizó un estudio CGH Microarray 60K humano y los resultados analizados con el software Agilent Cytogenomics v.3.0.6.6 con ADM-2: 6.0, sondas consecutivas > 5.

**Resultados.** Se detectó una ganancia de 49,93 Mb en la citobanda 15q21.2-q26.3 (Figura A) y una pérdida de 40,05 Mb en Xq22.33-p11.4 (Figura B).

Patrón genómico:

Arr[hg19]15q21.2q26.3(52536685\_102465355)x3,  
Xp22.33p11.4(61091\_40115040)x1



**Fig.1. SNP arrays mostrando las ganancias y pérdidas**

**Discusión.** Las duplicaciones 15q distales se asocian, entre otros, al síndrome de sobrecrecimiento 15q26, mientras que las pérdidas parciales del cromosoma X en pacientes femeninas se asocian con fenotipos relacionados con el síndrome de Turner (2). La localización en las regiones cromosómicas terminales sugiere la existencia de una translocación cromosómica desequilibrada.

**Conclusión.** Estos datos enriquecen el espectro de manifestaciones clínicas en la trisomía parcial 15q21.2-q26.3 y la pérdida parcial Xp22.33-p11.4 3p.

**Agradecimientos.** Al personal del departamento de investigación y clínico de Genética Médica del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

### Bibliografía.

1. Kim EY, Kim YK, Kim MK, Jung JM, Jeon GW, Kim HR, et al. A case of de novo duplication of 15q24-q26.3. Korean journal of pediatrics. 2011 Jun;54(6):267-71.
2. O'Riordan AM, McGrath N, Sharif F, Murphy NP, Franklin O, Lynch SA, et al. Expanding the clinical spectrum of chromosome 15q26 terminal deletions associated with IGF-1 resistance. European journal of pediatrics. 2017 Jan;176(1):137-42.
3. Kalousek D, Schiffrin A, Berguer AM, Spier P, Guyda H, Colle E. Partial short arm deletions of the X chromosome and spontaneous pubertal development in girls with short stature. The Journal of pediatrics. 1979 Jun;94(6):891-4.

## REPORTE DE CASO: SMITH-MAGENIS CON HIPERINTENSIDADES EN LOS NÚCLEOS LENTICULARES

Nicol Tatiana Fiallo Cárdenas<sup>1,2</sup>, Silvia Sánchez Sandoval<sup>2</sup>, Sara Frías Vázquez<sup>2,3</sup>, Leda Carolina Torres Maldonado<sup>2</sup>, Anke Kleinert Altamirano<sup>4</sup>, Paulina Graciela Gómez Moreno<sup>2,5</sup>, Carmen Alaez Verson<sup>6</sup>, Luz María Garduño Zarazúa<sup>6</sup>, Moisés Óscar Fiesco-Roa<sup>2,7</sup>

1. Universidad Industrial de Santander, Colombia. 2. Lab. de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría. 3. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. 4. Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Chiapas. 5. Universidad Pablo Guardado Chávez. 6. Instituto Nacional de Medicina Genómica. 7. Facultad de Medicina, UNAM. 8. Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud, UNAM

[nicolitatis97@gmail.com](mailto:nicolitatis97@gmail.com), [fiescoroa@gmail.com](mailto:fiescoroa@gmail.com)

*Palabras clave: Smith-Magenis, hiperintensidad de núcleos lenticulares, delección 17p11.2.*

**Introducción.** El Síndrome Smith-Magenis (SMS) es una entidad autosómica dominante que se caracteriza por inversión del ciclo circadiano, discapacidad intelectual, anomalías craneofaciales y esqueléticas, obesidad y alteraciones del comportamiento. Se estima una incidencia de ~1:15.000 a 25.000 (1). El 90% de los casos de SMS se origina por una delección intersticial de 3.7 Mb en el locus 17p11.2, que incluye el gen *RAI1*; mientras que el resto de los pacientes presentan una variante patogénica en dicho gen (2).

**Objetivo.** Describir y confirmar el caso de una paciente con SMS con hallazgo de hiperintensidades en núcleos lenticulares.

**Caso clínico.** Femenino de 7 años 6 meses con síndrome dismorfológico. Control prenatal regular y sin alteraciones, nació pretérmino vía abdominal con peso normal, se desconoce talla. Al nacimiento se inició abordaje por síndrome dismorfológico. Cursó con crisis convulsivas a los 2 meses que remitieron, actualmente sin anticonvulsivante. A la exploración física: peso, talla y perímetro cefálico bajos ( $pc < 5$ ), dismorfias compatibles con SMS (braquicefalia, sinofris, epicanto interno bilateral, retrusión mediofacial importante, nariz pequeña con narinas antevertidas, cara cuadrada, filtrum poco marcado, labio superior en forma de tienda, prognatismo, cuello corto, extremidades superiores e inferiores con braquidactilia y manchas hipopigmentadas). En los paraclínicos: hiperintensidades del núcleo lenticular; por radiografías se observa escoliosis dorsolumbar, horizontalización de sacro, disminución de la densidad mineral ósea en huesos largos, ensanchamiento de metafisis de costillas y músculos rectos abdominales radiopacos; en lo bioquímico con disminución de IgA. Presenta discapacidad intelectual grave, alteraciones de la marcha y del comportamiento, incluyendo poliembolocoilomanía y auto y hetero agresión.

**Métodos.** Se buscó la microdelección 17p11.2 mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH), la corroboración y delimitación de puntos de ruptura se realizó con microarreglos CytoSNP-850K (V1.0 Illumina) y posterior consulta en distintas bases de datos (PUBMED, ISCA, OMIM, UPD-tl). El abordaje bioquímico para buscar la causa de las alteraciones lenticulares comprendió la determinación de niveles de manganeso (Mn) en sangre.

**Resultados.** El FISH mostró microdelección 17p11.2, ish del(17)(p11.2)(SMCR-). El microarreglo se analizó para ganancias mayores a 250 Kb, pérdidas mayores a 50 Kb y

regiones de homocigosidad (ROH) mayores a 5 Mb. El resultado del microarreglo fue arr[hg19]17p11.2(16010920\_19950523)x1 (ISCN, 2016) correspondiente a una delección de 3,939,604 nucleótidos en 17p, que incluye la región crítica para SMS y cerca de 1 Kb más, la región adicional comprende 16 genes delección que concuerda con el fenotipo clínico que de la paciente, pero que es mayor a la reportada previamente (2). Los niveles de Mn fueron normales.

**Discusión.** Las características del fenotipo en la paciente concuerdan con un genotipo de microdelección y no de variante patogénica puntual; sin embargo, llama la atención la presencia de las hiperintensidades en los núcleos lenticulares, hallazgos que se han descrito debido a intoxicación por Mn y en pacientes con nutrición parenteral prolongada (3), pero no en SMS; la paciente no tuvo nutrición parenteral y muestra niveles normales de Mn, por lo que es probable que esta característica esté relacionada con la delección en 17p, teniendo en cuenta que en la región aledaña a la región SMS hay varios genes (*PIGL* y *TNFRSF13B1*) asociados a manifestaciones cardíacas, pérdida auditiva y discapacidad intelectual.

**Conclusiones.** El estudio por microarreglos mostró una delección mayor a la región clásica para SMS. En la paciente se encontraron hiperintensidades en núcleos lenticulares, que no se había reportado previamente y podría estar asociado a la región aledaña a SMS que contiene los genes *PIGL* y *TNFRSF13B1*. Es necesario buscar intencionadamente la presencia de hiperintensidades en núcleos lenticulares en más pacientes con SMS para corroborar si es una característica propia de esta patología, y si está relacionada con delección de regiones contiguas a SMG o si fue un hallazgo azaroso.

**Agradecimientos.** Recursos fiscales INP. A la paciente y su familia por su colaboración y Raúl Mojica (INMEGEN) por supervisión del microarreglo.

### Bibliografía.

- Brendal M. King K. Zalewski C. Finucane B. Introne W et al: Auditory Phenotype of Smith – Magenis Syndrome. *JSLHR* 2017; 60: 1076 – 1087.
- Elsa S. Girirajan S et al: Smith-Magenis Syndrome. *Am J Med Genet* 2008; 16: 412 – 421.
- Kleinert-Altamirano AP, Juárez Jimenez H. Wernicke's et al: Encephalopathy and Craine criteria. Report of six cases. *Rev Med Inst Mex Seguro* 2014; 52 (1).





Asociación Mexicana de  
Genética Humana A. C.

Av. Vialidad de la Barranca s/n, PB  
Col. Valle de Palmas Huixquilucan  
Estado de México  
C.P. 52787

[www.amghcongresoanual.com](http://www.amghcongresoanual.com) correo: [amgh.congreso2019@gmail.com](mailto:amgh.congreso2019@gmail.com)

52 (55) 5247 0047

 @amghac





Asociación Mexicana de  
Genética Humana A. C.

BOMARIN



GRUPO  
LICON



EXPERIENCIAS  
*corporativas*

Blvd. Adolfo López Mateos #2211 Local 1, Col. Bugambillas C.P. 37270 León, Gto. México

Tel: 01 (477) 710.40.95

[contacto@experienciascorporativas.com.mx](mailto:contacto@experienciascorporativas.com.mx)