



# XLII Congreso Nacional de Genética Humana



## Memorias

Mérida, Yucatán, Noviembre 29-Diciembre 2 de 2017



ASOCIACIÓN MEXICANA  
DE GENÉTICA HUMANA A.C.



ASOCIACIÓN MEXICANA DE  
GENÉTICA HUMANA A.C.



**XLII**  
**Congreso**  
**Nacional de**  
**Genética Humana**

*“Implicaciones de la Genética y la Genómica para la  
Salud Pública”*

29 de noviembre al 2 de diciembre, 2017. Mérida, Yucatán





# **BIENVENIDA**

## *“Implicaciones de la genética y la genómica para la salud pública”*

Estimados socios, colegas, congresistas y acompañantes:

Reciban un cálido saludo y afectuosa bienvenida de parte de la Mesa Directiva de la Asociación Mexicana de Genética Humana, AC. Hemos preparado con especial dedicación cada aspecto de nuestro magno evento, que incluye actividades académicas y culturales seleccionadas para proporcionarles una estancia provechosa.

En lo académico, el programa científico contará con ponentes nacionales de alto nivel y personalidades de renombre internacional. Los temas principales estarán en concordancia con el lema del congreso: **Implicaciones de la Genética y la Genómica para la Salud Pública**. Se discutirán conceptos y herramientas actuales, necesarias en el quehacer del genetista y las disciplinas que lo apoyan, con una visión multidisciplinaria e incluyente para la Salud Pública. Este encuentro pretende ser un espacio de actualización y de reflexión para incorporar los avances del conocimiento en el campo de la genética, así como que apoyen el mejoramiento de la salud poblacional. Las conferencias y simposios estarán complementadas con los trabajos libres orales y en poster, y con nueve cursos y talleres de actualización, que tocarán tópicos para diversas disciplinas de interés de los asistentes.

Sobre la ciudad sede, Mérida, se considera la ciudad más segura de México, y este año es Capital Americana de la Cultura. Ofrece múltiples rincones de interés turístico, gastronomía muy diversa y exquisita, así como gente amable que le hará sentirse apreciado durante su estancia. Esperamos también este evento sea un pretexto para permanecer por varios días y disfrutar los atractivos que le ofrece el Estado de Yucatán: innumerables sitios arqueológicos, bellezas naturales y pueblos mágicos, entre otros.

El presente evento recibe un apoyo incondicional de las autoridades locales, en particular de la Oficina de Convenciones y Congresos del Gobierno del Estado y de la Universidad Autónoma de Yucatán, que en conjunto, contribuirán para hacer inolvidable su estancia. Con inmensa gratitud y un aprecio sincero de y para todos quienes están apoyando las actividades del Congreso, les deseamos una estancia satisfactoria.

**Dra. Doris Pinto Escalante**  
Presidente AMGH 2015-2017

## MESA DIRECTIVA AMGH 2015 – 2017

PRESIDENTE

**Dra. Doris Pinto Escalante**

Centro de Investigaciones Regionales “Dr Hideyo Noguchi”  
Universidad Autónoma de Yucatán

VICEPRESIDENTE

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

Unidad de Genética Hospital Ángeles Lomas.

SECRETARIO

**Dr. Rodrigo Rubí Castellanos**

Centro de Investigaciones Regionales “Dr Hideyo Noguchi”  
Universidad Autónoma de Yucatán

TESORERA

**Dra. Silvina Noemí Contreras Capetillo**

Centro de Investigaciones regionales “Dr Hideyo Noguchi”  
Universidad Autónoma de Yucatán

VOCAL REGION NORTE

**Dra. Graciela Arellí López Uriarte**

Universidad Autónoma de Nuevo León

VOCAL REGION CENTRO-OESTE

**Dra. Mayra Celina Gallegos Rivas**

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

VOCAL REGION CENTRO

**QFB. Luz María Garduño Zarazúa**

Unidad de Genética Hospital Ángeles Lomas.

VOCAL REGION SUR

**Dra. Elvira Silvet Chiñas López**

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



## COMITÉ ORGANIZADOR

Dra. Doris Pinto Escalante

Presidenta del comité organizador y de la AMGH

Dra. en C. Dora Gilda Mayén Molina, AMGH

Dr. Rodrigo Rubi Castellanos, AMGH/UADY

Dra. Silvina Contreras Capetillo, AMGH/UADY

QFB. Luz María Garduño Zarazúa, AMGH/HAL

Dr. Jorge Zavala Castro, UADY

Dra. Heydi Arrieta Díaz, CRIT-Y

Dr. Félix Julián Campos García, SM/TM

Dra. Thelma Canto de Cetina, UADY

QFB Jorge Canto Herrera, UADY

Dra. María Guadalupe García Escalante, UADY

Dra. Lizbeth González Herrera, UADY

Dr. Julio Lara Riegos, UADY

MES María Teresa de Jesús López Avila, UADY

Dr. Manuel Jesús Paredes Aguilar, SSY

M. en C. Gerardo José Pérez Mendoza, UADY

Dra. Lucila Polanco Reyes, UADY

Dra. Nina Valadez González, UADY

Dra. Zacil Ha Vilchis Zapata, UADY

## AGRADECIMIENTOS Y APOYOS INSTITUCIONALES



**SSY**

Servicios de Salud de Yucatán  
Comprometidos con tu bienestar  
2012 - 2018



**INVITADOS DE HONOR**

**Lic. Rolando Rodrigo Zapata Bello**

Gobernador Constitucional del Estado de Yucatán

**Dr. Jorge Eduardo Mendoza Mézquita**

Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud de Yucatán  
Gobierno del Estado de Yucatán

**Lic. Mauricio Vila Dosal**

Presidente Municipal  
Ciudad de Mérida, Yucatán

**Dr. José de Jesús Williams**

Rector  
Universidad Autónoma de Yucatán

**Dr. Jorge Zavala Castro**

Director  
Centro de Investigaciones Regionales Dr Hideyo Noguchi  
Universidad Autónoma de Yucatán

**Dr. Guillermo Storey Montalvo**

Director  
Facultad de Medicina  
Universidad Autónoma de Yucatán

**Dr. José Manuel Echeverría y Eguluz**

Director de la Escuela de Medicina  
Universidad Anáhuac-Mayab

**Dr. Jorge Carlos Bolaños Ancona**

Director de la Escuela de Ciencias de la Salud  
Universidad Marista de Mérida

**Dr. Carlos Espadas Villajuana**

Director del Hospital General Agustín O' Horán

**Dr. Jacinto Herrera León**

Director del Hospital General Regional No.1 "Ignacio García Tellez", IMSS

**Dr. Miguel G. Berlín Estrada**

Director del Hospital Regional ISSSTE "Elvia Carrillo Puerto"

**Dr. Rafael Antonio Barrera Zoreda**

Director General HRAEPY



Programa del Curso pre congreso

**“Genética en atención primaria para la salud”**

27 de noviembre de 2017. Duración: 10 h

**Sede:**

Auditorio Jorge Zavala Velázquez  
Av Itzáes # 490 x calle 59, Col Centro, CP 97000.  
Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”,  
Universidad Autónoma de Yucatán





## GENÉTICA EN ATENCIÓN PRIMARIA PARA LA SALUD CURSO PRE-CONGRESO



**Lunes 27 de noviembre, de 8:00 a 20:00 h**

**Sede:** Universidad Autónoma de Yucatán, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Auditorio Jorge Zavala Velázquez, Av Itzáes # 490 x calle 59, Col Centro, CP 97000

**Coordinadores: Dra. Zacil Ha Vilchis Zapata/ Dr. Félix Julián Campos García**

**DIRIGIDO A:** Estudiantes y profesionales del área de la salud

**OBJETIVO:** Actualizar conocimientos y proporcionar herramientas que faciliten la identificación y el abordaje de pacientes con enfermedades genéticas.

### PROGRAMA Y PROFESORES PARTICIPANTES:

8:00 – 8:30	Registro e inauguración
8:30-9:10	<b>Indicadores de riesgo genético en la historia clínica: La genealogía y patrones de herencia.</b> Dra. Zacil Ha Vilchis Zapata Universidad Autónoma de Yucatán
9:10-9:50	<b>Dismorfología y teratogénesis: Detección y prevención en atención primaria.</b> Dra. Heydi Arrieta Díaz Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón Yucatán
9:50-10:30	<b>Herramientas diagnósticas en genética</b> Dr. Félix Julián Campos García Star Médica/Tamiz Maz
10:30-11:10	<b>Errores innatos del metabolismo: patologías tratables con detección temprana. Guías para identificación temprana.</b> Dra. Leticia Belmont Martínez Instituto Nacional de Pediatría
11:10-11:20	RECESO
11:20-12:00	<b>Alteraciones genéticas de la talla</b> Dra. Laura Gabriela Flores Peña Hospital General Manuel Gea González
12:00-12:40	<b>Desórdenes del desarrollo sexual</b> Dra. Beatriz de la Fuente Cortéz Universidad Autónoma de Nuevo León
12:40-13:20	<b>Discapacidad intelectual</b> Dra. Silvina Contreras Capetillo Universidad Autónoma de Yucatán
13:20-14:00	<b>Prevención de enfermedades neuromusculares hereditarias</b> Dra. Ekaterina Kazakova CEDIMEMM
14:00-15:30	COMIDA
15:30-16:10	<b>Síndromes genéticos en enfermedades crónico degenerativas comunes</b> Dra. Mayra Celina Gallegos Rivas UMAE. Hospital Gineco-Pediatría 48. IMSS, León, Guanajuato
16:10-17:50	<b>Síndromes de cáncer hereditario.</b> Dra. Maria Teresa Cervantes Díaz UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS.
17:50-18:20	RECESO
18:20-19:40	<b>Taller de casos clínicos: varios ponentes</b>
19:40-20:00	CLAUSURA Y ENTREGA DE CONSTANCIAS



## “CURSOS PRECONGRESO ESPECIALIZADOS”

Curso especializado	Sede	Fecha	Horario
Farmacogenética	Auditorio CIR Biomédicas, unidad Itzáes	Martes 28 de noviembre	10:00 a 19:00
Hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia (FISH) y su aplicación en muestras de tejido embebido en parafina	Laboratorio de Biología de la Reproducción, CIR Biomédicas, unidad Inhalámbrica	Martes 28 de noviembre Miércoles 29 de noviembre	9:30 a 16:30 8:00 a 14:30
Dismorfología y tecnologías de información y comunicación	Hotel Hampton Inn Salones G y H	Martes 28 de noviembre Miércoles 29 de noviembre	10:00 a 19:00 9:00 a 15:00
Genómica en la práctica clínica	Hotel Hampton Inn Salones A y B	Martes 28 de noviembre	9:45 a 19:15



**CURSO PRECONGRESO**



<b>FARMACOGENÉTICA</b>	
28 de noviembre	
<b>Sede:</b> Universidad Autónoma de Yucatán, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, Auditorio Jorge Zavala Velázquez, Av Itzáes # 490 x calle 59, Col Centro, CP 97000	
<b>Coordina: Dr. Adrián Llerena Ruiz</b> Universidad de Extremadura, España	
<b>Martes 28</b>	
<b>Horario</b>	<b>Tema/Ponente</b>
9:15-9:50	Registro
9:50-10.00	Bienvenida e inauguración
<b>BLOQUE I. BASES Y PRINCIPIOS</b>	
10:00-10:45	<b>Introducción a la Farmacogenética. Variabilidad en la respuesta a los fármacos. Interacción genético ambiental</b> Dr. Adrián Llerena Ruiz, Universidad de Extremadura, España.
10 :45-11:30	<b>Polimorfismos de relevancia farmacocinética: metabolismo y transportadores</b> Dra. Helgi Jung Cook, UNAM
11:30-12:15	<b>Polimorfismos de relevancia farmacodinámica y reacciones de hipersensibilidad (HLA)</b> Dra. Marisol López López, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Departamento de Sistemas Biológicos
12:15-12.45	<b>RECESO</b>
<b>BLOQUE II. REGULACION AGENCIAS DE MEDICAMENTOS</b>	
12:45-13:30	<b>Regulación europea y española. Necesidad de armonización</b> Dr. Adrián Llerena Ruiz, Universidad de Extremadura, España.
13:30-14:15	<b>Regulación farmacogenética por parte de las Agencias Latinoamericanas</b> Dra. Helgi Jung Cook, UNAM
14:15-15:15	<b>COMIDA</b>
<b>BLOQUE III. IMPLEMENTACIÓN CLÍNICA</b>	
15:15-16:00	<b>Variabilidad poblacional, la etnia como factor relevante en la respuesta a los fármacos</b> Dr. Adrián Llerena Ruiz, Universidad de Extremadura, España/ Dra. Marisol López López, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Departamento de Sistemas Biológicos
16:00-16:45	<b>Aplicación clínica: Neurología y otras</b> Dra. Marisol López López, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Departamento de Sistemas Biológicos/ Dra. Helgi Jung Cook, UNAM
16:45-17:30	<b>Relevancia clínica: Psiquiatría y otras</b> Dr. Adrián Llerena Ruiz, Universidad de Extremadura, España.
17:30-18:15	<b>Implementación en los Sistemas de Salud: Impacto en resultados de salud de programas de farmacogenética en Atención Primaria</b> Dr. Adrián Llerena Ruiz, Universidad de Extremadura, España.
18:15-19:00	<b>Discusión general y clausura</b>

## CURSO PRECONGRESO

### **HIBRIDACIÓN *IN SITU* CON FLUORESCENCIA (FISH) Y SU APLICACIÓN EN MUESTRAS DE TEJIDO EMBEBIDO EN PARAFINA**



28-29 de noviembre

**SEDE:**

Universidad Autónoma de Yucatán  
 Centro de Investigaciones Regionales Dr Hideyo Noguchi, Edificio Inalámbrica  
 Calle 96 s/n, Av. Jacinto Canek y Calle 47, Col. Paseo de las Fuentes, C.P. 97225.

Laboratorio de Biología de la Reproducción

**Coordina: M en C Karem Nieto Martínez**

Laboratorio de Neuropsicofarmacología, Departamento de Farmacología,  
 Facultad de Medicina, UNAM

#### Martes 28

Horario	Tema/Ponente
09:00	Registro
09:30	Amplificación de <i>HER2</i> y su correlación con cáncer de mama Ponente: QFB Luz María Garduño Zarazúa§ y M en C Karem Nieto Martínez ☞
10:15	Receso
10:30	Protocolo de FISH en tejido embebido en parafina Ponente: M en C Karem Nieto Martínez
11:30	<b>Laboratorio:</b> Desparafinación de las muestras de tejido e Hibridación Ponente: M en C Karem Nieto Martínez y QFB Luz María Garduño Zarazúa
14:00	Discusión grupal
14:30	Comida
15:30	Criterios de análisis para tejido embebido en parafina Ponente: M en C Karem Nieto Martínez
16:30	Interpretación de Resultados y elaboración del reporte de acuerdo al ISCN Ponente: M en C Karem Nieto Martínez

#### Miércoles 29

09:00	Introducción a la Microscopia de Fluorescencia Ponente: M. en C. Jeans Fernández Palacios ∞
10:15	Receso
10:30	<b>Laboratorio:</b> Lavados Post-hibridación y Análisis de las muestras Ponente: QFB Luz María Garduño Zarazúa y M en C Karem Nieto Martínez
12:00	Resolución de Problemas Técnicos – Discusión con el grupo Ponente: M en C Karem Nieto Martínez
13:00	Citogenómica y avances en las técnicas de hibridación <i>in situ</i> con fluorescencia. Ponente: M en C Karem Nieto Martínez y QFB Luz María Garduño Zarazúa
14:30	Entrega de constancias

## CURSO PRECONGRESO

### DISMORFOLOGÍA Y TECNOLOGÍAS DE INFORMACIÓN Y COMUNICACIÓN

28-29 de noviembre

**SEDE:** Hotel Hampton Inn, Calle 20 A # 288 por 3 y 5A, Col. Xcumpich, Mérida, Yuc. Tel: 01 (999) 964 23 45

#### Coordinan:

**Dr. Ronny Kershenovich Sefchovich**, Sociedad de Beneficencia Española, Ciudad de México

**Dr. José Elías García Ortiz**, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Guadalajara, Jal.

**Dirigido a:** Médicos especialistas en Genética, Pediatría y graduados en diversas disciplinas del área de la salud.

**Objetivo:** Actualizar conocimientos sobre dismorfología y de manejo de pacientes con tecnologías de información y comunicación.

**Material necesario:** Laptop, dispositivo tipo iPad con conexión a internet y cuando menos un caso clínico problema (antropometría, fotografías faciales – frente y perfiles; datos clínicos básicos).

Martes 28	
Horario	Tema/Ponente
9:00	Registro
10:00 – 10:30	<b>Bienvenida</b> <b>Evaluación inicial de conocimientos</b> Dr. Ronny Kershenovich Sefchovich Dr. José Elías García Ortiz
10:30 – 11:00	<b>Bases clínicas de la dismorfología</b> Dra. Silvina Noemí Contreras Capetillo
11:00 – 12:00	<b>Semiología dismorfológica</b> Dra. Esther Lieberman Hernández
12:00 – 13:00	<b>Algoritmos de diagnóstico clínico en el paciente malformado</b> PhD. Raoul C.M. Hennekam
13:00	Comida
14:30 – 15:00	<b>Elaboración de árboles genealógicos con INVITAE</b> Dr. Ronny Kershenovich Sefchovich
15:00 – 15:30	<b>EDAD ÓSEA: ¿cuál App es mejor?</b> Dr. Jose Elías García Ortiz
15:30 – 16:30	<b>Antropometría con smartphones: GROWTH CHARTS</b> Dr. Ronny Kershenovich Sefchovich
16:30	Receso/café
17:00 – 17:30	<b>Bases de datos en dismorfología: OMIM, LDDB, POSSUM y ORPHANET</b> Dr. Jose Elías García Ortiz
17:30 – 18:00	<b>Interpretación <i>in silico</i> de resultados moleculares</b> Dr. Miguel Angel Alcántara Ortigoza
18:00 – 18:30	<b>Asesoramiento genético en la era post-genómica</b> Dra. Ariadna Estela González Del Ángel
18:30 – 19:00	<b>Evaluación día 1</b> Dr. Ronny Kershenovich Sefchovich Dr. José Elías García Ortiz

Miércoles 29	
9:00 – 10:00	<b>FACE2GENE – Generalidades</b> Nicole Fleisher
10:00 – 11:00	<b>FACE2GENE – ¿Cómo funciona?</b> Nicole Fleisher
11:00 – 11:30	Receso/café
11:30 – 12:30	<b>Foro de casos FACE2GENE – Ejercicios</b> Dr. Ronny Kershenovich Sefchovich
12:30 – 14:00	<b>Foro de casos PARTICIPANTES – Casos reales</b> Dr. José Elías García Ortiz Dr. Ronny Kershenovich Sefchovich PhD. Raoul C.M. Hennekam
14:00 – 14:30	<b>Evaluación día 2</b>
14:30 – 15:00	Cierre y conclusiones

Con valor curricular de 10 puntos para la Renovación de Vigencia de Certificación por el Consejo Mexicano de Genética, AC

**Dr. Ronny Kershenovich Sefchovich**, Sociedad de Beneficencia Española

**Dr. José Elías García Ortiz**, Centro de Investigación Biomédica de Occidente

**Dra. Silvina Noemí Contreras Capetillo**, Universidad Autónoma de Yucatán

**Dra. Esther Lieberman Hernández**, Instituto Nacional de Pediatría

**PhD. Raoul C.M. Hennekam**, University of Amsterdam

**Dr. Miguel Angel Alcántara Ortigoza**, Instituto Nacional de Pediatría

**Dra. Ariadna Estela González Del Ángel**, Instituto Nacional de Pediatría

**Nicole Fleisher**, Head of Research Collaborations, FDNA Inc



**CURSO PRECONGRESO**



**GENÓMICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

28 de noviembre

**SEDE:** Hotel Hampton Inn

Calle 20 A # 288 por 3 y 5A, Colonia Xcumpich, Mérida, Yucatán. Teléfono: 01 (999) 964 23 45

**Coordina: Dra. María Teresa Villarreal Molina**

Instituto Nacional de Medicina Genómica

**Martes 28**

Horario	Tema/Ponente
9:00-9:40	Registro
9:40-9:45	Bienvenida e inauguración
9:45-10:45	<b>Conceptos Básicos de Secuenciación de Nueva Generación para su Aplicación Clínica</b> M en C. Karol Carrillo Sánchez. INMEGEN, Laboratorio de Diagnóstico Genómico. Dirección de Investigación.
10 :45-11:45	<b>Utilidad y Limitaciones del Uso de Microarreglos de Citogenética en la Práctica Clínica</b> QFB. Luz María Garduño Zarazúa Citogenetista, Hospital Ángeles Lomas
11:45-12:45	<b>Abordaje Genómico de las Enfermedades Mendelianas</b> Dra. Carmen Alaez Verson. INMEGEN, Laboratorio de Diagnóstico Genómico. Dirección de Investigación.
12:45-13:45	<b>Experiencia del INMEGEN en el Abordaje Genómico del Cáncer Familiar</b> Dr. Luis Leonardo Flores Lagunes. INMEGEN, Laboratorio de Diagnóstico Genómico. Dirección de Investigación.
13:45-15:00	COMIDA- Incluida en la sede para todos los asistentes
15:00-16:00	<b>Utilidad y limitaciones del Diagnóstico Genómico de las Canalopatías Arritmogénicas.</b> Dra. María Teresa Villarreal Molina. INMEGEN, Laboratorio de Enfermedades Cardiovasculares
16:00-17:00	<b>Farmacogenómica en la Clínica</b> Dra. Mirelle Vanessa González Covarrubias. INMEGEN, Laboratorio de Farmacogenómica
17:00-18:00	<b>Importancia de la Genómica en la Obesidad, Realidades y Mitos</b> Dr. Samuel Canizales Quinteros. UNAM/INMEGEN, Dirección de Investigación.
18:00-19:00	<b>Herramientas Genómicas de Evaluación de Riesgo y Selección de Tratamiento en Cáncer</b> Dr. Alfredo Hidalgo Miranda INMEGEN, Laboratorio Genómica del Cáncer
19:00-19:15	Clausura y entrega de constancias

INMEGEN: Instituto Nacional de Medicina Genómica





## “TALLERES DESAYUNO”

30 de noviembre y 1 de diciembre de 7:00 – 8:50 am  
Centro de Convenciones SIGLO XXI

Talleres desayuno	Salón
Abordaje genético de las enfermedades psiquiátricas	Ek Balam
De la historia familiar a la genómica: herramientas para la prevención, manejo y diagnóstico oportuno del cáncer hereditario	Uxmal 5
Citogenética, una herramienta actual en la práctica clínica	Uxmal 6
Tecnologías genómicas	Uxmal 7

**TALLER DESAYUNO**



**ABORDAJE GENÉTICO DE LAS ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS**

30 de noviembre y 1 de diciembre

Centro de Convenciones SIGLO XXI, Salón Ek Balam

**Coordina: Dr. J. Jorge Palacios Casados**

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

**Jueves 30 de noviembre**

<b>Horario</b>	<b>Tema/Ponente</b>
6:50-7:00	Registro
7:00-7:10	<b>Introducción</b> Dr. J. Jorge Palacios Casados. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
7:10-8:00	<b>Epigenética en Psiquiatría.</b> Dra. Consuelo Walss-Bass Universidad de Texas, Centro de Ciencias de la Salud, Houston, Director del Programa de Psiquiatría Genética
8:00-8:50	<b>Genética de los trastornos del Espectro Autista</b> PhD. Raoul C.M. Hennekam Médico Pediatra y Genetista Clínico.Universidad de Amsterdam.

**Viernes 1 de diciembre**

7:00-7:40	<b>Estado del arte de la Genética Psiquiátrica</b> Dr. Carlos Cruz Fuentes Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
7:40-8:20	<b>Farmacogenética en Psiquiatría</b> Dra. Beatriz Camarena Medellín Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
8:20-8:50	<b>Mitos y realidades del Asesoramiento Genético en Psiquiatría</b> Dr. J. Jorge Palacios Casados Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

**TALLER DESAYUNO**



**DE LA HISTORIA FAMILIAR A LA GENÓMICA: HERRAMIENTAS PARA LA  
 PREVENCIÓN, MANEJO Y DIAGNÓSTICO OPORTUNO  
 DEL CÁNCER HEREDITARIO**

30 de noviembre y 1 de diciembre

**Salón UXMAL 5**

**Coordina: Dra. Silvia Vidal Millán**

Instituto Nacional de Cancerología

**Jueves 30 de noviembre**

<b>Horario</b>	<b>Tema/Ponente</b>
6:50-7:00	Registro
7:00-7:30	<b>La relevancia del árbol genealógico y datos que orientan a un cáncer hereditario.</b> Dra. Maria Teresa Cervantes Díaz UMAE Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS
7:30-7:45 7:45-8:00	<b>Panorama actual de la oncogenética en México y retos para el futuro.</b> Dra. Carolina Galaz Montoya Universidad de Sonora
8:00-8:30	<b>Indicaciones e implicaciones éticas y legales del estudio molecular de genes con predisposición a cáncer.</b> Dra. Maricruz Perez Amador del Cueto Instituto Nacional de Cancerología
8:30-8:50	<b>Avances en terapia personalizada, aplicación del ctDNA en el seguimiento de pacientes y nuevas tecnologías en oncogenética.</b> Dra Erika Betzabé Ruiz García Instituto Nacional de Cancerología

**Viernes 1 de diciembre**

7:00-7:30	<b>Actualizaciones en el manejo y seguimiento del cáncer de mama hereditario</b> Dra. Rosa María Álvarez Gómez Instituto Nacional de Cancerología
7:30-8:00	<b>Actualizaciones en el manejo y seguimiento del cáncer colorrectal hereditario</b> Dra. Silvia Vidal Millán Instituto Nacional de Cancerología
8:00-8:30	<b>Otros síndromes con predisposición a cáncer y el valor del seguimiento</b> Dra. Coral Leyva Hernández Centro Médico La Raza, IMSS
8:30-8:50	<b>Cuando asesorar sobre cirugías reductoras de riesgo.</b> Dra. Paulina Nuñez Martínez Instituto Nacional de Cancerología

**TALLER DESAYUNO**



**CITOGENÉTICA, UNA HERRAMIENTA ACTUAL EN LA PRÁCTICA CLÍNICA**

30 de noviembre y 1 de diciembre

**Salón UXMAL 6**

**Coordina: M. en C. Bertha Molina Álvarez**

Instituto Nacional de Pediatría

**Jueves 30 de noviembre**

<b>Horario</b>	<b>Tema/Ponente</b>
6:50-7:00	Registro
7:00-7:20	<b>Estructura y función del cromosoma</b> M. en C. Bertha Molina Álvarez Instituto Nacional de Pediatría
7:20-8:00	<b>Alteraciones cromosómicas constitucionales numéricas y mosaicismo: a) Etiología, mecanismo de formación y nomenclatura b) Diagnóstico citogenético en metafase e interfase (FISH multicolor)</b> M. en C. Silvia Sánchez Sandoval Instituto Nacional de Pediatría
8:00-8:50	<b>Alteraciones cromosómicas constitucionales estructurales: a) Etiología, mecanismo de formación y nomenclatura b) Diagnóstico citogenético en metafase e interfase (FISH multicolor)</b> M. en C. Sandra Ramos Ángeles Instituto Nacional de Pediatría

**Viernes 1 de diciembre**

7:00-7:30	<b>Síndromes de Inestabilidad Cromosómica</b> M. en C. Bertha Molina Alvarez Instituto Nacional de Pediatría
7:30-8:00	<b>Nuevas metodologías citogenómicas</b> M. en C. Bertha Molina Álvarez Instituto Nacional de Pediatría
8:00-8:50	<b>Aplicación de la citogenética y citogenómica en la práctica clínica</b> Dra. Victoria del Castillo Ruiz Instituto Nacional de Pediatría

**TALLER DESAYUNO**



**TECNOLOGÍAS GENÓMICAS**

30 de noviembre y 1 de diciembre

**Salón UXMAL 7**

**Coordina: Dr. Alfredo Hidalgo Miranda**

Instituto Nacional de Medicina Genómica

**Jueves 30 de noviembre**

<b>Horario</b>	<b>Tema/Ponente</b>
6:50-7:00	Registro
7:00-7:45	<b>Tecnologías de análisis genómico:</b> Secuenciación masiva en paralelo de DNA, Genoma completo, exoma, paneles, ventajas, desventajas y retos en su análisis e interpretación. Dr. Alfredo Hidalgo Miranda Instituto Nacional de Medicina Genómica. Laboratorio Genómica del Cáncer
7:45-8:50	<b>Proteómica:</b> Separaciones electroforéticas y cromatográficas. Espectrometría de masas. Validación de biomarcadores. Diseño de fármacos. Dr. Juan Pablo Reyes Grajeda Instituto Nacional de Medicina Genómica. Laboratorio Bioquímica de Enfermedades Crónicas
<b>Viernes 1 de diciembre</b>	
7:00-7:45	<b>Aplicaciones Genómicas en cáncer:</b> Detección de mutaciones somáticas para guiar el tratamiento. Perfiles de expresión como herramientas de riesgo personalizado. Dr. Alfredo Hidalgo Miranda Instituto Nacional de Medicina Genómica. Laboratorio Genómica del Cáncer
7:45-8:50	<b>Epigenética:</b> Epigenética y aplicaciones en salud. Técnicas para el estudio de la epigenética Dr. Mauricio Rodríguez Dorantes Instituto Nacional de Medicina Genómica. Consorcio Oncogenómica y Enfermedades Óseas





## **CONFERENCIAS MAGISTRALES**

Centro de Convenciones Yucatán, Siglo XXI  
Salón Uxmal 5 y 6

## CONFERENCIAS MAGISTRALES

**MIÉRCOLES 29**  
17:00 18:30 h



**“Abordaje clínico, genético y genómico de enfermedades poco frecuentes”**

**Dr. PABLO LAPUNZINA BADÍA**

Head of the Institute of Medical and Molecular Genetics (INGEMM) at the Hospital Universitario La Paz, in Madrid, Spain and Professor of Clinical Genetics at the University San Pablo CEU, Madrid, Spain

**JUEVES 30**  
12:40 – 13:40 h



**BIOMARIN**



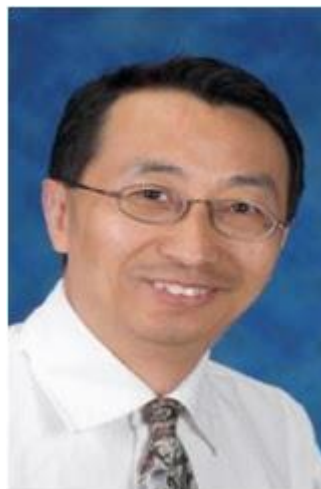
**“Síndrome de Morquio A – Experiencia a largo plazo con elosulfasa alfa”**

**Dr. ROBERTO GIUGLIANI**

Professor Department of Genetics, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS).

Chief of the Medical Genetics Service Clinic Hospital of Porto Alegre Rio Grande do Sul, Brazil

**VIERNES 1**  
12:40 – 13:40 h



**“Chromosomal coding and fuzzy inheritance: searching for the missing heritability”**

**Dr. HENRY (HONG-QIANG) HENG**

Associate Professor in the Center of Molecular Medicine and Genetics and Department of Pathology at the Wayne State University School of Medicine.

**VIERNES 1  
17:00 – 18:00 h**



**“Infección congénita por virus de  
ZIKA Espectro fenotípico y  
mecanismos patogénicos”**

**Dra. LAVINIA SCHULER-FACCINI**

Profesora de la Universidad  
Federal de Rio Grande do Sul.  
Coordinadora del Sistema Nacional  
de Información sobre Teratógenos  
con sede en Porto Alegre.

Presidente de la Red  
Latinoamericana de Genética  
Humana (RELAGH)

**SÁBADO 2  
10:00 – 11:00 h**



**“Nuevas estrategias para la  
búsqueda de genes para  
diabetes y obesidad: integrando  
el metabolismo postpandrial y  
multi-OMICS”**

**Dr. RAÚL BASTARRACHEA  
SOSA**

Investigador del Departamento de  
Genética del Texas Biomedical  
Research Institute, afiliado al  
consorcio con la University of  
Texas Health Sciences Center y  
San Antonio, USA.

Científico de Base del National  
Primate Research Center

---

**SABADO 2  
11:30 – 12:30**



**“Genética, epidemiología y  
medicina personalizada”**

**Dr. LUIS FIGUERA VILLANUEVA**

Investigador Titular del Centro de  
Investigación Biomédica de  
Occidente (CIBO-IMSS)  
Investigador Nacional Nivel III  
Ex-presidente de la AMGH.  
Líneas de Investigación:  
Dismorfología y Variación Genética  
de las Enfermedades



## SIMPOSIOS

FECHA	SALÓN	NOMBRE
Jueves 30 Noviembre 9:15 – 10:45	UXMAL 5	<b>1. Medicina de sistemas</b> Coordinadora: Dra. Rocío Ortiz López
	UXMAL 6	<b>2. Impacto del tamizaje neonatal en Salud Pública en México</b> Coordinadora: Dra. Juana Inés Navarrete Martínez
	UXMAL 7	<b>3. Alteraciones citogenéticas no constitucionales</b> Coordinadora: Dra. Sara Frías Vázquez
Viernes 1 Diciembre 9:15 – 10:45	UXMAL 5	<b>4. El impacto de la epigenética en la práctica clínica.</b> Coordinadora: Dra. Verónica F. Morán Barroso
	UXMAL 6	<b>5. Genómica de poblaciones y su impacto en la salud</b> Coordinadora: Dra. Lorena Orozco Orozco
	UXMAL 7	<b>6. Actualidades en el estudio de enfermedades genéticas desde la perspectiva de la salud pública: Avances y retos</b> Coordinadora: Dra. Jazmín Arteaga Vázquez

## **SIMPOSIO**



<b>MEDICINA DE SISTEMAS</b> Jueves 30 de noviembre, de 9:15 a 10:45 h <b>Salón UXMAL 5</b> <b>Coordina: Dra. Rocío Ortiz López</b> Instituto Tecnológico de Monterrey	
<b>Horario</b>	<b>Tema/Ponente</b>
09:15-09:35	<b>Introduccion a la Medicina de Sistemas</b> Dra. Rocío Ortiz López Instituto Tecnológico de Monterrey
09:35-10:00	<b>Enfermedades complejas</b> Dr. Augusto Rojas Martinez Instituto Tecnológico de Monterrey.
10:00-10:20	<b>Medicina de Sistemas y Enfermedad Cardiovascular</b> Dra. Dione Aguilar y Méndez Instituto Tecnológico de Monterrey.
10:20-10:40	<b>Modelamientos Matematicos de una enfermedad compleja</b> Dr. José Ulises Márquez Urbina Centro de Investigación en Matemáticas
10:40-10:45	<b>Preguntas y comentarios</b> TODOS LOS PONENTES



## SIMPOSIO



<b>IMPACTO DEL TAMIZAJE NEONATAL EN                      SALUD PUBLICA EN MÉXICO</b> Jueves 30 de noviembre, de 9:15 a 10:45 h Salón UXMAL 6 <b>Coordina: Dra. Juana Inés Navarrete Martínez</b> Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX	
Horario	Tema/Ponente
9.15 a 9.30	<b>Importancia del tamiz neonatal en la prevención de enfermedades metabólicas.</b> Dra. Juana Inés Navarrete Martínez Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX
9.30 a 9.45	<b>Incidencia de enfermedades metabólicas en el programa de Genomi-k México.</b> Dra. Consuelo Cantú Reyna Genomi-k México
9.45 a 10.00	<b>Tamiz neonatal ampliado en el Sistema de Salud de Petróleos Mexicanos</b> Dr. Armando Mejía Nava Gerencia de Servicios Médicos PEMEX
10.00 a 10.15	<b>Importancia del tamiz lisosomal en la prevención de enfermedades de depósito lisosomal.</b> Dra. Ana Elena Limón Rojas Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX
10.15 a 10.30	<b>Resultados de 5 años de tamiz lisosomal en los Sistemas de Salud de Petróleos Mexicanos.</b> Dr. David Eduardo Cervantes Barragán Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX
10.30-10.45	<b>Futuro en el tratamiento de enfermedades de depósito lisosomal.</b> Dra. Juana Inés Navarrete Martínez Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX

## SIMPOSIO



<b>ALTERACIONES CITOGENÉTICAS NO CONSTITUCIONALES</b>	
Jueves 30 de noviembre, de 9:15 a 10:45 h <b>Salón UXMAL 7</b> <b>Coordina: Dra. Sara Frías Vázquez</b> Instituto Nacional de Pediatría	
<b>Horario</b>	<b>Tema/Ponente</b>
9:15-9:40	<b>Alteraciones cromosómicas en células somáticas y germinales de sobrevivientes de cáncer</b> Dra. Sara Frías Vázquez Instituto Nacional de Pediatría.
9:40-10:05	<b>Variabilidad genética en células somáticas de pacientes con síndromes de inestabilidad cromosómica</b> Dra. Benilde García de Teresa Instituto Nacional de Pediatría
10:05-10:40	<b>Origen y consecuencias del Caos Genómico</b> Dr. Henry (Hong-Qiang) Heng Wayne State University School of Medicine
10:40-10:45	<b>Preguntas y comentarios</b> TODOS LOS PONENTES

## SIMPOSIO



<b>EL IMPACTO DE LA EPIGENÉTICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA</b>	
Viernes 1 de diciembre, de 9:15 a 10:45 h	
Salón UXMAL 5	
Coordina: <b>Dra. Verónica F. Morán Barroso</b> Hospital Infantil de México Federico Gómez	
Horario	Tema/Ponente
9:15 - 9:20	<b>La epigenética en la práctica clínica pediátrica: introducción</b> Dra. Verónica Morán Barroso Hospital Infantil de México Federico Gómez
9:20 - 9:40	<b>Regulación epigenética de receptores nucleares, implicaciones fisiológicas y patológicas</b> Dr. Marco Cerbón Cervantes Unidad de Investigación en Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología-Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.
9:40-10:00	<b>Regulación epigenética de receptores nucleares, implicaciones fisiológicas y patológicas</b> Dr. Edgar Ricardo Vázquez Martínez Unidad de Investigación en Reproducción Humana, Instituto Nacional de Perinatología-Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México.
10:00-10:35	<b>Integración de perfiles transcriptómicos y metilómicos en niños en riesgo de trastorno bipolar</b> Dra. Consuelo Wals Bass University of Texas, Health Science Center at Houston, McGovern Medical School.
10:35-10:45	<b>Preguntas y comentarios</b> TODOS LOS PONENTES

## SIMPOSIO



<b>GENÓMICA DE POBLACIONES Y SU IMPACTO EN LA SALUD</b>	
Viernes 1 de diciembre, de 9:15 a 10:45 h	
Salón UXMAL 6	
<b>Coordina: Dra. Lorena Orozco Orozco</b>	
Directora de Investigación del Instituto Nacional de Medicina Genómica	
<b>Horario</b>	<b>Tema/Ponente</b>
9:15-9:35	<b>Diversidad genómica de la población mexicana</b> Dr. Humberto García Ortiz Instituto Nacional de Medicina Genómica
9:35-9:55	<b>Estructura y diversidad genética de poblaciones latinoamericanas: Impacto en la adaptación y la salud</b> Dr. Samuel Canizales Quinteros Unidad de Genómica de Poblaciones Aplicada a la Salud Universidad Nacional Autónoma de México/ Instituto Nacional de Medicina Genómica
9:55-10:15	<b>Variantes genéticas que contribuyen al desarrollo de las enfermedades metabólicas en población mexicana.</b> Dra. Lorena Orozco Orozco Directora de Investigación del Instituto Nacional de Medicina Genómica
10:15-10:40	<b>Using archaeological remains to help modern medicine: Some examples</b> Dr. Steven LeBlanc Emeritus director of collections at the Peabody Museum of Archaeology and Ethnology Peabody Museum, Harvard University's Peabody Museum
10:40-10:45	<b>Preguntas y comentarios</b> TODOS LOS PONENTES

## SIMPOSIO



### **ACTUALIDADES EN EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES GENÉTICAS DESDE LA PERSPECTIVA DE LA SALUD**

#### **PÚBLICA:**

#### **AVANCES Y RETOS**

Viernes 1 de diciembre, de 9:15 a 10:45 h

**Salón UXMAL 7**

**Coordina: Dra. Jazmín Arteaga Vázquez**

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

<b>Horario</b>	<b>Tema/Ponente</b>
9:15-9:20	<b>Introducción.</b> Dra. Jazmín Arteaga Vázquez Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Genética.
9:20-9:45	<b>Panorama actual del cáncer de mama hereditario en México.</b> Dra. Yanin Chávarri-Guerra Departamento de Hematología y Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
9:45-10:10	<b>Impacto de las estrategias de diagnóstico prenatal en salud pública</b> Dr. Alejandro Martínez Juárez Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes, Departamento de Genética.
10:10-10:35	<b>El impacto de las malformaciones congénitas dentro del marco de la                      transición epidemiológica en salud pública.</b> Dr. Juan José Morales Suárez Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Genética
10:35-10:45	<b>Preguntas y comentarios</b> TODOS LOS PONENTES

## TRABAJOS LIBRES



## PRESENTACIONES ORALES

Fecha	Salón	Área y coordinadores de los trabajos que se presentan
<b>Jueves 30 de noviembre</b> 10:50 – 12:05	<b>Uxmal 5</b>	<b>BM y GM</b> Coordinadores: <b>Dra. María Guadalupe López Cardona</b> <b>Dra. Ekaterina Kasakova</b>
	<b>Uxmal 6</b>	<b>BM, GM y GP</b> Coordinadores: <b>Dra. Haydeé Rosas Vargas</b> <b>Dra. Blanca Rebeca Ibarra Ibarra</b>
	<b>Uxmal 7</b>	<b>GR, BM, CG y EG</b> Coordinadores: <b>Dr. Alan Cárdenas Conejo</b> <b>Dra. Mayra Celina Gallegos Rivas</b>
<b>Viernes 1 de diciembre</b> 10:50 – 12:05	<b>Uxmal 5</b>	<b>BM</b> Coordinadores: <b>Dr. Luis Daniel Campos Acevedo</b> <b>Dra. Lisette Arnaud López</b>
	<b>Uxmal 6</b>	<b>EA Y EG</b> Coordinadores: <b>Dra. María Teresa Villarreal Molina</b> <b>Dra. Astrid Rassmussen</b>
	<b>Uxmal 7</b>	<b>FT y EM</b> Coordinadores: <b>Dra. Marisol López López</b> <b>Dra. Alma Faviola Favela-Mendoza</b>
<b>Sábado 2 de diciembre</b> 8:00 a 9:30	<b>Uxmal 5</b>	<b>BM</b> Coordinadores: <b>Dra. Luz Berenice López Hernández</b> <b>Dr. Ángel Lugo Trampe</b>
	<b>Uxmal 6</b>	<b>CC, CG y GC</b> Coordinadores: <b>Dr. Augusto Rojas Martínez</b> <b>Dra. María Teresa de J. Cervantes Díaz</b>
	<b>Uxmal 7</b>	<b>GP, BM y EG</b> Coordinadores: <b>Dra. Bertha Ibarra Cortés</b> <b>Dr. José Antonio Velázquez Aragón</b>



**SALÓN UXMAL 5**

**Jueves 30 de noviembre, de 10:50 a 12:05 h**

**Coordinadores: Dra. María Guadalupe López Cardona y Dra. Ekaterina Kasakova**

**Áreas: BM y GM**

Clave	Horario	Trabajo, ponente, e Institución.
<b>BM 1</b>	10:50 a 11:04	ALTO ESPECTRO DE MUTACIONES EN EL GEN <i>CFTR</i> EN PACIENTES MEXICANOS CON FIBROSIS QUISTICA. <b>Angélica Martínez-Hernández</b> , Julieta Larrosa, Humberto García, Francisco Barajas, José Luis Lezana, Vicente Baca, Alejandra Hernández, Alberto Santiago, Elvia Mendoza-Caamal, Adriana Resendiz, Lorena Orozco. <b>Instituto Nacional de Medicina Genómica</b> , Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, A.C.; Centro Médico Nacional Siglo XXI
<b>BM 2</b>	11:05 a 11:19	IDENTIFICACIÓN DEL GENOTIPO RESPONSABLE EN EL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA POR MEDIO DE AMPLIFICACIÓN DE SONDAS MÚLTIPLES POR LIGACIÓN (MLPA) Y SECUENCIACIÓN MASIVA (SM) <b>Miriam E. Reyna-Fabián</b> , Nancy L. Hernández-Martínez, Miguel A. Alcántara-Ortigoza, Jorge T. Ayala-Sumuano, Alfredo Varela-Echavarría, Ariadna González- del Ángel. <b>Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría</b> , Universidad Politécnica de Huatusco, Instituto de Neurobiología, UNAM.
<b>BM-3</b>	11:20 a 11:34	ASOCIACIÓN PREFERENCIAL DE MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE HISTONAS RELACIONADAS CON LA REPARACIÓN POR UNIÓN DE EXTREMOS NO HOMÓLOGOS EN CÉLULAS DE ANEMIA DE FANCONI. <b>García-de Teresa Benilde</b> , Ayala-Zambrano Cecilia, Torres Leda, Rodríguez Alfredo, Soto-Reyes Ernesto, Frías Sara. <b>Laboratorio de citogenética, Instituto Nacional de Pediatría</b> , Laboratorio de virus y cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.
<b>BM-4</b>	11:35 a 11:49	MUTACIONES EN EL GEN <i>SLC26A4</i> ASOCIADAS A MALFORMACIÓN DE MONDINI CLÁSICO EN SIETE FAMILIAS MEXICANAS. PRIMER REPORTE EN MÉXICO. <b>Fabiola Huesca-Hernández</b> , Juan E. Domínguez-Aburto, Edgar Hernández-Zamora, María de la Luz Arenas-Sordo, Garly González-Rosado, Laura Alonso-Lujan, Alejandra Aguilera-Tello, Ileana Gutiérrez Farfán, Guney Bademci, Ibis Menéndez-Alejo, Mustafa Tekin <b>Servicio de Neurobiología, Dirección de Investigación, Instituto Nacional de Rehabilitación (INR)</b> , Servicio de Genética y Genómica, Dirección de Investigación, INR. Servicio de Tomografía Computada y Ultrasonido, INR; Servicio de Audiología, INR; John P. Hussman Institute for Human Genomics, University of Miami Miller School of Medicine, Service de ORL, Miami, FL, USA.
<b>GM-1</b>	11:50 a 12:05	OSTEOPETROSIS INFANTIL MALIGNA EN MÉXICO <b>Tadeo Cerón</b> , Silvina Noemí Contreras Capetillo, Alejandro Gaviño Vergara, Eduardo Chávez, Cristina Sobacchi <b>IMSS CMN 14, UADY-CIR Hideyo Noguchi, CRIT Quintana Roo, Instituto Clínico Humánitas.</b>

## ALTO ESPECTRO DE MUTACIONES EN EL GEN *CFTR* EN PACIENTES MEXICANOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

Angélica Martínez-Hernández<sup>1</sup>, Julieta Larrosa<sup>1</sup>, Humberto García<sup>1</sup>, Francisco Barajas<sup>1</sup>, José Luis Lezana<sup>2</sup>, Vicente Baca<sup>3</sup>, Alejandra Hernández<sup>1</sup>, Alberto Santiago<sup>1</sup>, Elvia Mendoza-Caamal<sup>1</sup>, Adriana Resendiz<sup>1</sup>, Lorena Orozco<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica; <sup>2</sup>Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, A.C.;

<sup>3</sup>Centro Médico Nacional Siglo XXI. [amartinez@inmegen.gob.mx](mailto:amartinez@inmegen.gob.mx)

*Palabras clave: gen CFTR, mutaciones, secuenciación.*

**Introducción.** La fibrosis quística (FQ) es el padecimiento autosómico recesivo más frecuente en la población caucásica, con una incidencia de 1 en cada 3000 recién nacidos vivos (NV). En México se estima a que la incidencia es de  $\approx 1$  en 8,500 NV. En los países desarrollados, la esperanza de vida para los pacientes es de  $\approx 50$  años, sin embargo en México, el rezago que existe en el diagnóstico de estos pacientes, hace que la esperanza de vida alcance los 18 años. La pérdida de la función del gen responsable de la FQ (*CFTR*; OMIM #602421, del inglés cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), se traduce principalmente en elevación de los cloruros en sudor, enfermedad pulmonar crónica e insuficiencia pancreática. En países con una gran heterogeneidad alélica, como el nuestro, la combinación de 5 metodologías costosas ha logrado caracterizar 46 mutaciones diferentes que en conjunto tienen una tasa de detección del 74% de los alelos para FQ. Sin embargo, aún existe un porcentaje de alelos sin identificar, por lo que la secuenciación de segunda generación (NGS) es una excelente herramienta para identificar todas las mutaciones en el gen *CFTR* y de esta manera, contribuir el diagnóstico temprano y oportuno de la enfermedad y lograr una mejor esperanza de vida. Por lo que el objetivo de este trabajo es: Identificar el espectro total de las mutaciones en el gen *CFTR* en pacientes mexicanos con diagnóstico clínico de fibrosis quística.

**Material y métodos.** Se incluyeron 200 pacientes con FQ y sus familiares en primer grado. En un primer escrutinio, se realizó el análisis molecular dirigido para identificar las 5 mutaciones más frecuentes en la población mexicana. La NGS se realizó en 92 de estos pacientes con uno o ambos alelos sin identificar en el primer análisis. Se analizaron completamente 48 pacientes y 44 se encuentra en proceso. Las mutaciones identificadas por NGS fueron validadas en el paciente y sus padres por secuenciación Sanger. Con la finalidad de conocer si las mutaciones identificadas eran nuevas o previamente reportadas, se realizó una búsqueda en la base Cystic Fibrosis Mutation Database. Los análisis

se realizaron con los programas estadísticos GATK, IGV y Variant Effect Predictor.

**Resultados.** Las mutaciones que se encontraron con mayor frecuencia fueron: F508del, G542X, I507del, S549N, N1303K, R334W, R75X, W1204X. El resto de las mutaciones se presentaron con una frecuencia  $\leq 1\%$ . Interesantemente, además de la previamente reportadas (46), se identificaron 16 mutaciones: 10 previamente encontradas en otras poblaciones, pero nuevas para los mexicanos y 6 que no han sido reportadas en ninguna población. La predicción *in silico* del posible efecto funcional de estas mutaciones sugiere que pueden afectar el proceso de *splicing* o cambiar el marco de lectura

**Conclusión.** El tamizaje completo del gen *CFTR* en pacientes mexicanos con FQ logró la detección de 62 mutaciones diferentes, con un 100% de detección en 45 pacientes, colocando a la población mexicana como una de las de mayor espectro de mutaciones a nivel mundial. Además, 6 de estas mutaciones fueron encontradas por primera vez en el gen *CFTR*. Actualmente se está logrando la secuenciación del resto de los pacientes, con lo que será posible diseñar un panel de mutaciones propio de nuestra población, que nos permita disminuir los costos y el tiempo para un el diagnóstico oportuno.

### Bibliografía.

1. Yokoyama E, Lezana José Luis, Viguera-Villaseñor RM, Rojas-Castañeda J, Saldaña-Álvarez Y, Orozco I, et al. 2013. RIC. 65:491-499.
2. Chávez-Saldaña M, Yokoyama E, Lezana JL, Carnevale A, Macías M, Viguera RM, et al. 2010. RIC 62:546-552.
3. Soe K, Gregoire-Bottex M. 2017. Clinical Case Rep. 5:139-144.
4. Pepermans X, Mellado S, Chialina S, Wagener M, Gallardo L, Landen H, et al. 2016. Clin Biochem 49:154-160

## IDENTIFICACIÓN DEL GENOTIPO RESPONSABLE EN EL COMPLEJO DE ESCLEROSIS TUBEROSA POR MEDIO DE AMPLIFICACIÓN DE SONDAS MÚLTIPLES POR LIGACIÓN (MLPA) Y SECUENCIACIÓN MASIVA (SM).

Miriam E. Reyna-Fabián<sup>1</sup>, Nancy L. Hernández-Martínez<sup>1</sup>, Miguel A. Alcántara-Ortigoza<sup>1</sup>, Jorge T. Ayala-Summano<sup>2</sup>, Alfredo Varela-Echavarría<sup>3</sup>, Ariadna González- del Ángel<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Molecular Instituto Nacional de Pediatría, <sup>2</sup>Universidad Politécnica de Huatusco,

<sup>3</sup>Instituto de Neurobiología, UNAM. [erandif@yahoo.com](mailto:erandif@yahoo.com)

*Palabras Clave:* Complejo de Esclerosis Tuberosa, MLPA, SNG.

**Introducción:** El complejo de esclerosis tuberosa (CET) es causado por variantes patogénicas (VP) en los genes supresores de tumor *TSC1* y *TSC2*. El estudio mediante técnicas moleculares como PCR seguido de secuenciación Sanger (PCR+SS) han ayudado a identificar VP de nucleótido sencillo (VNS) y micro-indels en ~75% de los casos definitivos (Df) de acuerdo a los criterios diagnósticos<sup>(1)</sup>. A la fecha, las técnicas de MLPA y secuenciación masiva (SM) permiten evaluar rearrreglos grandes y VP en regiones codificantes y no-codificantes, además de variantes en mosaico<sup>(2)</sup>.

**Material y Métodos.** Se incluyeron 23 pacientes (11 masculinos y 12 femeninos) con CET Df, 18 de ellos atendidos en nuestro instituto y 5 extra-INP. Ninguno contaba con un genotipo caracterizado por medio de PCR+SS o estudios de tamizaje. A todos se les realizó MLPA para ambos genes (Kits P124; *TSC1* y P337; *TSC2*, MRC-Holland). Además, en 7 casos con MLPA normal se realizó SM con la plataforma Illumina de las regiones codificantes y no codificantes de *TSC1* y *TSC2*. Las VP caracterizadas por SM se corroboraron por SS. Todas las VP se estudiaron en los familiares de primer grado disponibles para diferenciar casos únicos (CU) vs familiares (CF).

**Resultados.** De acuerdo a la exploración física y estudios de imagen en los familiares de primer grado, 3 fueron CF, 18 CU y de 2 se carece de información familiar. El estudio molecular por MLPA permitió identificar el genotipo responsable (deleciones grandes) en 6 casos; 1 en *TSC1* y 5 en *TSC2* (Tabla 1); en 3 de estos últimos, la deleción involucra al gen adyacente *PKDI*. De los 7 casos con MLPA normal, la SM para ambos genes caracterizó VP sin sentido en 3 casos; 2 en el gen *TSC1* y 1 en *TSC2* (Tabla 1). Dos de estas VP (ET107 y ET190) ya se encuentran previamente reportadas como responsables del CET. El estudio dirigido en los familiares de primer grado disponibles de los 9 casos con VP caracterizada por MLPA o SM corroboró los hallazgos clínicos: dos CF y siete CU.

**Discusión.** El porcentaje de identificación del genotipo responsable de CET por la técnica de MLPA (26%) es muy similar a la cifra reportada en la literatura (24%)<sup>(3)</sup>, así como la proporción de rearrreglos grandes, más frecuentes en *TSC2* que en *TSC1*<sup>(4)</sup>. Ninguna de las 6 deleciones identificadas por MLPA han sido previamente reportadas. Las deleciones que involucran a *TSC2* y *PKDI* se conocen como síndrome de genes

contiguos *TSC2/PKDI* (SGC), reportado en 2-5% de los casos con CET<sup>(5)</sup> y cuyo fenotipo se caracteriza por la presencia de múltiples quistes renales a temprana edad (<20 años). Es de gran importancia distinguir a estos pacientes ya que presentan un mayor riesgo para desarrollar falla renal temprana, quistes hepáticos y aneurismas intracraneales<sup>(5)</sup>. Todavía queda pendiente el análisis de los datos de SM para descartar posibles casos de mosaicismo somático, condición descrita hasta en un ~6% de los pacientes con CET<sup>(6)</sup>.

**Tabla 1. VP identificadas por MLPA\* y SM♦.**

Caso	Variante Patogénica	
	<i>TSC1</i>	<i>TSC2</i>
*ET90 (CF)	-	Del Ex 17-36
*ET104 (CU)	-	Del Ex 1-15
*ET178 (CU)	-	Del <i>TSC2</i> (completo)+ <i>PKDI</i> (Ex46-40)
*ET183 (CU)	-	Del <i>TSC2</i> (Ex 31-42)+ <i>PKDI</i> (Ex46-40)
*ET254 (CU)	Del Ex15-23	
*TSC1 (CU)	-	Del <i>TSC2</i> (Ex 31-42)+ <i>PKDI</i> (Ex46-40)
♦ET107 (CU)	p.(Gln701*)	-
♦ET122 (CU)	-	p.(Asp817*) ( <i>novel</i> )
♦ET190 (CF)	p.(Gln743*)	-

**Conclusiones.** La implementación de técnicas moleculares como MLPA y SM en pacientes sin genotipo caracterizado por PCR+SS nos permitió identificar VP en 9 casos (39%) de los 23 incluidos. Con la SM pudimos identificar VP que no se observaron en los estudios previos de tamizaje o PCR+SS posiblemente debido a las limitantes de dichas técnicas y/o al factor humano. Más adelante, con la adecuación de los algoritmos de análisis bioinformático, la SM podría también identificar deleciones/duplicaciones en estado heterocigoto, por lo cual podría ser un estudio de segunda línea o corroborar los hallazgos por MLPA. Los genotipos caracterizados permiten brindar un asesoramiento genético preciso y oportuno, ofrecer diagnóstico prenatal y brindar el estudio a los familiares para descartar expresividad mínima.

**Agradecimientos.** Proyecto financiado por FOSISS, Conacyt (Proyecto #261404), Programa E022, INP (Proyecto 060/2014).

**Bibliografía.** 1. Au KS, et al. 2007. *Genet Med* 9(2):88-100. 2. Tyburczy ME, et al. 2015. *PLoS Genetics* 11(11):1-17. 3. Kozłowski P, et al. 2007. *Hum Genet* 121(3-4):389-400. 4. Kwiatkowski DJ. 2010. Part II. Genetics of Tuberous Sclerosis Complex. 5. Martignoni G, et al. 2002. *Am J Surg Pathol* 26(2):198-205. 6. Qin W, et al. 2010. *Hum Genet* 127(5):573-582.

## ASOCIACIÓN PREFERENCIAL DE MODIFICACIONES POSTRADUCCIONALES DE HISTONAS RELACIONADAS CON LA REPARACIÓN POR UNIÓN DE EXTREMOS NO HOMÓLOGOS EN CÉLULAS DE ANEMIA DE FANCONI.

García-de Teresa Benilde<sup>1</sup>, Ayala-Zambrano Cecilia<sup>1</sup>, Torres Leda<sup>1</sup>, Rodríguez Alfredo<sup>1</sup>, Soto-Reyes Ernesto<sup>2</sup>, Frías Sara<sup>1,3</sup>.

1- Laboratorio de citogenética, Instituto Nacional de Pediatría, 2-Laboratorio de virus y cáncer, Instituto Nacional de Cancerología, 3- Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

[benildirin@yahoo.com.mx](mailto:benildirin@yahoo.com.mx), [sarafrias@biomedicas.unam.mx](mailto:sarafrias@biomedicas.unam.mx)

*Palabras clave: reparación, vía FA/BRCA, modificaciones postraduccionales de histonas*

**Introducción.** Los enlaces covalentes cruzados (ICL) son lesiones muy nocivas para el DNA. La vía FA/BRCA repara los ICL por medio de su procesamiento a rupturas de doble hebra (DSB) para continuar la reparación de manera fidedigna a través de la vía de recombinación homóloga (HR). La inactivación germinal de algún componente de la vía FA/BRCA condiciona Anemia de Fanconi (FA), una enfermedad en la que la HR está comprometida. Las células FA compensan la deficiencia de la vía FA/BRCA activando vías alternas de reparación proclives a error como la unión de extremos no homólogos (NHEJ). El “paisaje” epigenético en el sitio de la lesión parece tener una participación crítica en la regulación fina de los procesos de reparación, las modificaciones postraduccionales (PTM) de histonas participan en la coordinación de los diferentes procesos de reparación del DNA. Así, se ha visto que gH2AX y H3K9me3 son MPTs importantes para la señalización de los DSBs, mientras que otras influyen la decisión del tipo de reparación, entre HR (H4K16ac) o NHEJ (H4K20me2), que se llevará a cabo.

**Objetivo:** Identificar si las PTMs que están en el sitio de las lesiones son diferentes cuando la vía FA/BRCA es deficiente.

**Método.** Utilizando el sistema CRISPR/Cas se generaron células HEK293 deficientes en *FANCA* y se expusieron a trimetilpsoraleno (TMP) fotoactivado por UVA (3.6kJm<sup>-2</sup>). Por citometría de flujo, se cuantificó la cantidad de gH2AX para ubicar el momento del procesamiento del ICL a DSB, posteriormente se realizaron inmunofluorescencias detectando simultáneamente cuatro MPTs relevantes: gH2AX, H3K9me3, H4K16ac y H4K20me2. Se evaluó la colocalización de estas 4 marcas. Se identificaron las diferencias entre los tipos celulares y el efecto del tratamiento.

**Resultados.** Se observó un incremento en la cantidad de células positivas a gH2AX 15 minutos postratamiento, indicación de que ya se procesó el ICL a DSB. En células tratadas con TMP se observó que las MPTs asociadas a la señalización del DSB (gH2AX y H3K9me3) fueron similares en células silvestres y *FANCA*<sup>-/-</sup>, lo que sugiere que FA/BRCA no es necesaria para el procesamiento inicial del ICL. Se evidenció que en células *FANCA*<sup>-/-</sup> hay una preferencia de la colocalización de la gH2AX con H4K20me (NHEJ), mientras que en células silvestres ocurre lo contrario y se evidencia un enriquecimiento de la colocalización de gH2AX y H4K16ac (HR).

**Conclusiones.** La señalización de los DSB a nivel de PTM de histonas no parece estar afectada en células FA, sin embargo, en estas células se evidencia que la vía proclive a error NHEJ se favorece para llevar a cabo la reparación.

### Agradecimientos.

CONACYT-SEP 243102, PAPIIT IA202615 y Recursos Fiscales Modalidad A/INP

### Bibliografía.

- 1- Sun Y, Jiang X, Price BD. Tip60: Connecting chromosome to DNA damage signaling. *Cell Cycle* 2010; 9(5):930-936
- 2- Renaud A, Barascu A, Rosselli F. Impaired TIP60-mediated H4K16 acetylation accounts for the aberrant chromatin accumulation of 53BP1 and RAP80 in Fanconi anemia pathway-deficient cells. *Nucleic Acids Research* 2016;4(2):648-656
- 3- Jacquet K, Fradet-Tucotte A, Avvakumov N, et al. The TIP60 complex regulates bivalent chromatin recognition by 53BP1 through direct H4K20me binding and H2AK15 acetylation. *Molecular Cell* 2016;62:409-421

## MUTACIONES EN EL GEN *SLC26A4* ASOCIADAS A MALFORMACIÓN DE MONDINI CLÁSICO EN SIETE FAMILIAS MEXICANAS. PRIMER REPORTE EN MÉXICO.

Fabiola Huesca-Hernández<sup>1</sup>, Juan E. Domínguez-Aburto<sup>1</sup>, Edgar Hernández-Zamora<sup>2</sup>, María de la Luz Arenas-Sordo<sup>2</sup>, Garly González-Rosado<sup>3</sup>, Laura Alonso-Lujan<sup>4</sup>, Alejandra Aguilera-Tello<sup>4</sup>, Ileana Gutiérrez Farfán<sup>4</sup>, Guney Bademci<sup>5</sup>, Ibis Menéndez-Alejo<sup>5</sup>, Mustafa Tekin<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de Neurobiología, Dirección de Investigación, INR, <sup>2</sup> Servicio de Genética y Genómica, Dirección de Investigación, INR. <sup>3</sup> Servicio de Tomografía Computada y Ultrasonido, INR; <sup>4</sup> Servicio de Audiología, INR; <sup>5</sup> John P. Hussman Institute for Human Genomics, University of Miami Miller School of Medicine, Service de ORL, Miami, FL, USA. huescahf@hotmail.com

Palabras clave: Sordera, Malformación Mondini Clásico, *SLC26A4*

**Introducción.** La Sordera neurosensorial (SNS) hereditaria se caracteriza por un alto grado de heterogeneidad. Las Malformaciones del Oído Interno (MOI), representan del 20% al 30% de casos con SNS congénita, sindrómica o aislada. El 19% de estas corresponden a: Partición coclear incompleta Tipo II (PI-II) Mondini Clásico; que incluye la triada: apex coclear quístico, vestíbulo levemente dilatado y Acueducto Vestibular Alargado (EVA).

El gen *SLC26A4*, es uno de los diez más frecuentes asociados a SNS no sindrómica, algunos autores lo reportan como la segunda causa. Este trabajo es el primer reporte molecular en México, presenta la secuenciación del exoma (WES) en los casos índices de siete familias mexicanas, 4 casos familiares y 3 casos aislados con diagnóstico de PI-II Mondini Clásico Bilateral, sordera no sindrómica, HAR.

**Material y Método.** A muestras de DNA en 13 individuos con SNS y MOI, sin datos de síndrome de Pendred y su familia, se realizó la secuenciación completa del exoma y/o la secuenciación Sanger de gen *SLC26A4*

**Resultados.** Hemos identificado diez mutaciones en *SLC26A4* en trece individuos de siete familias, sin consanguinidad, seis de sexo femenino y siete de masculino. 3 en estado de Homocigosis (Homo en tabla), 4 en Heterocigosis (Hete en la tabla). De estas mutaciones tres no han sido reportadas en la literatura internacional.

**Conclusión.** Este estudio muestra la asociación de mutaciones, nuevas y poco frecuentes, en el gen *SLC26A4* con MOI Tipo Mondini Clásico diferente a lo reportado, siendo la pauta hacia la epidemiología molecular de las MOI en México. Sería conveniente realizar estudios de *SLC26A4* a la par de los de *GJB2* a los pacientes con SNS.

### Bibliografía.

[1] Filiz Basak Cengiz, Rasim Yilmazer, Fabiola Huesca-Hernandez, Juan Domínguez-Aburto, Garly González-Rosado, Edgar Hernández-Zamora, et al., Mustafa Tekin. Novel pathogenic variants underlie *SLC26A4*-related hearing loss in a multiethnic cohort. Int J Ped ORL. 101 (Oct 2017): 167-171

**Tabla 1.** Mutaciones en el Gene *SLC26A4* asociadas a Mondini Clásico identificadas en nuestra muestra.

Fam	Genotipo	cDNA	Referencia	Método
1	Homo	c.1673A>G	[1] Cengiz ( 2017)	WES
2	Hete	c.1673A>G	[1] Cengiz ( 2017)	Sanger
		c.918+2T>C	Rendtorff 2013 [2]	
3	Hete	c.170C>G	Park (2003) [3]	WES
		c.1708-1G>A	[1] Cengiz ( 2017)	
4	Hete	c.165-1G>A	Gonzalez (2001) [4]	WES
		c.626G>T	van Hauwe (1998) [5]	
5	Hete	c.1489G>A	Li (1998) [6]	WES
		c.2090-1G>A	[1] Cengiz ( 2017)	
6	Homo	c.1149+3A>G	Park (2005) [7]	Sanger
7	Homo	c.2162C>T	Usami (1999) [8]	WES

[2] Rendtorff ND, Schrijver I, Lodahl M, Rodriguez-Paris J, Johnsen T, Hansen EC, et al. *SLC26A4* mutation frequency and spectrum in 109 Danish Pendred syndrome/DFNB4 probands and a report of nine novel mutations. Clin Genet. 84 (2013) 388-391.

[3] Park HJ, Shaukat S, Liu XZ, Hahn SH, Naz S, Ghosh M, et al. Origins and frequencies of *SLC26A4* (PDS) mutations in east and south Asians: global implications for the epidemiology of deafness. J Med Genet. 40 (2003) 242-248.

[4] Gonzalez Trevino O, Karamanoglu Arseven O, Ceballos CJ, Vives VI, Ramirez RC, Gomez VV, et al. Clinical and molecular analysis of three Mexican families with Pendred's syndrome. Eur J Endocrinol. 144 (2001) 585-593.

[5] Van Hauwe P, Everett LA, Coucke P, Scott DA, Kraft ML, Ris-Stalpers C, et al. Two frequent missense mutations in Pendred syndrome. Hum Mol Genet. 7 (1998) 1099-1104.

[6] Li XC, Everett LA, Lalwani AK, Desmukh D, Friedman TB, Green ED, et al. A mutation in PDS causes non-syndromic recessive deafness. Nat Genet. 18 (1998) 215-217.

[7] Park HJ, Lee SJ, Jin HS, Lee JO, Go SH, Jang HS, et al. Genetic basis of hearing loss associated with enlarged vestibular aqueducts in Koreans. Clin Genet. 67 (2005) 160-165.

[8] Usami S, Abe S, Weston MD, Shinkawa H, Van Camp G, Kimberling WJ. Non-syndromic hearing loss associated with enlarged vestibular aqueduct is caused by PDS mutations. Hum Genet. 104 (1999) 188-192.



## OSTEOPETROSIS INFANTIL MALIGNA EN MÉXICO

Tadeo Cerón<sup>1</sup>, Silvina Noemí Contreras Capetillo<sup>2</sup>, Alejandro Gaviño Vergara<sup>3</sup>, Eduardo Chávez<sup>1</sup>,  
Cristina Sobacchi<sup>4</sup>. <sup>1</sup>IMSS CMN 14, <sup>2</sup>UADY-CIR Dr. Hideyo Noguchi, <sup>3</sup>CRIT Quintana Roo

<sup>4</sup>Istituto Clinico Humanitas [ramtac@hotmail.com](mailto:ramtac@hotmail.com)

*Palabras claves:* Osteopetrosis infantil, hepatoesplenomegalia

**Introducción.** La Osteopetrosis ocurre por falla de los osteoclastos que ocasiona deficiencia en la remodelación del hueso, esclerosis ósea, alteraciones hematopoyéticas y fracturas. El espectro clínico es amplio y una clasificación se basa en el tipo de herencia (autosómica recesiva, dominante y ligada al X). La Osteopetrosis infantil maligna autosómica recesiva (OIMAR) es la forma más grave. Produce falla medular, hepato-esplenomegalia y muerte temprana. El tratamiento es el trasplante de médula ósea, aunque con alta mortalidad. El objetivo de este trabajo es reportar la historia natural de la OIMAR de 5 pacientes detectados en México.

**Material y método:** Se realizó historia clínica genética en todos los pacientes y se secuenciación de los genes *CLNC7* y *TCIRG1* en 4 de ellos.

**Resultados.** *Paciente 1:* masculino de 1 año de edad. El motivo de consulta fue retraso psicomotor. A la exploración física se detectó ausencia para fijar la mirada, plagiocefalia, con frente abombada y hepatoesplenomegalia. Se realizó BH que demostró pancitopenia y PTH elevado. Rx de huesos largos con aumento de esclerosis ósea (fig.1 A). El diagnóstico molecular demostró c.1809\_1818del/c.504-6C>A para el gen *TCIRG1*. *Paciente 2:* masculino de 1 mes de vida. Motivo de consulta: crisis convulsivas por hipocalcemia de difícil control. Se detecta anemia y aumento de la esclerosis de costillas en RX (fig.1 B). A los 7 meses se observa, retraso psicomotor, palidez de tegumentos, frente abombada y hepato-esplenomegalia. El reporte molecular indicó homocigosis para la transversión c.346C>T en *TCIRG1*. *Paciente 3:* Femenina que a los 4 meses de edad presenta pérdida de peso, aumento de volumen abdominal por hepato-esplenomegalia, aumento de esclerosis ósea en radiografías por lo que se diagnostica Osteopetrosis. Manejo crónico con prednisona. Se evalúa por genética a los 10 años. A la exploración física se observa palidez de tegumentos, frente amplia, proptosis ocular, tórax angosto, hepato-esplenomegalia y limitación a la extensión de los codos. Las radiografías demuestran esclerosis ósea generalizada (fig.1 C). La secuenciación de del gen *CLNC7* y *TCIRG1* sin encontrar mutación causal de la Osteopetrosis.

*Paciente 4:* Hermano de paciente 3. Masculino de 1 año. Diagnóstico neonatal de hidrocefalia. A la exploración física se observa retraso psicomotor, palidez de tegumentos, frente abombada, y hepato-esplenomegalia.

RX de huesos largos con aumento de la esclerosis ósea (fig.1 D). Laboratorios con anemia y trombocitopenia. Se realizó secuenciación de del gen *CLNC7* y *TCIRG1* sin encontrar mutación causal de la Osteopetrosis. *Paciente 5:* Masculino de 9 meses. Motivo de consulta: dismorfias faciales. A la exploración física se observa macrocefalia, estrabismo divergente, nistagmus y hepato-esplenomegalia. Los laboratorios muestran leucocitosis, anemia y trombocitopenia. Las radiografías muestran aumento de la esclerosis ósea (fig.1 E). El estudio molecular aún no está disponible.

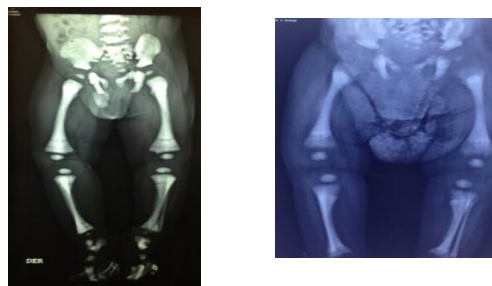


Fig.1. Se observa esclerosis ósea, “hueso dentro de hueso” y apariencia en matraz de Erlenmeyer.

**Conclusiones.** La Osteopetrosis infantil maligna se manifiesta con retraso psicomotor, anemia, trombocitopenia y hepato-esplenomegalia, aunque el aumento de esclerosis ósea documentada por RX es el dato pivote para la sospecha diagnóstica. Existen 6 genes asociados a la osteopetrosis que explican el 70% de los pacientes afectados. Para la osteopetrosis infantil maligna, mutaciones en *CLNC7* y *TCIRG1* se encuentran en 60% de los pacientes. El reporte de casos clínicos permite reconocer las manifestaciones tempranas para un diagnóstico oportuno.

**Bibliografía.** 1. Blank R, et al, emedicine medscape, dic 2014. En línea. 2. Yadav S, et al. 2016. BMC res notes, vol 9:55-58. 3. Wei-de L, et al. 2016. Pediatr Neonatol. Vol 57, pag 155-157. 4. Essabar L, et al. 2014. Pan Afr Med J. Vol17, pag 63-67. 5. Socacchi C, et al. 2013. Nat Rev Endocrinol. Vol 9, pag 522-536.

**SALÓN UXMAL 6**

**Jueves 30 de noviembre, de 10:50 a 12:05 h**

**Coordinadores: Dra. Haydeé Rosas Vargas y Dra. Blanca Rebeca Ibarra Ibarra**

**Áreas: BM, GM y GP**

Clave	Horario	Trabajo, ponente, e Institución.
<b>BM-5</b>	10:50 a 11:04	IDENTIFICACION DE 4 NUEVAS MUTACIONES CAUSANTES DE ENFERMEDADES GENÉTICAS MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DEL EXOMA. <b>Carla Santana</b> , Marco Torres, Juan Caballero, Rocío Gómez, Rebeca Montero, Gino Noris. <b>Laboratorio Biología Molecular Diagnóstica (BIMODI)</b> , Centro de Rehabilitación Integral Querétaro (CRIQ), KBioinformatics, Departamento de Toxicología, Cinvestav-IPN.
<b>BM-6</b>	11:05 a 11:19	BÚSQUEDA DE VARIANTES PATOGENICAS EN EL GEN <i>IRF6</i> EN PACIENTES CON LABIOPALADAR HENDIDO NO SINDROMÁTICO. <b>José A. Velázquez-Aragón</b> , Miguel A. Alcántara-Ortigoza, Bernardette Estandia-Ortega, Miriam Reyna-Fabian, Ariadna González- del Ángel. <b>Laboratorio de Biología Molecular, Instituto Nacional de Pediatría</b>
<b>GP-1</b>	11:20 a 11:34	PREVALENCIA DE HENDIDURAS OROFACIALES Y FACTORES DE RIESGO PARA LABIO Y/O PALADAR HENDIDO NO SINDRÓMICO EN EL HOSPITAL CIVIL DE GUADALAJARA “DR. JUAN I. MENCHACA”. <b>Jorge Román Corona-Rivera</b> , Lucina Bobadilla-Morales, Christian Peña-Padilla, Sandra Olvera-Molina, Miriam Alejandra Orozco-Martín, Alfredo Corona-Rivera, Izabel M. Ríos-Flores, J. Jesús Pérez Molina. <b>Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"</b> ; Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, Universidad de Guadalajara.
<b>GM-2</b>	11:35 a 11:49	MANIFESTACIONES CLÍNICAS PREDOMINANTES EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ANEMIA DE FANCONI. <b>Gilda Garza Mayén</b> , Benilde García de Teresa, Sara Frías Vázquez <b>Universidad Anáhuac México Norte</b> , Laboratorio de Citogenética Instituto Nacional de Pediatría.
<b>BM-7</b>	11:50 a 12:05	ANÁLISIS DEL GEN CANDIDATO <i>HOXA2</i> EN UNA MUESTRA DE PACIENTES MEXICANOS CON MICROTIA COMO EXPRESIÓN MÍNIMA DEL ESPECTRO FACIO-AURÍCULO-VERTEBRAL (EFAV): RESULTADOS PRELIMINARES. <b>Bernardette Estandía Ortega</b> , Ariadna González del Ángel, Liliana Fernández Hernández, Miriam Erandi Reyna Fabián, José Antonio Velázquez Aragón, Miguel Ángel Alcántara Ortigoza. <b>Laboratorio de Biología Molecular, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría (INP).</b>



## IDENTIFICACION DE 4 NUEVAS MUTACIONES CAUSANTES DE ENFERMEDADES GENÉTICAS MEDIANTE SECUENCIACIÓN MASIVA DEL EXOMA.

Carla Santana<sup>1</sup>, Marco Torres<sup>2</sup>, Juan Caballero<sup>3</sup>, Rocío Gómez<sup>4</sup>, Rebeca Montero<sup>1</sup>, Gino Noris<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Biología Molecular Diagnóstica (BIMODI), <sup>2</sup>Centro de Rehabilitación Integral Querétaro (CRIQ), <sup>3</sup>KBioinformatics, <sup>4</sup>Departamento de Toxicología, Cinvestav-IPN. bimodi@yahoo.com

Palabras Clave: *Exoma, NGS, Fenotipo-Genotipo*

**Introducción.** Existen fenotipos asociados a enfermedades genéticas que pueden ser causados por la alteración en varios distintos genes. Por lo tanto, la búsqueda de la alteración genética que explica el fenotipo implica analizar posibles mutaciones no solo en un gen sino en varios. El uso de la secuenciación masiva permite el análisis simultaneo de varios genes de manera eficiente y con menor costo que el análisis individual de cada uno de los posibles genes involucrados.

**Objetivo.** Usar la secuenciación del exoma para detectar la mutación causante de la enfermedad en un grupo de pacientes con manifestaciones clínicas de enfermedades genéticas, corroborando así el diagnóstico clínico.

**Material.** Las muestras fueron donadas por pacientes atendidos en el Centro de Rehabilitación Integral Querétaro. El ADN se purificó con el estuche QIAamp DNA mini kit (Qiagen). El exoma se secuenció con los reactivos SureSelect v4.0 (Illumina) y se analizaron en un secuenciador HiSeq 4000 (Illumina). Los resultados de la secuenciación masiva se analizaron bioinformáticamente con la plataforma desarrollada por BIMODI para la detección y priorización de variantes genéticas. Los softwares y bases de datos PolyPhen-2, MutationTester2 y mirDNMR se usaron para las predicciones de patogenicidad.

**Método.** Basándose en la descripción fenotípica y/o el diagnóstico realizado por el genetista clínico y utilizando la información de las bases de datos de OMIM y de HPO (Human Phenotype Ontology), se estableció, para cada paciente, un panel de genes a analizar. En las interfaces de la plataforma Bioinformática de BIMODI se realizaron búsquedas de variantes presentes en los genes del panel definido para cada paciente. Las variantes con alta probabilidad de producir un daño o ser patológicas fueron analizadas con programas informáticos para la predicción de su efecto. La presencia de las mutaciones elegidas como productoras de la patología fue corroborada mediante secuenciación Sanger.

**Resultados.** Se presentan 6 casos con diferentes patologías: osteogénesis imperfecta, artrogriposis múltiple congénita, síndrome de Pfeiffer, plagiocefalia, neurodegeneración por acumulación de hierro y neurofibromatosis. Los resultados obtenidos para las diferentes patologías fueron concluyentes pudiéndose encontrar una mutación en los genes previamente

asociados a dichas enfermedades genéticas: COL1A1, ECEL1, FGFR2, FGFR3, PANK2 y NF1, respectivamente. Cabe señalar que, de estas 6 mutaciones encontradas, 4 no han sido descritas previamente en la literatura. Sin embargo, el análisis *in silico* de dichas mutaciones indican que son patogénicas debido a que alteran la estructura de la proteína y además explican la patología descrita en el paciente ya que se encuentran en genes previamente asociados a la enfermedad.

**Conclusión.** Para el análisis de la secuencia del exoma es necesario definir un panel de genes asociados a la patología en cuestión. El análisis de paneles de genes basados en el fenotipo del paciente facilita la identificación de las mutaciones patogénicas causantes de la enfermedad, ya que permite acotar el número de variantes analizadas. Por lo tanto, es extremadamente necesario que exista una adecuada comunicación entre el genetista clínico y el laboratorio de genómica para usar toda la información posible en la priorización de las variantes, disminuyendo así la dificultad que implica el análisis de todas las variantes encontradas al realizar la secuenciación del exoma completo. Al mismo tiempo permite utilizar una sola técnica, la secuenciación del exoma, para poder realizar análisis a pacientes con distintas patologías.

**Agradecimientos.** Agradecemos al Fondo de Innovación Tecnológica de la SE y el CONACyT por el apoyo para el desarrollo del Proyecto 25954, a los colaboradores de BIMODI por su ayuda en la logística, al Centro de Rehabilitación Integral Querétaro y sus pacientes por la donación de muestras y a los estudiantes Karla Fuentes y Jorge Alberto Guerrero por su colaboración en el desarrollo de la plataforma bioinformática de BIMODI.

**Bibliografía.**

1. Köhler S, Doelken SC, Mungall CJ, Bauer S, Firth HV, et al. 2014 NAR Vol. 42, pp D966-D974
2. Robinson PN, Köhler S, Oellrich A, Sanger Mouse Genetics Project, Wang K, et al. 2014 Genome Res Vol. 24, pp340-348
3. Schwarz JM, Cooper DN, Schuelke & Seelow D. 2014 Nature Methods Vol. 11, pp 361-362
4. Adzhubei IA, JordanDM, Sunyaev S. 2013 Curr Prtoc Hum Genet, Chapter 7:Unit 7.20
5. Jiang Y, Li Z, Liu Z, Chen D, Wu W, et al. 2017 Nucleic acids research Vol. 45 pp D796-D803

## BÚSQUEDA DE VARIANTES PATOGENICAS EN EL GEN *IRF6* EN PACIENTES CON LABIOPALADAR HENDIDO NO SINDROMÁTICO.

José A. Velázquez-Aragón<sup>1</sup>, Miguel A. Alcántara-Ortigoza<sup>1</sup>, Bernardette Estandia-Ortega<sup>1</sup>, Miriam Reyna-Fabian<sup>1</sup>, Ariadna González- del Ángel<sup>1</sup>.<sup>1</sup> Laboratorio de Biología Molecular Instituto Nacional de Pediatría. [jovear2002@gmail.com](mailto:jovear2002@gmail.com)

*Palabras Clave: Labio Paladar Hendido, IRF6, Van Der Woude.*

**Introducción:** El síndrome de Van Der Woude (SVW, MIM#119300) es causado por variantes patogénicas (VP) en el gen *IRF6* en ~70% de los casos. La presentación clínica incluye labio paladar hendido y pits en el labio inferior, estos últimos pueden estar ausentes o tener una expresión mínima, lo que dificulta distinguirlo del labio paladar hendido no sindromático (LPHNS). El SVW se ha identificado en el 0.4-3.7% de pacientes con LPHNS de diferentes etnicidades<sup>(1, 2)</sup>. El diagnóstico erróneo del SVW tiene implicaciones para el asesoramiento genético en las familias afectadas o puede ser un factor que condicione sesgos en los estudios de asociación genética de LPHNS. En este estudio se buscaron VP en *IRF6* en pacientes mestizos Mexicanos clínicamente diagnosticados con LPHNS captados para estudios de asociación genética<sup>(3)</sup>.

**Material y Métodos.** El DNA genómico de un total de 172 pacientes no relacionados y diagnosticados como LPHNS a través de un genetista para excluir la presencia de datos clínicos sugestivos de una forma sindrómica, se sometieron a PCR para amplificar los nueve exones y los bordes intrónicos del gen *IRF6* (RefSeq NG\_007081.2) y posteriormente secuenciados por el método Sanger. Las variantes identificadas se buscaron en bases de datos públicas como el proyecto de 1000 genomas, ExAC y ClinVar para conocer sus frecuencias alélicas (FA).

**Resultados.** Al momento se ha completado el 93.2% del total de secuencias exónicas en los pacientes, el 6.8% faltante corresponde principalmente al exón 1 de 76 pacientes. No se han identificado VP pero se han observado 11 variantes no patogénicas: 9 de ellas frecuentes (FA > 0.1) y dos muy poco frecuentes (FA < 0.01) (Tabla 1), todas en equilibrio de Hardy-Weinberg. Las frecuencias alélicas de las 11 variantes no mostraron diferencias estadísticas (Ji cuadrada  $p > 0.05$ ) con las reportadas en individuos de ascendencia Mexicana de Los Angeles (Proyecto de los 1000 Genomas, Fase 3).

**Discusión.** La búsqueda de SVW en pacientes LPHNS se ha realizado en poblaciones de Asia, Europa, África y Latinoamérica (Brasil y Guatemala)<sup>(1, 2)</sup>, pero en nuestro conocimiento este es el primer reporte en mestizos Mexicanos y el mayor en Latinoamérica. Aunque no se ha completado la secuenciación del gen *IRF6* en la totalidad de pacientes parece poco probable identificar VP en nuestro grupo de pacientes LPHNS. En estudios similares se reportó que en una revisión *a posteriori* de casos catalogados como LPHNS que presentaron una VP en *IRF6* presentaban una expresión mínima de pits labiales (42%), además de que los heterocigotos de VP en *IRF6* presentaron un árbol genealógico sugerente de una

herencia autosómica dominante (42%)<sup>(1, 2, 4)</sup> aunque no se especifica si fueron valorados por un genetista. Los individuos heterocigotos para una VP en *IRF6* sin ninguna de estas características representaron el 43%. En nuestra muestra sólo el 5.8% tenían un familiar en primer grado afectado, lo cual en conjunto con la cuidadosa valoración clínica realizada por un genetista para identificar cualquier expresión mínima de SVW, podría explicar porque no se identificó el SVW en nuestro grupo de pacientes diagnosticados como LPHNS.

Variante NM_006147.3	Frecuencia observada	Frecuencia Mexicanos de Los Angeles (p ji cuadrada)
c.-313T>A	0.19	0.24 (p= 0.38)
c.-302A>T	0.19	0.24 (p= 0.38)
c.-75-4A>G	0.27	0.19 (p= 0.08)
c.-73T>C	0.15	0.21 (p= 0.11)
c.175-5C>G	0.30	0.30 (p= 0.49)
c.459G>T	0.55	0.52 (p= 0.40)
c.667+27C>G	0.47	0.48 (p= 0.52)
c.820G>A	0.27	0.19 (p= 0.17)
c.1060+37C>T	0.31	0.29 (p= 0.46)
c.-75-18_-75-17insC	0.003 (1/344)	0.0 N/A
c.-4+33C>G	0.003 (1/344)	0.0 N/A

Tabla 1. Variantes no patogénicas de *IRF6* identificadas en los casos de LPHNS.

**Conclusiones.** En nuestro estudio, con >90% de avance en la secuenciación del gen *IRF6* en los 172 pacientes incluidos cuya proporción de casos familiares fue baja (5.8%), no se han identificado individuos heterocigotos para VP, lo cual descarta en ellos (al menos un ~70%) una expresión mínima del SVW en pacientes con el diagnóstico clínico de LPHNS, lo cual es cardinal para el asesoramiento genético. Así mismo estos resultados disminuyen el sesgo por clasificación etiológica incorrecta en los estudios de asociación a LPHNS realizados en este grupo de pacientes. Nuestros resultados destacan la importancia de una cuidadosa valoración clínica en los pacientes con LPHNS en el asesoramiento genético y/o de su inclusión en estudios de asociación.

**Agradecimientos.** Proyecto financiado por el Fondo FOSISS del Conacyt, Proyecto #262385 y por los Fondos Federales para la Investigación del INP proyecto 2014/061.

### Bibliografía.

1. Leslie E, Koboldt D, Kang C, Ma L, Hecht J, et. al. 2016. Clin Genet 30: 28-34.
2. Jehee F, Burin B, Rocha K, Zechi-Ceide R, Bueno D, et. al. 2009. Am J MedGenet 149A: 1319-1322.
3. Velázquez-Aragón J, Alcántara-Ortigoza M, Estandia-Ortega E, Méndez-Adame C, González-del Ángel A. 2016. J Dent Res 95:1257-1264
4. Desmyter L, Ghassibe M, Revencu N, Boute O, Lees M, et. al. MolSyndromol. 2010. 1:67-74

## PREVALENCIA DE HENDIDURAS OROFACIALES Y FACTORES DE RIESGO PARA LABIO Y/O PALADAR HENDIDO NO SINDRÓMICO EN EL HOSPITAL CIVIL DE GUADALAJARA "DR. JUAN I. MENCHACA"

Jorge Román Corona-Rivera<sup>1,2</sup>, Lucina Bobadilla-Morales<sup>1,2</sup>, Christian Peña-Padilla<sup>1</sup>, Sandra Olvera-Molina<sup>1</sup>, Miriam Alejandra Orozco-Martín<sup>1</sup>, Alfredo Corona-Rivera<sup>1,2</sup>, Izabel M. Ríos-Flores<sup>1</sup>, J. Jesús Pérez Molina<sup>1</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, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México rocorona@cucs.udg.mx

*Palabras clave: Labio hendido, paladar hendido, sobrepeso pregestacional*

**Introducción.** Las HOF típicas incluyen el labio hendido, paladar hendido y el labio hendido con o sin paladar hendido (LH±P). Las HOF típicas no sindrómicas son usualmente clasificadas y epidemiológicamente investigadas como un grupo etiológico común que incluye el LH±P, por separado de aquellos con paladar hendido solo, patogenicamente diferente (1). México se encuentra entre los países con alta prevalencia de HOF, siendo particularmente alta en el estado de Jalisco (2). El objetivo de nuestro estudio fue definir la prevalencia de HOF típicas en recién nacidos vivos (RNV), e investigar los potenciales factores de riesgo para LH±P no sindrómico en un hospital universitario del occidente de México.

**Material y Métodos.** Para determinar la prevalencia, se incluyeron 227 RNV con cualquier tipo de HOF de entre un total de 81,193 nacimientos ocurridos durante el periodo 2009-2016 en el Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" (Guadalajara, Jalisco, México). Para evaluar posibles factores de riesgo, se realizó un estudio de casos y controles en 420 RNV, incluyendo 115 pacientes con LH±P no sindrómico (casos) y 315 RNV sin malformaciones (controles). Los datos se analizaron mediante análisis de regresión logística multivariada expresado como *odds ratio* ajustado (ORa), con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

**Resultados.** La prevalencia de nacimientos con HOF fue 28 por 10,000 RNV (IC 95%: 24.4-31.7), ó 1 por 358 nacidos vivos, predominando el LH±P no sindrómico con una prevalencia de 13 por 10,000 RNV (IC 95%: 10.5-15.4) (Tabla 1). Los niños con LH±P no sindrómico tuvieron un riesgo significativamente mayor en presencia de antecedente de anomalías congénitas cualquier tipo de (ORa= 2.7, IC 95%: 1.4-5.1), historia de un familiar con HOF (ORa= 19.6, IC 95%: 8.2-47.1), exposición a progestágenos durante el primer trimestre del embarazo (ORa 6.8, IC 95%: 1.8-25.3), hipertermia (ORa= 3.4, IC 95%: 1.1-10.6), resfriado común (ORa= 3.6, IC 95%: 1.1-

11.9) y uso de acetaminofén (ORa= 5.0, IC 95%: 2.4-10.7). Los valores promedio para el índice de masa corporal (IMC) pregestacional, peso pregestacional y peso ante-parto fueron estadísticamente mayores en las madres de los casos que en los controles.

Tabla 1. *Prevalencia de hendiduras orofaciales.*

Tipo	Prevalencia por 10,000 recién nacidos (Intervalo de confianza del 95%) <sup>§</sup>		
	No sindrómico n= 116	Sindrómico n= 111	Total n= 227
Labio hendido (LH)	2.7 (1.6-3.9)	0.9 (0.3-1.7)	3.7 (2.4-5.0)
Paladar hendido (PH)	1.4 (0.6-2.2)	4.9 (3.4-6.5)	6.3 (4.6-8.0)
LH con o sin PH	13.0 (10.5-15.4)	8.8 (6.7-10.8)	21.7 (18.5-24.9)
<b>Total</b>	14.3 (11.7-16.9)	13.7 (11.2-16.3)	28.0 (24.4-31.7)

<sup>§</sup>En 81,193 nacimientos durante el periodo 2009-2016.

**Conclusiones.** La prevalencia de HOF en nuestro hospital es alta, comparada sobre todo con la reportada en caucásicos (1,2). Nuestros resultados indican que la ocurrencia de LH±P en nuestra muestra fue influenciada principalmente por un mayor peso e IMC antes del embarazo, así como por la agregación familiar y la exposición a hipertermia y resfriado común al inicio de la gestación, apoyando éstos últimos la teoría disruptiva (3) en la ocurrencia de LH±P.

**Agradecimientos.** A los programas de apoyo PROINPEP/PROSNI Universidad de Guadalajara.

### Bibliografía

1. Genisca AE, Frías JL, Broussard CS, Honein MA, Lammer EJ, *et al.* 2009. Am J Med Genet Part A 149A:1149-1158.
2. González-Osorio CA, Medina-Solís CE., Pontigo-Loyola AP, Casanova-Rosado JF, Escoffié-Ramírez M, *et al.* 2011. An Pediatr (Barc) 74: 377-387.
3. Hashmi SS, Gallaway MS, Waller DK, Langlois PH, Hecht JT, *et al.* 2010. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol 88:186-194.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS PREDOMINANTES EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE ANEMIA DE FANCONI

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

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

Palabras clave: *anemia de fanconi, manifestaciones clínicas, VACTERL-H*

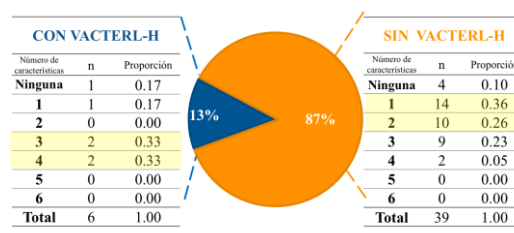
**Introducción.** La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad mendeliana con importante heterogeneidad genética. Su prevalencia mundial es de 1 a 5 casos por millón de habitantes. El diagnóstico de AF se sospecha por la presencia de alguna, y en ocasiones el conjunto, de las siguientes manifestaciones: malformaciones congénitas, falla medular y predisposición a neoplasias. Las malformaciones que tienen los pacientes con AF, suelen pertenecer a las que forman el acrónimo de la asociación VACTERL-H (vertebral, anal, cardíacas, traqueo-esofágicas, renales, extremidades e hidrocefalia), siendo las alteraciones renales y del eje radial las más prevalentes (1). Sin embargo, existen otras manifestaciones que por su frecuencia podrían ser datos pivote para integrar el diagnóstico de AF. Esto fue puesto de manifiesto por Alter y cols. en 2016 al proponer el acrónimo PHENOS (pigmentación, microcefalia, microftalmia, sistema nervioso central, alteraciones auditivas y talla baja) para ayudar a buscar dirigidamente manifestaciones que apoyen el diagnóstico de los pacientes con AF (2).

El objetivo del trabajo es conocer la frecuencia y tipo de manifestaciones clínicas de AF reportadas en un grupo de pacientes diagnosticados en el laboratorio de citogenética del Instituto Nacional de Pediatría (INP). Así como identificar las características de VACTERL-H y PHENOS que orienten al diagnóstico clínico de AF.

**Material y Métodos:** Este es un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se obtuvieron los datos clínicos de 45 pacientes con diagnóstico citogenético de AF en el periodo de 2007-2017 a partir del “Cuestionario de Datos Clínicos” del Laboratorio de Citogenética del INP y/o del expediente médico. Para cada paciente, se consideró VACTERL/H en quienes presentaron  $\geq 3$  manifestaciones de la asociación y se cuantificó la presencia de las características del acrónimo PHENOS de cero a seis. Se utilizó Microsoft Excel 2010 para el análisis de datos.

**Resultados.** La edad promedio al diagnóstico fue de 5 años 6 meses (0-14 años), con una relación 1:1 por sexo. Se clasificaron en dos grupos: 1) Con VACTERL-H: 13% (n=6) y 2) Sin VACTERL-H: 87% (n=39). De los pacientes con VACTERL-H, 6/6 presentaron alteraciones radiales, 4/6 alteraciones renales y 5/6 mostraron

manifestaciones de PHENOS. De los 39 pacientes sin VACTERL-H, 35 presentaron alguna de las características de PHENOS y 28 tuvieron alteraciones radiales. A pesar de que ambos grupos presentaron características de PHENOS, se observó una tendencia del grupo 1 de presentar mayor número de características de PHENOS que el grupo 2 (Gráfica 1).



**Gráfica 1. Número de características de PHENOS en pacientes con (n=6) y sin VACTERL-H (n=39)**

Independientemente de si se integró o no VACTERL-H, 88% de los casos (40/45) mostraron al menos una característica de PHENOS, las más frecuentes fueron alteraciones de la pigmentación (67%) y talla baja (64%). Nuestros hallazgos fueron contrastados con la cohorte de pacientes con AF del National Cancer Institute (NCI, NIH) y con lo reportado en la literatura en donde se vieron diferencias significativas especialmente en microftalmia y alteraciones de sistema nervioso central.

**Conclusiones.** Aportamos conocimiento sobre una estrategia de búsqueda de malformaciones, que nos permitió identificar las características de una cohorte mexicana de pacientes con AF. Este estudio nos permite proponer un cambio en el abordaje de los pacientes con AF y una mejor estrategia para el seguimiento; ya que la búsqueda dirigida de PHENOS y VACTERL/H podría ampliar el terreno diagnóstico de la AF, enfermedad que sabemos está subdiagnosticada en nuestro país.

**Agradecimientos.** Fondos Federales INP 41/2015; CONACYT-SEP 243102

### Bibliografía.

- Alter BP, Rosenberg PS. VACTERL-H Association and Fanconi Anemia. *Molecular Syndromology*. 2013; 4(1-2): 87-93.
- Alter BP, Giri N. Thinking of VACTERL-H? Rule out Fanconi Anemia according to PHENOS. *Am J Med Genet Part A*. 2016; 170A: 1520-152.

## ANÁLISIS DEL GEN CANDIDATO *HOXA2* EN UNA MUESTRA DE PACIENTES MEXICANOS CON MICROTIA COMO EXPRESIÓN MÍNIMA DEL ESPECTRO FACIO-AURÍCULO-VERTEBRAL (EFAV): RESULTADOS PRELIMINARES.

Bernardette Estandía Ortega, Ariadna González del Ángel, Liliana Fernández Hernández, Miriam Erandi Reyna Fabián, José Antonio Velázquez Aragón, Miguel Ángel Alcántara Ortigoza

Laboratorio de Biología Molecular, Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría (INP), bernsestandia@yahoo.com.mx

*Palabras clave: microtia, EFAV, genes candidatos*

**Introducción.** La microtia ocurre en 1/3000 nacimientos y se considera una expresión mínima del EFAV, cuya etiología para las formas aisladas de casos únicos suele ser desconocida, mientras que en los casos familiares puede ser monogénica y en menor frecuencia multifactorial. El gen *HOXA2* (7p15.2, MIM\*604685) participa en la embriogénesis auricular y variantes génicas patogénicas (VGP) han sido reportadas en sólo 3 familias con formas autosómico dominantes (AD) y recesivas (AR) de microtia<sup>(1-3)</sup>. En México no hay estudios del gen *HOXA2* o de otros genes candidato que traten de identificar variantes génicas causales de microtia. Además, no existe un consenso que establezca qué estudios deben solicitarse para determinar expresión mínima en los padres y/o familiares de pacientes con microtia. El objetivo del presente trabajo es determinar la frecuencia de VGP o variantes génicas benignas (VGB) de *HOXA2* en pacientes mexicanos con microtia y evaluar la presencia de expresividad mínima del EFAV en familiares de primer grado para tratar de definir los estudios de gabinete que se requieren para ello.

**Material.** Se captaron 22 casos (13 varones, 9 mujeres) con microtia, únicos y familiares, junto con sus padres previo consentimiento y/o asentimiento informado (Proyecto # 04/2017).

**Métodos.** Estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo. Se realizó historia clínica con genealogía y exploración física, así como tomografía axial computarizada (TAC) de oído, ortopantomografía, radiografía de columna vertebral completa, ultrasonido renal y evaluación audiológica. En los padres se realizó el mismo abordaje clínico y estudios de gabinete (excepto TAC) para descartar expresión mínima. Se realizó PCR y secuenciación automatizada tipo Sanger de los exones codificantes y regiones unión exón-intrón del gen *HOXA2*.

**Resultados.** Acorde a lo descrito en literatura, la mayoría de los casos fueron únicos (59%), pero contrario a lo descrito en población mexicana, en los casos familiares se sugirió una herencia multifactorial en el 77% y en el resto, una herencia mendeliana (AD o AR). Las características de la microtia fueron las esperadas con base en lo reportado: 59% en el sexo masculino, 90% unilateral, 65% lado derecho, 100% con hipoacusia conductiva por atresia o estenosis del CAE y 13.6% con hipoacusia mixta por déficit auditivo de tipo neurosensorial agregado. La displasia de la cadena osicular (72%), alteración en oído interno (4%),

microsomía hemifacial (38%) y alteraciones costales/vertebrales (4%) se identificaron como malformaciones asociadas; no se identificaron alteraciones renales, descritas en 5-23% de los pacientes con EFAV en otras poblaciones. En las 22 madres y 16 padres incluidos, considerados sanos antes de los estudios con excepción de 1 padre con apéndice preauricular, se identificó microsomía hemifacial (~21%) y alteraciones vertebrales (~5%) las cuales sugieren expresividad mínima en la familia. Un caso (EFAV-57) se reclasificó de único a familiar con herencia AD dado que el padre resultó con alteración vertebral y renal. No se identificaron VGP o VGB en nuestra población de estudio.

**Conclusiones.** Sugerimos que el abordaje clínico de pacientes con microtia como expresión mínima de EFAV incluya exploración física completa, TAC de oídos, ortopantomografía y radiografía completa de columna vertebral, excepto ultrasonido renal. Así mismo, la realización de la ortopantomografía y la radiografía de columna vertebral completa en los padres pueden modificar la clasificación de los casos en únicos o familiares, el modo de herencia y el asesoramiento genético. El no haber observado VGP en el gen candidato puede deberse a que: a) el 59% de nuestros casos no son familiares como los 3 casos publicados de microtia con una variante patogénica en *HOXA2*<sup>(1-3)</sup>, b) al tamaño pequeño de la muestra o c) VGP en este gen podrían ser una causa poco común de microtia en poblaciones de origen hispano como la nuestra. La ausencia de VGB podría explicarse por: a) la frecuencia alélica <0.01% de las variantes en *HOXA2* reportadas en las bases de datos, b) la variabilidad inter-étnica de frecuencias alélicas o c) el tamaño de la muestra analizada. El incremento en el tamaño de muestra y un abordaje por secuenciación de nueva generación de un panel de otros genes candidato (por ejem. *TCOF1*, *SALL1*, *EYAI* y *TBX1*) podría ampliar la posibilidad de identificar VGP o VGB asociadas a la microtia en nuestra población.

**Agradecimientos.** Recursos Fiscales de Fondos Federales del INP.

### **Bibliografía.**

1. Alasti F, Sadeghi A, Sanati MH, Farhadi M, Stollar E, et al. (2008). *Am J Hum Genet*, 82, 982-991.
2. Brown KK, Viana LM, Helwig CC, Artunduaga MA, Quintanilla-Dieck L et al. (2013). *Hum Mutat*, 34(10), 1347-1351.
3. Picci F, Morlino S, Castori M, Buffone E, De Luca A, et al. (2017). *Clin Genet*, 91(5), 774-779.

**SALÓN UXMAL 7**

**Jueves 30 de noviembre, de 10:50 a 12:05 h**

**Coordinadores: Dr. Alan Cárdenas Conejo y Dra. Mayra Celina Gallegos Rivas**

**Áreas: GR, BM, CG y EG**

Clave	Horario	Trabajo, ponente, e Institución.
<b>GR-1</b>	10:50 a 11:04	MOSAICISMO CROMOSÓMICO PRENATAL. EXPERIENCIA Y SIGNIFICADO CLÍNICO. <b>Patricia Grether González</b> , Bárbara Asch Daich, Claudia Guadalupe Palacios Guerrero, Virginia Cámara Polanco, Carolina Flores Valero, Verónica Ulloa Avilés. <b>Laboratorio Diagen S.C.</b>
<b>GR-2</b>	11:05 a 11:19	PERFIL PROTEOMICO EN SUERO DE MUJERES EMBARAZADAS CON PRODUCTO CON SINDROME DE DOWN USANDO NANO UPLC Q-TOF MS/MS. <b>Graciela Arell López-Uriarte</b> , Carlos Horacio Burciaga Flores, Víctor Manuel Torres de la Cruz, María Magdalena Medina Aguado, Viviana Maricela Gómez Puente, Liliana Nayeli Romero Gutiérrez, Laura Elia Martínez de Villarreal. <b>Departamento de Genética, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” UANL.</b>
<b>GR-3</b>	11:20 a 11:34	ESTUDIO CLÍNICO-GENÉTICO DE TUMORACIONES CARDIACAS IDENTIFICADAS EN LA ETAPA PRENATAL. <b>Luisa Fernanda Mariscal Mendizábal</b> , Rosalba Sevilla Montoya, Sandra Acevedo Gallegos, Alfonso De Jesús Martínez García, Karol Carrillo Sánchez, Carolina Molina Garay, Marco Jiménez Olivares, Leonardo Flores Lagunes, Carmen Alaez Verson, Mónica Aguinaga Ríos. <b>Instituto Nacional de Perinatología, Instituto Nacional de Medicina Genómica</b>
<b>BM-8</b>	11:35 a 11:49	ESTUDIO MOLECULAR DE LOS GENES <i>NLRP7</i> Y <i>KHDC3L</i> EN PACIENTES CON MOLA HIDATIDIFORME RECURRENTE. <b>Mónica Aguinaga Ríos</b> , Irma E. Monroy Muñoz, Carolina Galaz Montoya, Guadalupe Razo Aguilera, Elsa Moreno Verduzco, Rima Slim. <b>Departamento de Genética y Genómica Humana, Departamento de Patología. Instituto Nacional de Perinatología, McGill University Health Center Research Institute, Montreal, Canadá.</b>
<b>EG-1</b>	11:50 a 12:05	USO DEL MLPA COMO UNA ALTERNATIVA AL CARIOTIPO EN PRODUCTOS DE ABORTO. <b>Iris del Carmen Torres Muñoz</b> , Gloria Beatriz García Castañeda, Luis Daniel Campos Acevedo, Laura Elia Martínez de Villarreal. <b>Departamento de Genética, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” UANL.</b>



## MOSAICISMO CROMOSÓMICO PRENATAL. EXPERIENCIA Y SIGNIFICADO CLÍNICO.

Patricia Grether González, Bárbara Asch Daich, Claudia Guadalupe Palacios Guerrero, Virginia Cámara Polanco, Carolina Flores Valero, Verónica Ulloa Avilés. Laboratorio Diagen S.C.  
[pgrether@diagen.com.mx](mailto:pgrether@diagen.com.mx)

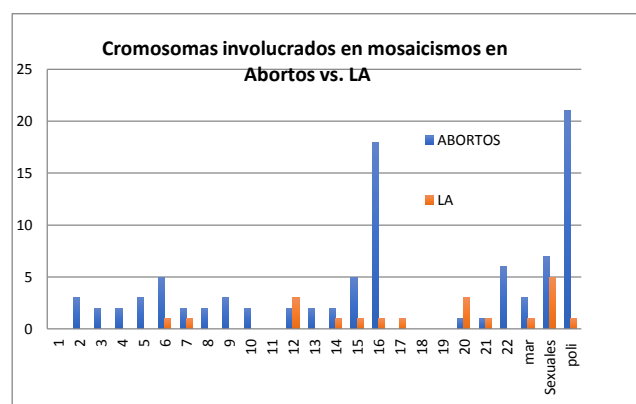
*Palabras clave: Mosaicismo, aneuploidía, DNA fetal en sangre materna.*

**Introducción.** El mosaicismo cromosómico es una condición biológica bien reconocida, pero hasta hoy poco comprendida en su significado en la salud y la enfermedad (1). El mosaicismo se refiere a la presencia de dos o más líneas celulares con diferente composición cromosómica derivadas de un mismo cigoto. Existen tres tipos de mosaicismo: somático, germinal y mixto (2). Hay tres mecanismos principales que producen aneuploidía: a) No disyunción, b) Rezago anafásico (que puede dar origen a una disomía uniparental DUP) y c) Ganancia cromosómica (endoreplicación) (3). La distribución de las líneas celulares en el feto y placenta depende del tiempo y localización embrio-fetal en que ocurra el mosaico, lo que puede dar lugar a un mosaicismo confinado a placenta, al feto o a ambos (4). Para descartar un pseudomosaicismo (mosaicismo nivel I y II), se debe observar la misma anomalía cromosómica en dos o más células de dos o más cultivos independientes. Este trabajo se enfoca en las repercusiones perinatales del mosaicismo cromosómico.

**Material y Metodos.** Se analizaron bases de datos de muestras de material de aborto, líquido amniótico y vellosidades coriales estudiadas en el laboratorio Diagen, de 1993 hasta julio 2017.

**Resultados.** Se registraron 1819 casos de material de aborto, de los cuales 1017 (55%) fueron anormales, de ellos, 92 (9%) fueron mosaicos. De biopsia de vellosidades coriales se registraron 249 casos, con 66 casos anormales (26%) y de ellos, un solo caso de mosaicismo (1.5%). En líquido amniótico, hubo 2416 cariotipos con 212 anormales (8.8%) y de éstos, 20 casos (9.4%) fueron mosaicos. Las alteraciones cromosómicas más frecuentes en todos los tejidos son las numéricas. En la figura 1 se observa la distribución de los cromosomas involucrados en mosaicismo de tejido de aborto y amniocentesis. El cromosoma involucrado con mayor frecuencia fue el 16 que se ha relacionado con restricción del crecimiento intrauterino, DUP y mosaicismo fetal críptico. La mayor parte de las trisomías autosómicas

observadas en abortos y líquido amniótico (6, 7, 11, 14, 15 y 20) se han relacionado con DUP, mientras que otras trisomías raras como la del cromosoma 3, se observan sólo en etapas tempranas de la gestación y se sabe que pueden dar lugar a resultados discordantes entre los hallazgos del tamiz por DNA fetal (en realidad placentario) en sangre materna y el cariotipo fetal



**Figura 1. Distribución de cromosomas involucrados en mosaicismo en los tres tipos de tejidos estudiados.**

**Conclusiones.** El mosaicismo cromosómico tiene una amplia gama de efectos, desde la pérdida gestacional temprana, la patología de órganos específicos incluyendo la placenta o la modificación de síndromes clínicos. Además, hoy en día arroja luz sobre el origen de resultados discordantes del tamiz por DNA fetal en sangre materna.

**Agradecimientos.** A todos los médicos que nos han apoyado canalizando las muestras al laboratorio.

### Bibliografía.

1. Gregan J, Polakova S, Zhang L, Tolić-Nørrelykke I, Cimini D. 2011. Trends Cell Biol. (6):374–381.
2. Spinner N, Conlin L. 2014. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet 166: 397-405.
3. Taylor T, Gitlin S, Patrick J, Crain J, Wilson J, et al. 2014. Hum Reprod Update 20: 571-581.
4. Grati F, Malvestiti F, Branca L, Agrati C, Maggi F, et al. 2017. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol42:39-52.



## PERFIL PROTEOMICO EN SUERO DE MUJERES EMBARAZADAS CON PRODUCTO CON SINDROME DE DOWN USANDO NANO UPLC Q-TOF MS/MS

Graciela Arellí López-Urriarte, Carlos Horacio Burciaga Flores, Víctor Manuel Torres de la Cruz, María Magdalena Medina Aguado, Viviana Maricela Gómez Puente, Liliana Nayeli Romero Gutiérrez, Laura Elia Martínez de Villarreal

areli.lopez@gmail.com

*Palabras clave: Diagnóstico prenatal; aneuploidía; proteómica; trisomía 21*

**Introducción:** La incidencia de una anomalía cromosómica al nacer es de 5.9:1000, siendo 25% trisomías autosómicas, como T21, T18 y T13. Cerca del 80% de los embarazos con T21 terminan en aborto espontáneo<sup>(1)</sup>. La prevalencia a nivel mundial de T21 es de 7:5000 individuos con una incidencia de 1:1000 RNV y en México de 1:767 RNV<sup>(2,3)</sup>. Los métodos diagnósticos actuales son de carácter invasivo. <sup>4</sup>A la fecha, el método más efectivo de tamiz es la determinación de DNA libre fetal en sangre materna con sensibilidad de 99% y FPR de 1%. El análisis proteómico en suero materno es una herramienta prometedora para identificar potenciales biomarcadores en el diagnóstico prenatal.

El objetivo de este estudio es caracterizar el proteoma de suero materno con productos con síndrome de Down (SD) para encontrar nuevos biomarcadores.

**Material y Métodos:** Se obtuvieron muestras de sangre de 29 mujeres: a) 10 no embarazadas, b) 10 embarazadas con feto sano por ultrasonido y c) 9 con feto con SD. Se depletaron de albúmina e IgG posteriormente desalado y digestión con tripsina; el procesamiento fue realizado por nanoUPLC MS/MS, el análisis de datos con Mass Lynx 4.1 y ProteinLynx Global Server 3.0, el reconocimiento de péptidos con algoritmo MASCOT y la base de datos UNIPROT-Swissprot.

**Resultados:** Las muestras analizadas mostraron cromatogramas con excelente reproductibilidad y picos cromatográficos bien definidos permitiendo la identificación de tres perfiles proteómicos (Figura 1). El análisis de péptidos mostró diferente expresión proteica en cada grupo: 10 proteínas exclusivas para las no embarazadas, 8 para las embarazadas con feto sano, mientras que para el grupo de SD se encontraron 42 (Tabla 1).

**Discusión y Conclusiones:** Varios estudios han realizado comparación de proteoma pero ninguno ha tomado un grupo de no embarazadas<sup>(4,5)</sup>. Las proteínas encontradas no corresponden a genes localizados en el cromosoma 21 lo que podría explicar los cambios fisiopatológicos en el producto, placenta o madre que pudieran jugar un rol en la

clínica del paciente. Las vías principales encontradas en este estudio fueron las de coagulación y complemento, respuesta inmune, metabolismo de grupo hem y proteínas de unión. Estos distintos perfiles proteómicos en suero materno informan acerca de las proteínas que sólo se expresan en condiciones patológicas, en un futuro y luego de un análisis más detallado de su presencia e interrelaciones con otras proteínas podrían ser utilizados como potenciales biomarcadores, sean diagnósticos o para comprender la fisiopatología en SD.

### Bibliografía:

- 1) Hook EB. Ultrasound and fetal chromosome abnormalities. 1992. *Lancet*. Oct 31;340(8827):1109.
- 2) Presson AP, et al. Current estimate of Down Syndrome population prevalence in the United States. 2013 *J Pediatr*. Oct;163(4):1163-8.
- 3) Mutchinick O, Lisker R, Babinsky V. Riesgo para síndrome de Down por bienios y quinquenios de edad materna en la población mexicana. 1991 *Bol Med Hosp Infant Mex*;48:534-7.
- 4) Avent ND. Maternal plasma biomarkers for Down syndrome: present and future. 2013. *Drugs Today*. Feb;49(2):145-52.
- 5) Narasimhan K, et al. Maternal serum protein profile and immune response protein subunits as markers for non-invasive prenatal diagnosis of trisomy 21, 18, and 13. 2013. *Prenat. Diagn*; 33: 223-231.

## ESTUDIO CLÍNICO-GENÉTICO DE TUMORACIONES CARDIACAS IDENTIFICADAS EN LA ETAPA PRENATAL.

Luisa Fernanda Mariscal Mendizábal<sup>1</sup>, Rosalba Sevilla Montoya<sup>1</sup>, Sandra Acevedo Gallegos<sup>1</sup>, Alfonso De Jesús Martínez García<sup>1</sup>, Karol Carrillo Sánchez<sup>2</sup>, Carolina Molina Garay<sup>2</sup>, Marco Jiménez Olivares<sup>2</sup>, Leonardo Flores Lagunes<sup>2</sup>, Carmen Alaez Verson<sup>2</sup>, Mónica Aguinaga Ríos<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Instituto Nacional de Perinatología, <sup>2</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica. Ciudad de México.  
Correo: luisafermariscal@gmail.com.

*Palabras clave: Rbdomioma, tumor cardiaco, esclerosis tuberosa.*

**Introducción:** La incidencia de rbdomiomas cardiacos se describe de 1: 20,000 nacimientos ubicándolo como el tumor cardiaco fetal más frecuente (90%). Actualmente, la mayoría de los casos se detectan de forma prenatal y el 80-90% se asocian con el complejo de Esclerosis Tuberosa (CET), causado por mutaciones en los genes *TSC1* y *TSC2* que forman parte de la vía génica mTOR encargada de la regulación del crecimiento celular. El 90% de los tumores disminuye de tamaño y generalmente no comprometen la función cardiaca, sin embargo, generar complicaciones por efecto de masa o arritmias cardiacas (16-47%). A partir del 2011 se propuso el tratamiento con inhibidores de la vía mTOR para la reducción de rbdomiomas cardiacos que generan compromiso hemodinámico o alteraciones en el ritmo cardiaco. **Objetivo:** Describir las características clínicas y familiares de pacientes con tumores cardiacos detectados de forma prenatal. **Metodología:** Estudio descriptivo y retrospectivo en el que se revisaron expedientes del INPer desde 2010 hasta 2017 que tuvieran diagnóstico prenatal de probable rbdominoma(s) cardiaco(s) y que fueran confirmados al nacimiento con ecocardiografía transtorácica (EcoTT) o histopatología. Se buscaron otros criterios clínicos para CET tanto en el paciente como en los padres. A partir del 2016, en colaboración con el INMEGEN, se tomó muestra de sangre para estudio molecular por secuenciación de los genes *TSC1* y *TSC2*, como parte de un protocolo de investigación sobre mutaciones germinales en pacientes pediátricos con tumores. **Resultados:** Se incluyeron 11 casos detectados de forma prenatal (tabla 1) los cuales se confirmaron al nacimiento, 7 casos (63.63%) fueron asintomáticos, un caso (9.09%) presentó taquicardia supraventricular y 5 casos (45.45%) derrame pericárdico. Seis casos (54.54%) están asociados a CET, en 4 casos (36.36%) se encontraron datos familiares compatibles con este diagnóstico. Cinco casos fueron aparentemente *de novo*, de éstos, ninguno tenía edad paterna de riesgo, 3 (27.27%) presentaron algún otro dato clínico de CET. En 4 pacientes se realizó estudio molecular, en un caso se encontró una mutación nueva. Un paciente falleció de forma prenatal por complicaciones secundarias al tumor. Un paciente recibió Everolimus como tratamiento con buena respuesta al mismo. Los 9 pacientes que continúan con vida llevan seguimiento en hospitales de 3° nivel.

Tabla 1. *Características clínicas.*

GENERO	EDAD MADRE/PADRE	USI PRENATAL	EcoTT	OTROS DATOS	FAMILIARES	MOLECULAR	DIAGNÓSTICO OTC	
1 F	22 años	29.2 SDG: múltiples tumoraciones cardiacas en VD, la mayor en subgrupos IV de 2.4x1.8cm. Edema subcutáneo, ascitis y polihidramnios. Hígado frías.	No	Autopsia: Rbdomioma cardiaco de 2.3x2.1cm, hígado frías, hiponefropatía, cardiomegalia.	Ninguno	*TSC2 exon 3: c.439C>T; p.Ser150Asn.	Definitivo 2+	
2 F	39 años/30 años	33.3 SDG: masa tumoral gigante en VI de 1.3x4.2 cm con derrame pericárdico importante, polihidramnios, cisterna gástrica pequeña.			Ninguno	Padre con CET: Epilepsia, placa cortical, angiodisplasia facial, placa de Shagreen, fibrosis supratentorial, hipotalamo renal con neoflasmas. Sin seguimiento.	*TSC2 exon 3: c.447C>G; p.Arg149Ter.	Definitivo 3+
3 F	27 años/28 años	15 SDG: derrame pericárdico y múltiples tumoraciones cardiacas, mayor de 3.6x2.8cm en VI.			Ninguno	Madre con CET: angiodisplasia facial, fibrosis supratentorial, lesiones en corteza, mancha hipodermica -Shen y linfomas congénitos en MP derecho; 70+ tumores con angiodisplasia facial y epitelios. Sin seguimiento.	INMEGEN: Paciente no evaluada.	Posible 1+
4 M	25 años/27 años	?	1. Rbdomiomas cardiacos.	Tubers corticales en 3er ventriculo, manchas hipodermicas múltiples	Ninguno	No	Definitivo 3+	
5 M	31 años/32 años	34 SDG: imagen hiperecogénica en VD de 2.3x1.3cm. Probable rbdominoma cardiaco, derrame pericárdico, PCV y FOP.			Ninguno	Madre con epilepsia e hipoplasia renal.	*TSC2 exon 10: c.910T>C; p.Tyr304Arg.	Definitivo 2+
6 M	29 años/33 años	31 SDG: múltiples rbdomiomas cardiacos, principal de 1.7x1.4cm en VD.	1. Rbdomiomas cardiacos. Principal de 2.7x2.2cm en VD.	Manchas hipodermicas múltiples.		No	Definitivo 2+	
7 F	15 años/18 años	34.1 SDG: tumoración en subgrupo IV de 1.33x1.7cm, probable rbdominoma cardiaco.	1. Rbdomiomas cardiacos.		Ninguno	No	Posible 1+	
8 F	23 años/21 años	?	1. Rbdomiomas cardiacos.		Ninguno	No	Posible 1+	
9 M	28 años/29 años	32.3 SDG: tumoraciones cardiacas, probables rbdomiomas, principal en VI de 5.9x4.5cm con derrame pericárdico.	1. Rbdomiomas cardiacos múltiples. Principal de 2.7x2.2cm en VI. 2. Derrame pericárdico ligero.		Ninguno	Madre con CET: 3 lesiones cerebrales, placa cortical, lesiones renales, angiodisplasia facial, manchas hipodermicas, placa de Shagreen, fibrosis supratentorial, angiodisplasia renal, litangiodisplasia pulmonar. Seguimiento SNS.	No	Posible 1+
10 F	14 años/18 años	34.1 SDG: tumoración cardiaca de 1.37x1.27cm, probable rbdominoma cardiaco.	1. Rbdomioma cardiaco de 1.2 x 1.27cm en AD. 2. Persistencia de Conducto Arterial. 3. Foramen Oval Permeable.	Placa de Shagreen.		Padre con CET: epilepsia, angiodisplasia facial, 3 manchas hipodermicas en dorso. Sin seguimiento.	No	Definitivo 2+
11 M	29 años/29 años	34 SDG: tumoraciones cardiacas, probables rbdomiomas, sin fibrosis supratentorial y derrame pericárdico.	1. Rbdomiomas cardiacos múltiples (no obstructivos), VD de 2.8 x 1.5cm, VI de 0.9 x 0.8cm. 2. Insuficiencia tricúspide moderada. 3. Derrame pericárdico ligero.		Ninguno	No	Posible 1+	

\*Estudio realizado en el Laboratorio de Diagnóstico Genómico del INMEGEN.

**Conclusiones:** En este grupo de pacientes el 54.54% estuvieron asociados a CET. Al ser una enfermedad con manifestaciones clínicas edad dependiente, el número de casos asociados probablemente se modifique, los datos encontrados en nuestros pacientes (tubers corticales y manchas hipomelamónicas) son los que se describen al nacimiento, así como las lesiones renales, aunque en menor proporción. El 36.36% fueron casos familiares, sin embargo, algunos familiares no cuentan con abordaje completo. Es de llamar la atención que, a pesar de las características clínicas familiares, únicamente uno de ellos se conocía con diagnóstico de CET, lo que corrobora la importancia del conocimiento de esta entidad clínica. Realizar un diagnóstico prenatal de rbdomioma cardiaco, nos permite dar seguimiento y tratamiento oportuno a los pacientes y a sus familiares para evitar las complicaciones asociadas tanto al tumor como al CET.

**Bibliografía:** 1. Sciacca et al. 2014, BMC Cardiovascular Disorders; 14:66. 2. Bejiqi, et al, 2017, J Med Sci;5(2):193-196. 3. Colaneri et al, 2016, Cardiology in the Young; 26, 1025–1028. 4. Lin Shi, et al, 2016, Eur J Pediatr, 16-2833-4. Ninic et al. 5. Ann Noninvasive Electrocardiol; 2017, e12435.

## ESTUDIO MOLECULAR DE LOS GENES *NLRP7* Y *KHDC3L* EN PACIENTES CON MOLA HIDATIDIFORME RECURRENTE.

Mónica Aguinaga Ríos<sup>1</sup>, Irma E. Monroy Muñoz<sup>1</sup>, Carolina Galaz Montoya<sup>1</sup>, Guadalupe Razo Aguilera<sup>1</sup>, Elsa Moreno Verduzco<sup>2</sup>, Rima Slim<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Departamento de Genética y Genómica Humana, <sup>2</sup>Departamento de Patología. Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México. <sup>3</sup>McGill University Health Center Research Institute, Montreal, Canadá. Correo: [aguinagamonica09@gmail.com](mailto:aguinagamonica09@gmail.com)

*Palabras clave:* Mola recurrente. Efecto fundador.

**Introducción:** La mola hidatidiforme se define como un embarazo en el cual no existe embrión y hay una degeneración quística de las vellosidades coriales. En nuestro país se ha reportado una incidencia 2 a 10 veces mayor en comparación con otros países. La mola recurrente (MR) ocurre en 0.6 a 2.5% de las pacientes con un embarazo molar y en ocasiones se presenta en varios miembros de la familia. Mutaciones en dos genes (*NLRP7* y *KHDC3L*) ocasionan mola recurrente. Los tejidos molares de las pacientes con MR son diploides biparentales, sin embargo algunos estudios histopatológicos los describen como molas parciales.

**Objetivo:** Realizar un proyecto colaborativo con Canadá para el estudio molecular de pacientes con mola recurrente de tipo esporádico y familiar. Identificar la ploidía del tejido molar en pacientes con MR por medio del estudio de Hibridación fluorescente *in situ* (FISH).

**Metodología:** Estudio descriptivo en el que se invitó a participar a pacientes con mola recurrente de diferentes hospitales de nuestro país. Se firmó el consentimiento informado y se tomó una muestra de sangre para el análisis molecular. En el laboratorio de Genómica del INPer se realizó la secuenciación de los exones 6 y 9 del gen *NLRP7* y en Canadá la secuenciación del resto de exones de *NLRP7* y la búsqueda de deleciones y mutaciones en otros genes. Se realizó estudio de FISH en tejido molar en parafina de 12 pacientes con MR. Se utilizaron las sondas CEP X/Y/18 y se analizaron 50 núcleos en interfase de cada muestra.

**Resultados:** Se incluyeron 22 pacientes con mola recurrente, 7 casos tenían antecedentes familiares. El número de embarazos molares fue entre 2 a 6 (media: 2.6). Ocho pacientes presentaron además otra forma de pérdida gestacional. Ocho pacientes presentaron complicaciones relacionadas con el embarazo molar. El estudio molecular mostró que 14 (63.6%) pacientes presentaron la mutación p.L750V en estado homocigoto, 2 (9%) casos fueron heterocigotas compuestas para las mutaciones: p.L750V+ c.2810+2T>G, 2 (9%) pacientes fueron heterocigotas para la mutación p.L750V, 1 (4.5%) caso fue homocigota para una mutación nueva c.1168del p.R390Asf\*26 y en 3 (13.6%) casos no se encontraron mutaciones en los genes *NLRP7* ni en *KHDC3L*. En el primer caso se realizó estudio de microarreglos y secuenciación de exoma los cuales fueron normales. El estudio de FISH mostró que todas las muestras de tejido

molar eran diploides. En 10 muestras se observó un resultado diploide XX y en 4 un resultado diploide XY.

**Conclusiones:** La mayoría de las pacientes (63%) con mola recurrente mexicanas presentan la misma mutación, p.L750V en el exón 6 del gen *NLRP7* lo que indica que esta mutación presenta un efecto fundador en nuestra población. Los tejidos molares de las pacientes con MHR son diploides. Existen otras causas aún no determinadas de embarazo molar recurrente.

**TABLA:** Resultados moleculares de pacientes con MHR

No.!	Gesta!	Mola!	Aborto!	Otro!	Resultado!	Estudios!
1!	6!	6*!	%	%	p.[L750V]+[L750V]!	!
2!	3!	2!	1!	!	c.[2248C>G(-)2810+2T>G]!	!
3!	4!	4!	!	!	p.[L750V]+[L750V]!	!
4!	4!	2!	!	1t6bito! 1RNVivo!	p.[L750V]+[L750V]!	!
5!	4!	4!	!	!	p.[L750V]!	Microarre% gloNormal!
6!	4!	4!	!	!	p.[L750V]+[L750V]!	!
7!	2!	2!	!	!	Sinvariantes!patogénicas!	Exoma! negativo!
8!	2!	2!	!	Hermana! con!MHR!	p.[R390Asf*26]+[R390Asf*26]!	!
9!	3!	2!	1!	Caso! familiar!!	p.[L750V]+[L750V]!	!
10!	2!	2!	!	Caso! familiar!!	p.[L750V]+[L750V]!	!
11!	3!	3!	!	Caso! familiar!!	p.[L750V]+[L750V]!	!
12!	3!	2!	1!	Hermana! con!MHR!	p.[L750V]+[L750V]!	!
13!	2!	2!	!	!	p.[L750V]+[L750V]!	!
14!	2!	2!	!	!	p.[L750V]+[L750V]!	!
15!	3!	3!	!	!	p.[L750V]+[L750V]!	!
16!	5!	4!	1!	!	p.[L750V]+[L750V]!	!
17!	2!	2!	!	!	Sinvariantes!patogénicas!	!
18!	4!	4!	!	!	c.[2248C>G(-)2810+2T>G]! !	!

**Agradecimientos:** Médicos genetistas por la referencia de pacientes. **Bibliografía:** 1.- Bracken MB. Incidence and aetiology of hydatidiform mole: an epidemiological review. Br J Obstet Gynaecol. 1987;94(12):1123– 35. 2.- Murdoch S, Djuric U, Mazhar B, Seoud M, Khan R, Kuick R, et al. Mutations in NALP7 cause recurrent hydatidiform moles and re-productive wastage in humans. Nat Genet. 2006;38(3):300–2 .

## USO DEL MLPA COMO UNA ALTERNATIVA AL CARIOTIPO EN PRODUCTOS DE ABORTO.

Iris del Carmen Torres Muñoz, Gloria Beatriz García Castañeda, Luis Daniel Campos Acevedo, Laura Elia Martínez de Villarreal.

Departamento de Genética, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González”  
UANL. Monterrey, México.

qcb.iris@gmail.com

*Palabras Claves: MLPA, cariotipo, aneuploidías.*

**Introducción.** Durante más de cinco décadas, las anomalías cromosómicas se han identificado mediante citogenética convencional, siendo las aneuploidías autosómicas las alteraciones más comúnmente reportadas (75%), principalmente las trisomías de los cromosomas 21, 13 y 18. La técnica de MLPA (Prueba de Amplificación Múltiple Dependiente de Ligación) Es una variación de la PCR multiplex que permite analizar hasta 50 regiones genómicas en una sola reacción, capaz de detectar variaciones en el número de copias y actualmente está siendo utilizada en el diagnóstico molecular de diversas enfermedades genéticas.

El objetivo de este trabajo es realizar una comparación de los resultados obtenidos por la citogenética convencional y la técnica de MLPA y discutir las ventajas y desventajas de ambas técnicas.

**Material.** Para la realización de los experimentos moleculares se utilizó: el kit de extracción Gentra Puregene de la marca Qiagen, un espectrofotómetro NanoDrop 8000, el kit de MLPA P290-B2 Prenatal Microdeletions, un secuenciador ABI PRISM 3130 y el software de análisis Coffalyser V9. Para el estudio citogenético se utilizó medio PB-MAX de la marca Gibco, Colcemid (10ug/mL), Tripsina (1:250), Wright, Giemsa, un microscopio Olympus y un analizador de imágenes CytoVision.

**Metodología.** Se recolectaron 24 muestras de productos de aborto, en un periodo de 4 años, a las cuales se les realizó cariotipo y extracción de ADN para la realización de la técnica de MLPA.

**Resultado.** Por la técnica de MLPA fue posible obtener resultado de las 24 muestras y por cariotipo solo reportó crecimiento de 9 muestras. La concordancia de las muestras reportadas por ambas técnicas fue de un 78%.

**Conclusiones.** El MLPA sí representa una alternativa en aquellos casos donde falla el cultivo celular, la cantidad de muestra o donde hay una necesidad de tener resultados urgentes, sin embargo por la incapacidad de detectar rearrreglos balanceados, mosaicos o alteraciones que involucren a otros cromosomas fuera de las sondas incluidas en el kit; el cariotipo continúa siendo la “prueba de oro” para la detección de anomalías cromosómicas.

**Agradecimiento.** Al todo el personal involucrado del Depto de Genética, en especial a las citogenetistas quienes amablemente nos proporcionaron las muestras y colaboraron en la interpretación de los cariotipos.

### **Bibliografía.**

1. Higinio Estrada-Juárez, Liliana Fernández-Hernández, Carlos Rivera-Pedroza, Patricia Grether-González. MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples) en el diagnóstico perinatal rápido de las principales aneuploidías. 2012. PRH Vol: 26, Número 3 p 172-179.
2. Liborio Stuppia, Ivana Antonucci, Giandomenico Palka and Valentina Gatta. Use of the MLPA Assay in the Molecular Diagnosis of Gene Copy Number Alterations in Human Genetic Diseases. 2012. Int. J. Mol. Sci Vol 13, p 3245-3276.

**SALÓN UXMAL 5**

**Viernes 1 de diciembre, de 10:50 a 12:05 h**

**Coordinadores: Dr. Luis Daniel Campos Acevedo y Dra. Lisette Arnaud López**

**Área: BM**

Clave	Horario	Trabajo, ponente, e Institución.
<b>BM-9</b>	10:50 a 11:04	DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ATAXIA CEREBELO ESPINOSA TIPO 17 (SCA17). DISTRIBUCIÓN ALÉLICA NORMAL DE LOS REPETIDOS CAG/CAA DEL GEN <i>TBP</i> EN MEXICANOS. <b>Zamora-A Paloma, Villegas-T Beatriz E., Camacho Alejandra, Martínez Leticia, Alaez Carmen</b> <b>Laboratorio de Diagnóstico Genómico. Instituto Nacional de Medicina Genómica.</b> Departamento de Genética. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
<b>BM-10</b>	11:05 a 11:19	ESTUDIO ETIOLÓGICO-MOLECULAR EN FENOCOPIAS DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON DE LA POBLACIÓN MEXICANA. <b>Miguel Ángel Ramírez-García, Jorge Luis Sánchez-Torres, Lizbeth García-Velázquez, Catherine Aguilar-Tepepa, Elisa Alonso-Vilatela, Gabriela Sánchez-Moncada, Petra Yescas-Gómez.</b> <b>Departamento de Neurogenética y Biología Molecular, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”;</b> Clínica de Genética Neuropsiquiátrica, Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”;-Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.
<b>BM-11</b>	11:20 a 11:34	RECLASIFICACIÓN DE LA VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO (c.46-10G>A) DEL GEN <i>RYR1</i> COMO VARIANTE PATOGENICA EN UN PACIENTE CON FENOTIPO HISTOPATOLÓGICO CENTRONUCLEAR. <b>Ekaterina Kazakova, Edwin Steven Vargas Cañas, Francisca Fernández Valverde, María Elena Meza Cano, Ishar Solís Sánchez, Alejandra Camacho Molina.</b> <b>Servicio de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”;</b> Clínica de Enfermedades Neuromusculares, INNN; Laboratorio de Patología Experimental, INNN
<b>BM-12</b>	11:35 a 11:49	TAMIZ POR MLPA COMO HERRAMIENTA DE APOYO EN EL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES NEUROLÓGICOS. <b>Eva Ramírez Arroyo, David A. Sosa Sánchez, Saúl Garza Morales, Silvina N. Contreras Capetillo, Dora Gilda Mayén Molina.</b> <b>Unidad de Genética Hospital Ángeles Lomas, Instituto Nacional de Perinatología IER</b> Fundación “Todos Somos Diferentes”.
<b>BM-13</b>	11:50 a 12:05	EXPERIENCIA DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS) EN EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE DISTROFIAS MUSCULARES DE CINTURAS AUTOSÓMICO RECESIVAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIURUGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ. <b>Alejandra Camacho Molina, Ekaterina Kazakova, Antonio Villa Romero, Francisca Fernández Valverde, Ishar Solís Sánchez, María Elena Cano Meza, Edwin Steven Vargas Cañas.</b> <b>Servicio de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNN),</b> Ciudad de México, México. Clínica de Enfermedades Neuromusculares, INNN, Ciudad de México, México. Laboratorio de Patología Experimental, INNN, Ciudad de México, México. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

## Diagnóstico Molecular De Ataxia Cerebelo Espinosa Tipo 17 (SCA17).

### Distribución alélica normal de los repetidos CAG/CAA del gen *TBP* en mexicanos.

Zamora-A Paloma<sup>1</sup>, Villegas-T Beatriz E.<sup>1</sup> Camacho Alejandra<sup>2</sup>, Martínez Leticia<sup>2</sup>, Alaez Carmen<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Diagnóstico Genómico. Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN).

<sup>2</sup>Departamento de Genética. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía (INN).

E-mail: [palzam30@gmail.com](mailto:palzam30@gmail.com)<sup>1</sup>, [calaez@inmegen.gob.mx](mailto:calaez@inmegen.gob.mx)<sup>2</sup>.

*Palabras clave: SCA17, distribución alélica, diagnóstico molecular.*

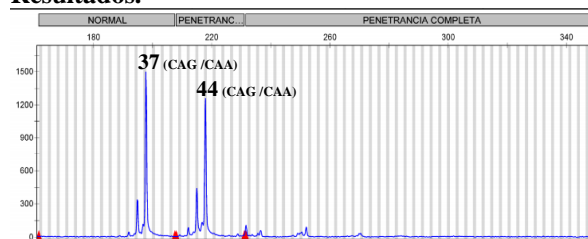
**Introducción.** La SCA17 es un padecimiento neurodegenerativo autosómico dominante, caracterizado por ataxia cerebelosa de la marcha, movimientos involuntarios y demencia<sup>(1)</sup>. Es causado por la expansión del trinucleótido CAG/CAA localizado en la región codificante del gen *TBP*, lo que genera un tracto de poliglutaminas patogénico<sup>(2)</sup>. La frecuencia del padecimiento varía de 0.3% a 3% aunque la mayor parte de los casos han sido reportados en Japón y Alemania<sup>(3)</sup>. En México SCA17 representó el 2.8% de los casos con ataxia dominante y el 1.6% de los casos esporádicos en un estudio realizado en 682 sujetos mestizos mexicanos<sup>(4)</sup>. La Guía para las Buenas Prácticas de las Pruebas Genéticas Moleculares en Ataxias Espinocerebelosas consideran esencial realizar el diagnóstico de SCA17<sup>(5)</sup> dentro del panel básico para los pacientes con ataxia en estudio y conocer la distribución alélica normal de repetidos en la población a la que pertenece el paciente.

En este trabajo se desarrolló un método basado en PCR con iniciadores fluorescentes, electroforesis capilar, y asignación automatizada del tamaño de fragmentos para el diagnóstico certero de pacientes con SCA17. Con esta metodología se determinó la distribución alélica de repetidos CAG/CAA del gen *TBP* en sujetos sanos de población mestizo-mexicana y se realizó el diagnóstico de dos familias con este padecimiento.

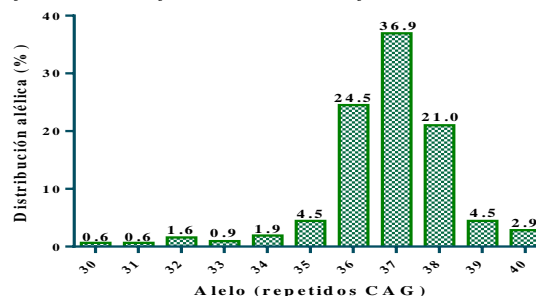
**Métodos.** Se estudiaron 158 muestras de sujetos sanos mestizos-mexicanos y 46 muestras de pacientes con ataxia en estudio del INNN (Neg. para SCA2, 3 y 7). El DNA se extrajo a partir de sangre periférica con el equipo Maxwell 16 de Promega. Se diseñó un par de oligonucleótidos marcados con FAM que flanquean la región de repetidos CAG/CAA. El análisis de fragmentos se realizó en un equipo ABI3500, usando el marcador de peso molecular GeneScan™-600 LIZ® y el programa GeneMapper 4.1®. Para la creación de los rangos virtuales (bins) en el programa GeneMapper se utilizaron 70 muestras secuenciadas por NGS, en las que se identificó con precisión el número de repetidos CAG/CAA. Con estas muestras se determinó la ecuación de la recta que relaciona el número de repetidos y el tamaño en pb determinados por electroforesis capilar. Se aplicó el método desarrollado para determinar la distribución alélica en sujetos sanos

mestizo-mexicanos y realizar el diagnóstico de SCA17 en los 46 pacientes con ataxia en estudio.

### Resultados.



**Figura 1. Resultado de un paciente con SCA17.** Se observa un alelo normal de 37 y otro con penetrancia reducida de 44 repetidos. La segregación del alelo 44 con la enfermedad se confirmó en otro afectado de la misma familia.



**Figura 2. Distribución alélica de repetidos CAG/CAA del gen *TBP* en sujetos sanos de población mestizo-mexicana.**

### Conclusiones.

- Tres alelos: 36, 37 y 38 representan el 82.4% del total. El 37 es el más común, seguido de los alelos 36 y 38. El resto de los alelos tienen frecuencias menores a 5%.
- Se realizó el diagnóstico de SCA17 en dos familias, la enfermedad se asoció a los alelos 41 y 44, considerados de penetrancia reducida. SCA17 representó el 4.35% de los casos en esta serie.
- Se estableció una prueba molecular precisa, rápida y eficaz para el diagnóstico de SCA17 en población mexicana y se determinó la distribución normal de los repetidos.

### Bibliografía.

1. Kompolti K, et al. Encyclopedia of Movement Disorders; 2010.
2. Toyoshima Y, et al. Spinocerebellar ataxia type 17. 2012.
3. Stevanin G, et al. The Cerebellum. 2008;7:170-4.
4. Alonso E, et al. Movement disorders. 2007;22:1050-3.
5. Sequeiros J, et al. European Journal of Human Genetics. 2010;18:1188.



## ESTUDIO ETIOLÓGICO-MOLECULAR EN FENOCOPIAS DE LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON DE LA POBLACIÓN MEXICANA

Miguel Ángel Ramírez-García<sup>1,2</sup>, Jorge Luis Sánchez-Torres<sup>1</sup>, Lizbeth García-Velázquez<sup>1,3</sup>, Catherine Aguilar-Tepepa<sup>1</sup>, Elisa Alonso-Vilatela<sup>1</sup>, Gabriela Sánchez-Moncada<sup>1</sup>, Petra Yescas-Gómez<sup>1</sup>.

1-Departamento de Neurogenética y Biología Molecular, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". 2-Clínica de Genética Neuropsiquiátrica, Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro". 3-Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. Contacto: dr.miguelangelrg@gmail.com

*Palabras clave:* Enfermedad de Huntington; trastorno neurodegenerativo; fenocopias; Huntington-like.

**Introducción.** La enfermedad de Huntington (EH) es un trastorno neurodegenerativo autosómico dominante, caracterizado por la presencia de movimientos anormales, principalmente corea, alteraciones del comportamiento y deterioro cognitivo. Se debe a una mutación dinámica en el gen *HTT*. Sin embargo, se han descrito pacientes con fenotipo clásico de la EH negativos a mutación en *HTT*, a estos cuadros se les conoce como fenotipos similares a EH o bien, fenocopias de la EH (en inglés, *Huntington disease-like* o HDLs). Se han descrito diversos genes causales de fenocopias de la EH. Dentro de éstos encontramos: mutaciones en *PRPN*, *JPH3*, *TBP*, *FTL*, *ATN1* y genes asociados al desarrollo de ataxias como son *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3*, *FXN*, entre algunos otros. Estas entidades deben ser tomadas en cuenta como diagnóstico diferencial de la EH.

**Pacientes y Métodos.** En el departamento de genética del INNN de 1994 a 2016, se contaba con alrededor de 1574 individuos evaluados en el gen *HTT* para descartar EH, de estos 179 sujetos (11.3%) mostraron un resultado negativo. 22 sujetos tuvieron que ser eliminados dado que no se existía suficiente cantidad de DNA para el análisis. Se analizaron 157 individuos en los genes *PRPN*, *JPH3*, *TBP*, *FTL*, *ATN1*, *ATXN1*, *ATXN2*, *ATXN3* y *FXN* mediante PCR y tamizaje electroforético, análisis de fragmentos por electroforesis capilar y secuenciación automatizada tipo Sanger, según el tipo de mutación conocida para cada gen. Se inicio evaluación en sólo 50 sujetos para el gen *PANK2* mediante secuenciación tipo Sanger.

**Resultados.** De los 157 individuos evaluados, el 62.4% (n=98) correspondían a sujetos femeninos. Encontramos una aparente presentación esporádica en 102 sujetos, 50 individuos correspondían a formas familiares pertenecientes a 29 familias y 5 individuos fueron considerados como indefinidos. Los 157 individuos evaluados en *HTT* mostraron una media de repetidos CAG en el primer alelo de 17.304 (rangos de 9-25 repetidos), mientras que la media de para el segundo alelo fue de 20.58 (rangos de 15-26 repetidos). Encontramos alteraciones moleculares en 12 sujetos: 8 con mutación en

*JPH3*, 3 con mutaciones en *ATXN2* y uno con mutación en *TBP* (tabla 1).

Tabla 1: Cambios moleculares encontrados en 12 fenocopias de EH.

Sujeto	Género	Familia	Gen alterado	Mutación	Repetido	Diagnóstico
1	F	1	<i>TBP</i>	CAG/CAA expansión	47/35	SCA17/HDL4
2	F	2	<i>ATXN2</i>	CAG expansión	49/20	SCA2
3	F	3	<i>ATXN2</i>	CAG expansión	49/20	SCA2
4	F	3	<i>ATXN2</i>	CAG expansión	54/20	SCA2
5	F	4	<i>JPH3</i>	CAG/CTG expansión	43/24	HDL2
6	F	5	<i>JPH3</i>	CAG/CTG expansión	53/26	HDL2
7	F	E1	<i>JPH3</i>	CAG/CTG expansión	42/21	HDL2
8	F	E2	<i>JPH3</i>	CAG/CTG expansión	45/23	HDL2
9	H	6	<i>JPH3</i>	CAG/CTG expansión	47/25	HDL2
10	F	6	<i>JPH3</i>	CAG/CTG expansión	44/22	HDL2
11	F	6	<i>JPH3</i>	CAG/CTG expansión	48/22	HDL2
12	H	6	<i>JPH3</i>	CAG/CTG expansión	42/24	HDL2

E1 y E2, casos esporádicos

**Conclusiones.** Se logró un diagnóstico confirmatorio en 12 sujetos, en un número importante de casos no se logró un diagnóstico, lo que sugiere la existencia de otros posibles genes asociados al fenotipo similar de la EH. Surge la necesidad de estudiar a estas entidades y tratar de consolidar indicadores clínicos, epidemiológicos, bioquímicos, clinimétricos o imagenológicos que la ayuden a diferenciar y faciliten su diagnóstico así como para establecer riesgos de recurrencia.

**Agradecimientos.** Dres. Catherine Boll, David Dávila y Juan Carlos Zenteno, MC Adriana Ochoa, Programa de Maestría en Ciencias Médicas, UNAM.

### Bibliografía

- Wild EJ, Mudanohwo EE, Sweeney MG, Schneider SA, Beck J, et al. Huntington's disease phenocopies are clinically and genetically heterogeneous. *Mov Disord.* 2008;23:716-720.
- Burgunder JM. Genetics of Huntington's disease and related disorders. *Drug Discov Today.* 2014;19(7):985-989.
- Costa Mdo C, Teixeira-Castro A, et al. Exclusion of mutations in the *PRNP*, *JPH3*, *TBP*, *ATN1*, *CREBBP*, *POU3F2* and *FTL* genes as a cause of disease in Portuguese patients with a Huntington-like phenotype. *J Hum Genet.* 2006;51(8):645-51.
- Castilhos RM, et al. *Clin Genet.* 2014;86(4):373-37.



## RECLASIFICACIÓN DE LA VARIANTE DE SIGNIFICADO INCIERTO (c.46-10G>A) DEL GEN *RYR1* COMO VARIANTE PATOGENÉTICA EN UN PACIENTE CON FENOTIPO HISTOPATOLÓGICO CENTRONUCLEAR.

Ekaterina Kazakova<sup>1</sup>, Edwin Steven Vargas Cañas<sup>2</sup>, Francisca Fernández Valverde<sup>3</sup>, María Elena Meza Cano<sup>2</sup>, Ishar Solís Sánchez<sup>2</sup>, Alejandra Camacho Molina<sup>1</sup>.

1. Servicio de Neurogenética, INNN; 2. Clínica de Enfermedades Neuromusculares, INNN; 3. Laboratorio de Patología Experimental, INNN.

Correo electrónico: kazakova75@hotmail.com

Palabras clave: Miopatía congénita centronuclear, *RYR1*, secuenciación masiva

**Introducción.** Miopatías congénitas (MC) grupo heterogéneo de enfermedades genéticas con inicio de síntomas en el primer año de vida, riesgo alto de enfermedad pulmonar restrictiva y deformaciones ortopédicas, clasificadas según cambios estructurales peculiares histoquímicos o en microscopía electrónica. Prevalencia global 1/26.000. *RYR1* causa fenotipo central core, minicore con oftalmoplejía externa, Síndrome de King-Denborough, susceptibilidad a hipertermia maligna y miopatía con uniformidad de fibras tipo I, transmisión Autosómico Recesiva (AR) y Dominante, prevalencia 1/90.000.

**Objetivo:** describir el fenotipo histopatológico de *RYR1*, reclasificar la variante de significado clínico incierto (VUS) como variante patógena (VP).

**Caso clínico.** Masculino 21 años, producto de gesta 1/3 normoevolutiva, padres sanos, no consanguíneos, no endogámicos. Marcha independiente a los 24 meses, nunca logro saltar con ambos pies, resto de pautas psicomotoras normales. En la adolescencia nota debilidad distal generalizada, estable desde hace 7 años. Diagnóstico (Dx) clínico de MC.

**Material y Métodos.** Electromiografía, biopsia muscular, secuenciación masiva (NGS) de 10 genes causales de Distrofias Musculares de Cinturas (LGMD) AR (*CAPN3*, *DYSF*, *SGCG*, *SGCA*, *SGCB*, *SGCD*, *TCAP*, *FKRP*, *ANO5*, *GAA*) patrocinado por Sanofi-Genzyme y NGS de MC realizado por Laboratorios DNA GEN. Después del consentimiento informado se obtuvo muestra de sangre periférica en papel filtro Whatman 903TM. El paciente recibió asesoramiento genético previo a la toma de muestra y al entregar el resultado.

**Resultados.** Electromiografía con patrón miopático, biopsia muscular con hallazgos de miopatía centronuclear. NGS de LGMD negativo, NGS de MC con VP heterocigota en *RYR1* c.122T>C, p.Phe41Ser y variante VUS c.46-10G>A.

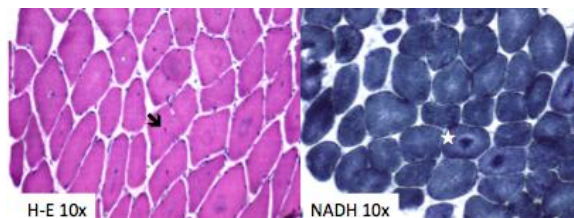


Fig. 1. Cortes transversales de músculo esquelético. Hematoxilina Eosina (H&E) y Nicotinamida Adenina Dinucleótido Tetrazolio Reductasa Reducida (NADH). Cambios miopáticos, centralización nuclear (➤), fibras radiales (★blanca).

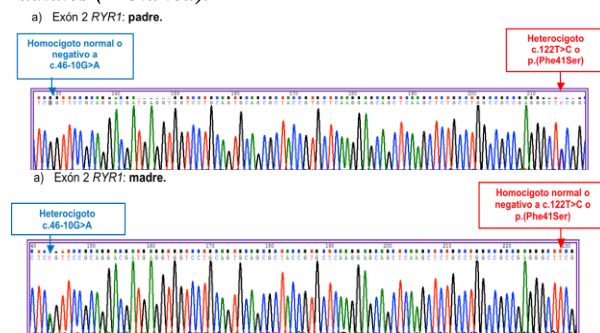


Fig. 1: Electroferogramas (EF) parciales (cadena forward) del exón 2 y extremo 3' del intrón 1 del gen *RYR1*. El análisis de los EF corrobora el estatus de portador o heterocigoto para la VP NM\_000540.2:c.122T>C o p.(Phe41Ser) (rs766407858) en el padre y de la VUS NM\_000540.2:c.46-10G>A (extremo 3' del intrón 1) en la madre.

**Conclusiones.** Muy recientemente las MC por *RYR1* han sido asociadas a fenotipo histopatológico centronuclear.<sup>1</sup> Nuestro paciente presenta el fenotipo histopatológico centronuclear, la variante c.46-10G>A en el *RYR1* se está comportando como patógena recesiva. El Dx clínico-patológico debe ser complementado con el molecular para establecer el Dx certero.

**Agradecimientos.** Sanofi-Genzyme.

**Bibliografía.** 1. Samoes R. J Neuromuscul Dis. 2017;4(1):67-76

## TAMIZ POR MLPA COMO HERRAMIENTA DE APOYO EN EL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES NEUROLÓGICOS

Eva Ramírez Arroyo<sup>1</sup>, David A. Sosa Sánchez<sup>1</sup>, Saúl Garza Morales<sup>2</sup>, Silvina N. Contreras Capetillo<sup>3</sup>, Dora Gilda Mayén Molina<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Unidad de Genética Hospital Ángeles Lomas, <sup>2</sup>Instituto Nacional de Perinatología IER <sup>3</sup>Fundación “Todos Somos Diferentes” [eva.ramirez@unidadgenetica.com](mailto:eva.ramirez@unidadgenetica.com)

Palabras claves: MLPA, microdeleciones

**Introducción.** En el 30% de pacientes con retardo del neurodesarrollo o trastorno del espectro autista se encuentra una causa de origen genético ya sea sindrómica o asociado a mutaciones en diversos genes (1). La presencia de una alteración genética permite conocer riesgos de recurrencia y así proporcionar, en ocasiones, también el pronóstico reproductivo de los padres de éste. Por medio de la técnica de Amplificación Múltiple Dependiente de Ligasa (MLPA por sus siglas en inglés) es posible ofrecerle al médico tratante una prueba de tamiz a través de la cual en forma simultánea es posible descartar en un solo ensayo diversas causas de origen genético (2,3). Esta técnica permite además, caracterizar rearrreglos estructurales específicos detectados en el cariotipo.

El objetivo del presente estudio es describir la utilidad de la técnica de MLPA como apoyo diagnóstico en pacientes neurológicos.

**Material.** Se incluyeron las muestras recibidas en la Unidad de Genética del Hospital Ángeles Lomas en el periodo comprendido del 22 de Mayo de 2012 al 31 de Agosto de 2017 de pacientes con alteraciones neurológicas. Se empleó la técnica de MLPA de MRC-Holland, el termociclador GeneAmp 9700 y el secuenciador automático 3130 Genetic Analyzer de Applied Biosystems y el programa Coffalyser.

**Método.** A las muestras de sangre periférica en EDTA se les realizó extracción manual de ADN por columna con el kit ReliaPrep gBlood Miniprep System, Promega. Siguiendo el protocolo de MRC-Holland se realizó la técnica de MLPA empleando las salsas P245 Microdeletions y P343 Autism1, MRC-Holland, de acuerdo a la indicación del médico tratante. Los amplificadores obtenidos se separaron por electroforesis capilar y empleando el programa Coffalyser se realizó la interpretación de los electroferogramas. En los diferentes ensayos se emplearon dos o tres referencias, una referencia positiva y un control sin ADN.

**Resultados.** Durante el período de estudio se analizaron un total 155 muestras de pacientes neurológicos, 48 mujeres y 107 hombres (1:2), con un promedio de edad de 4 años 6 meses (rango de 6 meses a 17 años): 87 muestras para perfil autista y 51 para enfermedades con retardo en el neurodesarrollo (microdeleciones). Así como, dos pacientes con

cariotipo con rearrreglos cromosómicos. Se encontraron 9 patrones anormales que representan el 5.8% del total. En el tamiz de autismo se detectó una duplicación de la sonda *CHRNA7-4*, de origen paterno. Con respecto al ensayo de microdeleciones, se observaron cinco pacientes con patrones anormales de la sonda *ZFY4*, cuatro de ellos con duplicaciones y uno con delección en heterocigosis. Tres pacientes presentaron patrones anormales en las sondas *SNRPN-u1b* (Figura 1) y *RABL2B-9*; el tercero en las sondas *SNRPN-u1b*, *SNRPN-3* y *UBE3A-4* todas delecciones en heterocigosis..

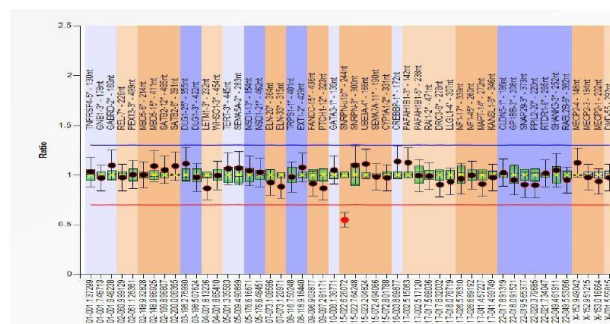


Figura 1. Delección en la sonda *SNRPN-u1b* en heterocigosis. Salsa P245 Microdeletion, MRC-Holland.

**Conclusiones.** El empleo de la técnica de MLPA nos permite descartar una gran cantidad de síndromes asociados a trastornos neurológicos.

A pesar del número de pacientes y la baja frecuencia de los Síndromes de Prader-Willi (1:25.000), Angelman y Phelan-McDermid se detectó un caso de cada uno de estos síndromes, con respecto al S. Phelan-McDermid, la delección no se detectó en *SHANK3* sino en el gen *RABL2B*.

### Bibliografía.

- Hudgins, Toriello, Enns, Hoyme. Oxford Univ Press, 2014
- Loghmani H, Kariminejad A, Zamani G, Ghalandary M, Bozorgmehr B, et al. Investigation of Microdeletions in syndromic Intellectual disability by MLPA in Iranian Population. Archives of Iranian Medicine (2014)17:7:471-474
- Morozin L, Dumick K, Odak L and Barisic I. Multiplex ligation-dependent probe amplification workflow for the detection of submicroscopic chromosomal abnormalities in patients with developmental delay/intellectual disability. Molecular Cytogenetics (2013)6:7.

## EXPERIENCIA DE LA SECUENCIACIÓN MASIVA (NGS) EN EL DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE DISTROFIAS MUSCULARES DE CINTURAS AUTOSÓMICO RECESIVAS EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIROLOGÍA MANUEL VELASCO SUÁREZ.

Alejandra Camacho Molina<sup>1</sup>, Ekaterina Kazakova<sup>1</sup>, Antonio Villa Romero<sup>4</sup>, Francisca Fernández Valverde<sup>3</sup>, Ishar Solís Sánchez<sup>2</sup>, María Elena Cano Meza<sup>2</sup>, Edwin Steven Vargas Cañas<sup>2</sup>.

1. Servicio de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez (INNN), Ciudad de México, México. 2. Clínica de Enfermedades Neuromusculares, INNN, Ciudad de México, México. 3. Laboratorio de Patología Experimental, INNN, Ciudad de México, México. 4. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Correo: [dralejandragenetica@gmail.com](mailto:dralejandragenetica@gmail.com)

Palabras clave: secuenciación masiva, NGS, distrofia muscular de cinturas.

**Introducción.** Distrofias musculares de cinturas (LGMD), grupo heterogéneo de miopatías con debilidad muscular progresiva, pérdida de masa muscular, sustitución de tejido adiposo y/o conectivo en biopsia muscular. Como grupo tienen una prevalencia de 1 a 9/100 000.<sup>3</sup> A pesar de un fenotipo subyacente homogéneo, LGMD poseen una amplia variabilidad genética, fenotípica, fisiopatogénica y racial. Más de 30 tipos de LGMD han sido definidos, clasificados en Autosómico Dominantes (1A a 1H), Autosómico Recesivos (AR, 2A a 2W), Ligadas al cromosoma X.<sup>1</sup>

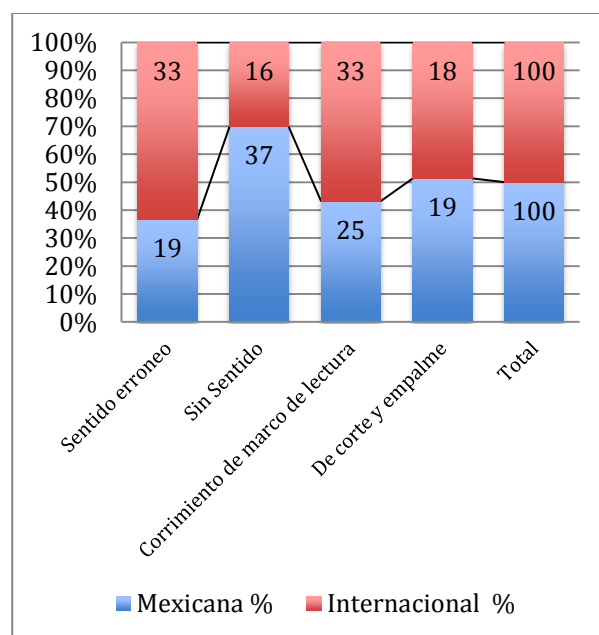
Objetivo de trabajo: Describir resultados de NGS en pacientes con Dx clínico de LGMD AR.

**Material.** 35 pacientes de consulta externa de Clínica de Enfermedades Neuromusculares con sospecha Dx de LGMD. Todos los pacientes recibieron asesoramiento genético previo a la toma de muestra y al entregar el resultado; después del consentimiento informado se obtuvo muestra de sangre periférica en papel filtro Whatman 903TM.

**Métodos.** Se realizó NGS de 10 genes causales de LGMD AR 2A, 2B, 2C, 2D, 2E, 2F, 2G, 2I, 2L y 2V (*CAPN3*, *DYSF*, *SGCG*, *SGCA*, *SGCB*, *SGCD*, *TCAP*, *FKRP*, *ANO5*, *GAA* respectivamente). Las muestras se procesaron en DEL Medicina Laboratorial, Sao Paulo, Brasil.

**Resultados.** En 12/35 (34%) pacientes se logró llegar al Dx molecular definitivo, entre ellos en 7/12 (58%) se reportó variante patogénica (VP) en *DYSF*, en 5/12 (42%) VP en *CAPN3* (incluyendo caso familiar de 3 integrantes). En 3/35 (9%) se reportó presencia de una variante molecular de significado clínico a determinar (VP heterocigota o Variante de Significado Incierto).

**Fig. 1. Frecuencia comparativa de tipo de VP en *DYSF*.**<sup>3</sup>



**Conclusiones.** Para seguimiento, pronóstico, asesoramiento genético y tratamiento específico el Dx etiológico certero es indispensable. El Dx molecular por NGS es la herramienta idónea para padecimientos con amplia heterogeneidad genética y solapamiento fenotípico. La elección correcta del panel, así como el asesoramiento genético previo a la toma de muestra y a la entrega del resultado debe realizarse por genetistas calificados.

**Agradecimientos.** Proyecto financiado por Sanofi - Genzyme.

### Bibliografía.

1. Nigro V., Savarese M. 2014. Acta Myol. XXXIII: p.1-12
2. Wicklund MP., Kisse JT. 2014. Neurol Clin 32;729-749
3. Harris E, Bladen CL, Mayhew A, James M, Bettinson K et al. 2016. Neurol Genet. Aug 4;2(4):e8

**SALÓN UXMAL 6**

**Viernes 1 de diciembre, de 10:50 a 12:05 h**

**Coordinadores: Dra. María Teresa Villarreal Molina y Dra Astrid Rasmussen**

**Áreas: EA Y EG**

Clave	Horario	Trabajo, ponente, e Institución.
EA-1	10:50 a 11:04	GENÓMICA TRASLACIONAL: EL NODO MEXICANO DEL VARIOMA HUMANO COMO UN EJEMPLO. <b>Luz Berenice López Hernández</b> , Augusto Rojas Martínez, Silvia García, Martha Eunice Rodríguez Arellano, Sofía Lizeth Alcaraz Estrada, Leticia Cortés Espinosa, María Guadalupe López Cardona, Alfredo Cortés Algara, Juan Carlos Zenteno Ruiz, Julio Granados Arriola, Luis Rubén Duran Fontes y Ramón Coral Vázquez. <b>Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado</b> , Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Instituto de Oftalmología F.A.P. Conde de Valenciana, I.A.P. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.
EG-2	11:05 a 11:19	CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DE LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA DE CAUSA GENÉTICA EN UN GRUPO DE PACIENTES MEXICANOS DIAGNÓSTICADOS CON MIOCARDIOPATÍA DILATADA IDIOPÁTICA O FAMILIAR. <b>Rigoberto Rosendo</b> , María Teresa Villarreal, Sandra Rosas, Enrique López-Mora, Haydee Miranda, Sandra Romero-Hidalgo, Gilberto Vargas-Alarcón, Laura Cleofas, Nydia Avila, Alessandra Carnevale. <b>Instituto Nacional de Medicina Genómica</b> , Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
EG-3	11:20 a 11:34	IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES EN GENES ASOCIADOS A CARDIOMIOPATÍAS EN SÍNDROMES DE MUERTE SÚBITA CARDIACA <b>José Gorgonio Acuña Ochoa</b> , Norma Alicia Balderrábano Saucedo, Dan Hu, María Yajaira Alvarado Cervantes, Vianca Lizeth Ibarra García, Ryan Pfeiffer, Yuesheng Wu, Tabitha Carrier, Eliakym Arámbula Meraz, Héctor Barajas Martínez. <b>Laboratorio de Genética y Biología Molecular, Universidad Autónoma de Sinaloa</b> . Departamento de Cardiología, Hospital Infantil de México "Federico Gómez". Molecular Genetics Department, Masonic Medical Research Laboratory, Utica, NY.
EG-4	11:35 a 11:49	EL INCREMENTO EN LA LONGITUD DE LOS TELÓMEROS EN LÍNEAS LINFOBLASTOIDES TRATADAS CON LITIO ES MÁS SIGNIFICATIVO EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR TIPO I QUE EN CONTROLES. <b>Nancy Monroy Jaramillo</b> , Gabriel Fries, Gabriela Colpo, Charles Bowden, Consuelo Walss-Bass. Translational Psychiatry Program, Department of Psychiatry, <b>Behavioral Sciences, McGovern Medical School, University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth)</b> , Houston, TX, EUA.
EG-5	11:50 a 12:05	PERFILES DE EXPRESIÓN Y METILACIÓN DE DNA EN TEJIDO TUMORAL DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO ANTES Y DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA NEO ADYUVANTE CON TENDENCIA A PREDECIR SOBREVIDA. <b>Sandra K. Santuario-Facio</b> , Servando Cardona-Huerta, Lizeth A. Martínez-Jacobo, Raúl A. Sánchez Cornejo, Ramiro Elizondo-González, Roberto Parra-Saldivar, Ulises Mora-Álvarez, Gabriela S. Gómez- Macías, Álvaro Barboza-Quintana, Javier Valero-Gómez, Augusto Rojas-Martínez, Rocío Ortiz-López <b>Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud</b> . Tecnológico de Monterrey. Hospital San José, Centro de Cáncer de Mama, Unidad de Genómica del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, UANL Escuela de Ingeniería y Ciencias, Tecnológico de Monterrey, Campus Monterrey. Facultad de Ciencias Biológicas. UANL, Centro de Geociencias, UNAM.

## GENÓMICA TRASLACIONAL: EL NODO MEXICANO DEL VARIOMA HUMANO COMO UN EJEMPLO

Luz Berenice López Hernández, Augusto Rojas Martínez, Silvia García, Martha Eunice Rodríguez Arellano, Sofía Lizeth Alcaraz Estrada, Leticia Cortés Espinosa, María Guadalupe López Cardona, Alfredo Cortés Algara, Juan Carlos Zenteno Ruiz, Julio Granados Arriola, Luis Rubén Duran Fontes y Ramón Coral Vázquez

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Instituto de Oftalmología F.A.P. Conde de Valenciana, I.A.P. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

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

*Palabras clave: Nodo, Varioma, México*

**Introducción.** La investigación traslacional se dedica a facilitar la transición de la investigación básica en aplicaciones clínicas que redunden en beneficio de la salud. Se conoce que solo un 5% de las investigaciones promisorias llegan a la práctica clínica(1). Es por esto, que, en México, y en el ámbito de la genética humana, promover la genómica traslacional es crucial para contender con los actuales retos en investigación en salud. Para tales efectos, y en apego a la meta del proyecto del Varioma Humano (HVP): Reducir la enfermedad compartiendo la información genética (2, 3). Proponemos nuevas estrategias para el desarrollo de la genómica traslacional en nuestro país. Un nodo de acuerdo al HVP, es un repositorio electrónico de información genética que permite mejorar disponibilidad e interpretación de la información de variantes y elucidar como impactan la salud humana. Un nodo se compone de tres partes: 1) Conjunto de bases de datos de genes relevantes para la población en cuestión, 2) Estructura normativa y 3) Reglas de operación (4). En el presente trabajo presentamos la renovación del nodo mexicano del Varioma Humano y una propuesta institucional para que las instituciones educativas y de salud, contribuyan al desarrollo de la genómica traslacional fortaleciendo el nodo mexicano del Varioma Humano. La propuesta se basa principalmente en tres líneas de acción: 1) puesta en funcionamiento del nodo, 2) realizar actividades académicas para enseñar a los profesionales de la salud como debe emplearse el nodo y 3) formar grupos de trabajo traslacionales que constan de: un investigador básico, un investigador clínico y un investigador de alto nivel (SNI nivel 3). Se establecen metas e indicadores a corto y mediano plazo, los cuales deben ser cumplidos por los grupos de trabajo y expuestos públicamente para su análisis y discusión.

**Material:** Para el funcionamiento del nodo se empleó el software LOVD 3.

**Métodos:** Es un estudio descriptivo sobre estrategias para impulsar la genómica traslacional a través de la puesta en funcionamiento del nodo mexicano del Varioma Humano.

**Resultados:** Se instauraron las nuevas directrices y el sitio del nodo mexicano del varioma humano (<http://mexico.lovd.org/>), se seleccionaron los genes con los que iniciaría el nodo y finalmente se establecieron estrategias educativas para promover su utilización

**Conclusiones:** La información genética puede emplearse para promover la genómica traslacional, pero requiere de una comunidad con conocimiento de cómo emplearlo. La bioinformática en el área médica es de suma importancia y es necesario realizar actividades educativas y de difusión para que el nodo mexicano del Varioma Humano.

**Agradecimientos:** Leiden University Medical Center, LOVD group.

### **Bibliografía:**

1. Ioannidis JP. Materializing research promises: opportunities, priorities and conflicts in translational medicine. *J Transl Med.* 2004;2(1):5.
2. Patrinos GP, Smith TD, Howard H, Al-Mulla F, Chouchane L, Hadjisavvas A, et al. Human Variome Project country nodes: documenting genetic information within a country. *Hum Mutat.* 2012;33(11):1513-9.
3. McCabe ER. Translational genomics in medical genetics. *Genet Med.* 2002;4(6):468-71.
4. AlAama J, Smith TD, Lo A, Howard H, Kline AA, Lange M, et al. Initiating a Human Variome Project Country Node. *Hum Mutat.* 2011;32(5):501-6.



## CARACTERIZACIÓN GENÓMICA DE LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA DE CAUSA GENÉTICA EN UN GRUPO DE PACIENTES MEXICANOS DIAGNÓSTICADOS CON MIOCARDIOPATÍA DILATADA IDIOPÁTICA O FAMILIAR.

Rigoberto Rosendo<sup>1</sup>, María Teresa Villarreal<sup>1</sup>, Sandra Rosas<sup>1</sup>, Enrique López-Mora<sup>2</sup>, Haydee Miranda<sup>1</sup>, Sandra Romero-Hidalgo<sup>1</sup>, Gilberto Vargas-Alarcón<sup>2</sup>, Laura Cleofas<sup>1</sup>, Nydia Avila<sup>2</sup>, Alessandra Carnevale<sup>1</sup>.

Instituto Nacional de Medicina Genómica<sup>1</sup>, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez<sup>2</sup>  
[acarnevale@inmegen.gob.mx](mailto:acarnevale@inmegen.gob.mx)

*Palabras Clave: cardiomiopatía dilatada, mutaciones*

**Introducción.** La Miocardiopatía Dilatada (MCD) se caracteriza por dilatación y alteraciones en la contracción del ventrículo izquierdo o ambos, con disfunción sistólica, fracción de eyección menor a 45% y falla cardíaca, a menudo arritmia y muerte súbita. Su prevalencia es de 1 en 2740 personas, es la primera indicación de trasplante de corazón. La MCD idiopática en 20 a 50% es de causa genética con diferentes modos de herencia. Se han identificado mutaciones en más de 100 genes causales de MCD familiar, que han mostrado diferencias en su frecuencia y expresión dependiendo de la población en que se estudie. En México no hay estudios genéticos de MCD familiar. El diagnóstico molecular permitiría identificar portadores en forma presintomática e incidir positivamente en la morbimortalidad, mejorando el pronóstico de los pacientes(1-3).

**Objetivo.** Describir el espectro de las mutaciones causales en un grupo de pacientes mexicanos con miocardiopatía dilatada idiopática y familiar, mediante secuenciación masiva.

**Material.** DNA de pacientes con diagnóstico de MCD idiopática o familiar del INCICH estudiados durante doce meses y datos clínico-genéticos de los mismos. Plataforma de secuenciación de Ion Torrent e Illumina con sus kit respectivos. Equipo de cómputo.

**Métodos.** Se prepararon librerías de DNA, se enriquecieron regiones blanco y se secuenciaron exones y de las regiones intrónicas flanqueantes de genes responsables de MCD, mediante una plataforma de Ion Torrent e Illumina., Sse diseñaron dos kit, uno de 31 genes asociados a MCD y un segundo de 171 genes relacionados a enfermedades de corazón, 59 de ellos a MCD. Para el análisis de los resultados se usaron software especializados, se comprobaron las

variantes con secuenciación capilar y se está completando el estudio con pruebas funcionales.

**Resultados.** Se secuenció el DNA genómico de 48 casos índice, Se observaron eEn 24 de los 48 pacientes (52.08%), se observaron 38 variantes, que son exónicas, no son SNP y ninguna se repite, tres de ellas son patogénicas, ocho son variantes de significado incierto (siete relacionadas a enfermedades cardiovasculares o trastornos de la conducción y una a otro padecimiento) y 27 variantes sólo se predicen dañinas. De estos 24 casos en donde se observaron variantes, 13 tenían una variante, 11 casos se observaron dos variantes y en un caso tres variantes.

**Conclusiones.** Como se ha descrito en otras poblaciones, se observa gran heterogeneidad genética, ya que todos los casos presentan una variante diferente, y la frecuencia en la que se presentan en los genes asociados a MCD difiere de lo reportado. Encontramos probable herencia digénica en 12 casos. Estos son los primeros resultados de un estudio multidisciplinario de las miocardiopatías en México mediante el cual se pretende establecer una estrategia de diagnóstico molecular de estas enfermedades.

**Agradecimientos.** Al INMEGEN, al INCICH, al apoyo de CONACYT y todos los colaboradores que hicieron posible este trabajo.

### **Bibliografía.**

1. Haas J. Atlas of the clinical genetics of human dilated cardiomyopathy. *European Heart Journal*. 2015;1123–35.
2. Serra AP. Genetic basis of dilated cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2016;461–72.
3. Campuzano O. Determining the Pathogenicity of Genetic Variants Associated with Cardiac Channelopathies. *Scientific Reports*. 2015:1-6.

## IDENTIFICACIÓN DE MUTACIONES EN GENES ASOCIADOS A CARDIOMIOPATÍAS EN SÍNDROMES DE MUERTE SÚBITA CARDIACA

José Gorgonio Acuña Ochoa<sup>1</sup>, Norma Alicia Balderrábano Saucedo<sup>2</sup>, Dan Hu<sup>3</sup>, María Yajaira Alvarado Cervantes<sup>1</sup>, Vianca Lizeth Ibarra García<sup>1</sup>, Ryan Pfeiffer<sup>3</sup>, Yuesheng Wu<sup>3</sup>, Tabitha Carrier<sup>3</sup>, Eliakym Arámbula Meraz<sup>1</sup>, Héctor Barajas Martínez<sup>3</sup>. 1- Laboratorio de Genética y Biología Molecular, Universidad Autónoma de Sinaloa. Culiacán, Sinaloa. 2- Departamento de Cardiología, Hospital Infantil de México “Federico Gómez”. Ciudad de México. 3- Molecular Genetics Department, Masonic Medical Research Laboratory, Utica, Nueva York. [joseg\\_15ac@hotmail.com](mailto:joseg_15ac@hotmail.com), [barajash@mmrl.edu](mailto:barajash@mmrl.edu)

Palabras clave: *SCD*, *ACTC1*, *secuenciación masiva*.

**Introducción.** La muerte súbita cardiaca (*SCD*) es una muerte natural inesperada que causa entre 4 y 5 millones de muertes en el mundo (1). La *SCD* ocurre en un lapso menor a una hora y el fenotipo más común asociado son las arritmias, comportamientos electrofisiológicos cardiacos anormales (2). Las condiciones genéticas más conocidas que se sabe que provocan arritmias son las malfunciones eléctricas (canalopatías) y las anomalías en la estructura del corazón (cardiomiopatías) (3), por lo que se vuelve indispensable la identificación de las variantes genéticas que predisponen a las patologías cardiacas mencionadas.

En el presente trabajo se pretende buscar la presencia de variantes patogénicas en genes relacionados con la estructura del músculo cardiaco.

**Material y métodos.** Se trabajó con DNA genómico de sangre periférica de seis pacientes, previamente diagnosticados con problemas cardiacos mediante análisis clínico, electrocardiográfico y ecocardiográfico. Se amplificaron los exones de 63 genes involucrados en la anatomía sana del corazón, siguiendo el protocolo *Ion AmpliSeq™ Library Preparation* de *Thermo Fisher Scientific*. A su vez, se realizó la secuenciación de nueva generación de estos genes mediante el sistema *Ion Proton™*. Se observó la información generada y se seleccionaron aquellos cambios nucleotídicos exónicos menores al 3% de frecuencia, según la base de datos de *Thousand Genomes*, y que estuvieran clasificados como potencialmente dañinos por los predictores *in silico* SIFT, Polyphen y Grantham. Se diseñaron oligonucleótidos para confirmar dichas mutaciones mediante electroforesis capilar con un secuenciador ABI PRISM 3100-Avant de *Applied Biosystems*. Finalmente, se analizó la heredabilidad de las mutaciones en los probando que fuese posible.

**Resultados.** Se encontraron un total de 32 mutaciones desplegadas dentro de 13 genes diferentes, siendo el gen *TTN* el que más mutaciones presentaba. De estas mutaciones, 27 fueron diferentes. Por otro lado, se encontró una mutación en el gen de actina cardiaca (*ACTC1*) que además de ser nueva, no se encontraba en los padres asintomáticos del probando.

**Discusión y conclusión.** Diferentes estudios han propuesto marcadores genéticos involucrados en la etiología de la *SCD*, sin embargo, el nivel de penetrancia de las variantes encontradas no ha sido significativo para validar el diagnóstico clínico. En el presente análisis, se encontraron siete mutaciones que no han sido descritas anteriormente en la literatura. No existe un único gen responsable del padecimiento de *SCD*. Lo anterior puede reflejarse en este trabajo por la existencia de una situación poligénica de mutaciones encontradas en pacientes con cardiomiopatías. Sin embargo, existe la posibilidad de que la mutación nueva y *de novo* encontrada en *ACTC1*, sea pieza clave en el desencadenamiento de cardiomiopatía dilatada en el probando, ya que esta es una de las principales proteínas que componen el sarcómero y que permite la contracción muscular al seguir el proceso de excitación-contracción. Diversas mutaciones en *ACTC1* han sido relacionadas con cardiomiopatías, no obstante, la mutación encontrada en este estudio es un caso muy raro, ya que fue adquirida “espontáneamente” y no ha sido reportada antes. Futuros estudios son necesarios para analizar el cambio que esta mutación provoca en la proteína, así como estudios funcionales.

**Agradecimientos.** Esta investigación se realizó gracias al apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) en México, así como con recursos de las fundaciones de Verizon, *American Heart Association* y *Masonic Medical Donation* de Nueva York.

### Bibliografía.

1. de Asmundis C, Brugada P. Epidemiología de la muerte súbita cardiaca. 2013. *Rev Esp Cardiol Supl* 13: 2-6.
2. Barajas-Martinez H, Hu D, Goodrow R, Joyce J, Antzelevitch C. Electrophysiologic characteristics and pharmacologic response of human cardiomyocytes isolated from a patient with hypertrophic cardiomyopathy. 2013. *Pacing Clin Electrophysiol*. 36: 1512-1515.
3. Fernández F, Saraquella-Brugada G, Brugada J, Brugada R, Campuzano O. Cardiac Channelopathies and Sudden Death: Recent Clinical and Genetic Advances. 2017. *Biol* 6: 1-21.

## EL INCREMENTO EN LA LONGITUD DE LOS TELÓMEROS EN LÍNEAS LINFOBLASTOIDES TRATADAS CON LITIO ES MÁS SIGNIFICATIVO EN PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR TIPO I QUE EN CONTROLES

Nancy Monroy Jaramillo<sup>1,2</sup>, Gabriel Fries<sup>1</sup>, Gabriela Colpo<sup>1</sup>, Charles Bowden<sup>3</sup>, Consuelo Walss-Bass<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Translational Psychiatry Program, Department of Psychiatry, Behavioral Sciences, McGovern Medical School, University of Texas Health Science Center at Houston (UTHealth), Houston, TX, EUA.

<sup>2</sup>Departamento de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, Manuel Velasco Suárez, CDMX, México. <sup>3</sup>Department of Psychiatry, University of Texas Health Science Center in San Antonio (UTHSCSA), TX, USA. [Consuelo.WalssBass@uth.tmc.edu](mailto:Consuelo.WalssBass@uth.tmc.edu) [nancy97@unam.mx](mailto:nancy97@unam.mx)

*Longitud de telómeros, telomerasa, trastorno bipolar tipo I.*

**Introducción.** El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad psiquiátrica caracterizada por períodos de alteración del estado del ánimo, problemas con el funcionamiento diario, intentos de suicidio y envejecimiento prematuro. La longitud de los telómeros en leucocitos (LTL) es un indicador de la edad biológica y se asocia con mayor riesgo para desarrollar varias enfermedades crónicas, incluyendo a las entidades psiquiátricas. En relación al TB, algunos estudios han encontrado la LTL más corta en pacientes que en controles (1-3); mientras que otros no reportan diferencias (4). Estas discrepancias se deben a diversos factores, incluyendo respuesta al tratamiento. El litio es un estabilizador del estado de ánimo empleado en el tratamiento del TB; aunque se desconocen sus mecanismos farmacológicos, existe evidencia de que su uso a largo plazo se asocia con LTL más larga en pacientes con TB y se sugiere que puede inducir a la telomerasa (5). El objetivo de este trabajo fue determinar si el tratamiento *in vitro* con litio tiene efecto en la LTL en líneas celulares linfoblastoides (LCL) de pacientes con TB. **Material y métodos.** Se reclutaron 60 pacientes con TB y 17 controles (CT) pareados, previo consentimiento informado. Se generaron líneas LCL a partir de leucocitos de los participantes y se trataron con litio [1mM] o vehículo por 7 días. Se extrajo DNA y RNA. La LTL y la expresión de *TERT* que codifica para la telomerasa se evaluaron mediante PCR cuantitativo. Los programas SPSS y *Graphpad* se emplearon en el análisis estadístico. **Resultados.** La LTL fue más corta en los pacientes comparada con CT en ambos grupos (tratado con litio y vehículo). El tratamiento con litio causó un incremento en la LTL en CT ( $p=0.0386$ ) y en pacientes ( $p<0.0001$ ; prueba de Wilcoxon). El porcentaje de incremento en los

telómeros fue 8.86% en CT y 29.78% en casos. Después de la comparación múltiple, la diferencia de LTL persistió entre CT-vehículo y pacientes TB-vehículo, ( $p=0.002$ , Kruskal-Wallis). Hubo correlación negativa entre la LTL y la edad en todos los grupos analizados como ha sido descrito previamente. Los niveles de mRNA de *TERT* fueron mayores en pacientes vs. CT (grupo vehículo y grupo tratado con litio). Los niveles de *TERT* fueron mayores en casos que en CT; aunque la correlación negativa bivariada entre cambios en la LTL y la expresión de *TERT* no mostró significancia estadística en CT y en pacientes. La expresión de *TERT* mostró correlación con el número de episodios previos, sugiriendo que mayor expresión de *TERT* se asocia con menor número de episodios ( $r=0.607$ ,  $p=0.0001$ ,  $N=42$ ). **Conclusiones.** Demostramos que los pacientes con TB tienen LTL más corta que los CT pareados. Después del tratamiento con litio, la LTL en LCL de pacientes se incrementó significativamente 3 veces más que los CT, demostrando que puede ser un rasgo reversible *in vitro* y que podría modularse, en parte, por factores genéticos de susceptibilidad en casos. La LTL como marcador de edad-biológica y la telomerasa participan en los procesos de envejecimiento y anti-apoptosis. La protección del litio sobre los telómeros podría modular la LTL. Estos resultados deberán replicarse y explicarse en un contexto biológico.

**Bibliografía.** <sup>1</sup>Rizzo LB, et al. 2013 Bipolar Disord 15:832-838. <sup>2</sup>Lima IM et al. 2015 J Affect Disord 172:43-47. <sup>3</sup>Barbé-Tuana FM et al. 2016 Rev Bras Psiquiatr 17:0. <sup>4</sup>Colpo GD et al. 2015 J Affect Disord 186:241-248. <sup>5</sup>Martinsson L et al. 2013 Transl Psychiatry 3, e261.



## PERFILES DE EXPRESIÓN Y METILACIÓN DE DNA EN TEJIDO TUMORAL DE CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO ANTES Y DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA NEO ADYUVANTE CON TENDENCIA A PREDECIR SOBREVIDA.

Sandra K. Santuario-Facio (1), Servando Cardona-Huerta (2), Lizeth A. Martínez-Jacobo (3), Raúl A. Sánchez Cornejo (4), Ramiro Elizondo-González (5), Roberto Parra-Saldivar (4), Ulises Mora-Álvarez (6), Gabriela S. Gómez- Macías (1), Álvaro Barboza-Quintana (1), Javier Valero-Gómez (2), Augusto Rojas-Martínez (1), Rocío Ortiz-López (1\*).

(1) Tecnológico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Monterrey, NL. (2) Tecnológico de Monterrey. Hospital San José, Centro de Cáncer de Mama, Monterrey, NL. (3) Unidad de Genómica del Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, UANL. Monterrey, NL. (4) Escuela de Ingeniería y Ciencias, Tecnológico de Monterrey, Campus Monterrey, NL. (5) Facultad de Ciencias Biológicas. UANL, Monterrey, NL. (6) Centro de Geociencias, UNAM. Qro.  
[sandra.santuariof@gmail.com](mailto:sandra.santuariof@gmail.com), [rortizlopez@gmail.com](mailto:rortizlopez@gmail.com)\*

Palabras clave: *metilación, DUSP1, cáncer de mama triple negativo.*

**Introducción:** El Cáncer de Mama Triple Negativo (CMTN) es un subtipo de Cáncer de Mama el cual carece de la expresión de los RE, RP y ausencia en la amplificación del HER2. Los tumores CMTN tienen mal pronóstico y no existe hasta ahora un blanco terapéutico efectivo. La quimioterapia y la cirugía son las únicas opciones de tratamiento para las pacientes con CMTN. El objetivo de este trabajo fue analizar los perfiles de expresión y metilación de DNA para identificar cambios moleculares afectados por los agentes quimioterapéuticos que puedan predecir la sobrevida de las pacientes.

**Material:** Plataforma Affymetrix para el análisis de expresión genética (Human U-133 2.0 Plus). Análisis de metilación por secuenciación masiva: kit SureSelect Methyl-Seq Target Enrichment System (Agilent) para la generación de librerías y el equipo HiSeq2500 para la secuenciación.

**Métodos:** El análisis de expresión genética se realizó en 41 muestras de RNA provenientes de tejido tumoral de pacientes con CMTN, 25 muestras colectadas antes y 16 muestras colectadas después del tratamiento con quimioterapia neo adyuvante (TQN). Para el análisis de metilación de DNA se usó DNA genómico extraído de tejido tumoral proveniente de 10 muestras colectadas antes y 9 muestras colectadas después del TQN.

**Resultados:** El perfil de expresión diferencial incluyen 11 genes (Fold Change= 4, ANOVA  $p$ -value  $\leq$  0.05). El 81% de los genes diferencialmente expresados están relacionados al sistema inmune (CXCL11, FCRL5, IGHG1, IGKV1-17, IGKV1-39, IGKV4-1, IGLL5, MS4A1, y

PAX5), el resto 19% están relacionados a la regulación del ciclo celular (DUSP1 y FOS). El análisis de metilación muestra 129 regiones diferencialmente metiladas (metilación diferencial  $\geq$  30% y  $q$ -value  $<$ 0.01). De los genes diferencialmente expresados solo dos están diferencialmente hipermetilados, (IGLL5 y DUSP1). La hipermetilación de DUSP1 ha sido recientemente asociado al estatus de CMTN (1) tanto en DNA tumoral como de leucocitos de sangre periférica. El estado de metilación del gen IGLL5 no se ha reportado previamente, tampoco se ha relacionado con CMTN. En un análisis de componentes principales se observan dos agrupaciones basándose en el perfil de metilación, este análisis tiene una tendencia a discriminar a pacientes con diferencias en la sobrevida ( $p$  value=0.31).

**Conclusiones:** En las muestras analizadas el 19% de los genes diferencialmente expresados (IGLL5 y DUSP1) entre las muestras de antes y después del tratamiento parecen ser regulados por cambios en la metilación global. Se pretende realizar una validación del estado de hipermetilación de DUSP1 y IGLL5 en una cohorte mayor de pacientes con el propósito de evaluar su efecto sobre la sobrevida de las pacientes.

**Agradecimientos:** CONACYT beca posgrado (CVU: 217104) y financiamiento del proyecto (SALUD 2011-162301).

**Bibliografía:** 1. Li J, Chen Y, Yu H, Tian J, Yuan F, Fan J, et al. DUSP1 promoter methylation in peripheral blood leukocyte is associated with triple-negative breast cancer risk. *Scientific Reports*. 2017;7:43011.

**SALÓN UXMAL 7**

**Viernes 1 de diciembre, de 10:50 a 12:05 h**

**Coordinadores: Dra. Marisol López López y Dra. Alma Faviola Favela-Mendoza**

**Áreas: FT y EM**

Clave	Horario	Trabajo, ponente, e Institución.
<b>FT-1</b>	10:50 a 11:04	AUMENTO DE LA EFICIENCIA DE DIFERENCIACIÓN CARDÍACA A PARTIR DE LAS CÉLULAS TRONCALES DERIVADAS DE TEJIDO ADIPOSO. <b>Blanca Rebeca Ibarra Ibarra</b> , Araceli Páez Arenas, Elvira Varela López, Felipe Alonso Massó Rojas. <b>Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez</b> , Departamento de Fisiología Sección Biología Celular.
<b>FT-2</b>	11:05 a 11:19	COMPARACIÓN DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOCOMPARABLES Y PRODUCTOS COPIA DE FILGRASTIM CON EL INNOVADOR. <b>Maripaz Márquez</b> , Liem Andhyk Halim, Roel Fransiscus Maas-Bakker, Gilberto Castañeda-Hernández, Wim Jiskoot and Huub Schellekens Department of Pharmaceutics, <b>Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht University</b> , Departamento de Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav), Leiden Academic Centre for Drug Research, Leiden University, Leiden.
<b>FT-3</b>	11:20 a 11:34	IMPACTO DE LA VARIANTE g.61478G>A DE SCN2A EN LA RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS. <b>Alberto Ortega Vázquez</b> , Ingrid Fricke Galindo, Pablo Escobedo Cuevas, Manuel A. Barrón Cruz, Iris E. Martínez Juárez, Nancy Monroy Jaramillo, Irma S. Rojas Tomé, Helgi Jung Cook, Pedro Dorado Hernández, Eva Peñas Lledó, Adrián Llerena, Marisol López López. <b>Depto. de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco</b> ; Lab. de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez"; Depto. de Neurogenética, (INNN), Lab. de Neuropsicofarmacología, INNN, SCICAB/Escuela de Medicina, Universidad de Extremadura, España.
<b>EM-1</b>	11:35 a 11:49	ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DEL SISTEMA APLN/APJ EN INDIVIDUOS CON OBESIDAD GRADO III E HIPERTENSIÓN ARTERIAL <b>Luis Javier Cano Martínez</b> , Ramón Mauricio Coral Vázquez, Juan Pablo Méndez Blanco, Juan Carlos Pérez Razo, Silvia Trejo Sánchez, María del Carmen Marroquín Fernández, Patricia Canto Cetina. <b>Unidad de Investigación en Obesidad, Fac. Med., UNAM</b> ; .Esc. Sup. Med., IPN.; Div. Med. Genom., CMN "20 de Noviembre"; Clin. Int. Cir. Obes. y Enf. Metab. Hosp. Gral. "Dr. Rubén Leñero".
<b>EM-2</b>	11:50 a 12:05	SOBRE-EXPRESIÓN DE GENES <i>LIPE</i> , <i>ADIPOQ</i> Y <i>GOS2</i> EN ADIPOCITOS PRIMARIOS DERIVADOS DE TEJIDO ADIPOSO VISCERAL DE PACIENTES CON OBESIDAD METABÓLICAMENTE SANOS Y METABÓLICAMENTE EN RIESGO <b>Alejandro Hernández Patricio</b> , Eduardo Vera Gómez, J. Ariel Gutiérrez Buendía, Adriana Valeria Martínez Lezama, Cleotilde Magaña Suárez, Sofía Lizeth Alcaraz Estrada, Gabriela A. Domínguez Pérez, Alberto Melchor López, Paul Mondragón Terán y Juan A. Suárez Cuenca. <b>Laboratorio de Metabolismo Experimental e Investigación Clínica. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE.</b>

## AUMENTO DE LA EFICIENCIA DE DIFERENCIACIÓN CARDÍACA A PARTIR DE LAS CÉLULAS TRONCALES DERIVADAS DE TEJIDO ADIPOSO

Blanca Rebeca Ibarra Ibarra, Araceli Páez Arenas, Elvira Varela López, Felipe Alonso Massó Rojas.  
 Instituto Nacional de Cardiología, Ignacio Chávez, Departamento de Fisiología Sección Biología Celular.  
[drablancarebecaibarra@gmail.com](mailto:drablancarebecaibarra@gmail.com)

*Palabras clave: células troncales, cardiomiocitos, diferenciación*

**Introducción.** La terapia celular se ha convertido en los últimos años en un recurso para el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares, sin embargo, se ha observado variabilidad en la respuesta entre los pacientes. Una solución a dicha variabilidad es la generación de cardiomiocitos *in vitro*. Existen varios estudios sobre la diferenciación cardíaca de las células troncales derivadas de tejido adiposo (ASC), no obstante, la eficiencia de diferenciación hacia cardiomiocitos a partir de estas células es baja, menor al 1%. Aumentar la eficiencia podría ayudar a mejorar la generación de cardiomiocitos *in vitro*. **Objetivos.** Aumentar la eficiencia de diferenciación hacia cardiomiocito a partir de las ASC.

**Material.** Cultivos celulares de ASC de rata Wistar. Mantenimiento de cultivo con medio DMEM+10% suero fetal bovino + 1% antibiótico. Incubadora a 37°C con CO<sub>2</sub> al 5%. Factores de crecimiento BMP-4+VEGF, interleucina 6 (IL6) y Methocult™ M3134 (STEMCELLS™ Technologies).

**Métodos.** Extracción de ASC por medio de la obtención de grasa subcutánea y digestión enzimática. Caracterización por citometría de flujo (CF) e inmunofluorescencia de cultivos de ASC indiferenciadas con diversos marcadores de superficie y marcadores de diferenciación cardíaca. La diferenciación *in vitro* hacia cardiomiocito a partir de las ASC se realizó por medio de la inducción a la diferenciación cardíaca por medio de la adición de BMP-4 + VEGF +IL6 (Día 0-4). En el día 5, se agregó medio Methocult M3134+IL6 y/o DMEM+IL6. La eficiencia de diferenciación cardíaca se evaluó con CF, IF y qRT-PCR para marcadores de diferenciación cardíaca.

**Resultados.** La caracterización por medio de CF de las ASC indiferenciadas mostraron células positivas para: CD90, CD29, CD73, RT1A, CD44 Y CD106 y células negativas para CD45, CD34, CD31, CD105 y para marcadores cardíacos. Las células mostraron cambios

evidentes en la morfología celular a partir del día 10 del experimento. Se observaron células con estructuras similares a miofilamentos, células binucleadas, células con formas rectangulares apantalonadas similares a cardiomiocitos, no se observaron latidos espontáneos. En los días 30 y 45, se analizó por CF un marcador de diferenciación temprana (Nkx2.5) y un marcador de diferenciación tardía (Myh). El valor más alto observado para ambos marcadores se encontró en el día 30 en condición con M3134 siendo el porcentaje de células positivas para Nkx-2.5 (24.3%) y para Myh (22.7%). A los 45 días, se observó una disminución del porcentaje de células positivas para Nkx-2.5 (8.8%) y Myh (16.7%), sin embargo, los valores más altos se mantuvieron en la condición M3134. Para dicha condición, se demostró por IF a los 40 días la presencia de células positivas para Nkx-2.5 y Myh. En la misma condición, se observó amplificación de los genes de diferenciación cardíaca *Gata4*, *Mef2c*, *Myh6* y *Tnnt2*. En la réplica biológica a los 15 días se observaron células positivas por CF para Nkx2.5 (38.2%), *Gata-4* (4.03%), troponina I (18.3%) y Myh (25.3%), observándose los mismos cambios morfológicos observados previamente.

**Conclusiones.** Las células tratadas con M3134+BMP4+VEGF+IL6 obtuvieron una eficiencia de diferenciación de hasta 38.2% al día 15. A diferencia de otros protocolos, en donde se había observado una eficiencia baja, el uso de factores críticos de la cardiomiogénesis aunado a IL6 y un medio semisólido comercial a base de metilcelulosa parece favorecer y hacer más eficiente la diferenciación cardíaca a partir de las ASC para la generación de cardiomiocitos *in vitro*.

**Bibliografía.** 1) Rangappa S, Fen C, Lee EH, Bongso A, Kwang Wei ES. 2003. *Ann Thorac Surg* 75:775-779. 2) Planat-Bénard, V, Menard, C, André, M, Puceat, M, Perez, A, et al. 2004. *Circ. Res.* 94(2): 203-209. 3) Léobon B, Roncalli J, Joffre C, Mazo M, Boisson M, et al. 2009. *Cardiovasc Res* 83:757-67. 4) Burridge PW, Keller G, Gold JD, Wu JC. 2012. *Cell Stem Cell.* 10(1):16-28.

## COMPARACIÓN DE CALIDAD DE MEDICAMENTOS BIOCOMPARABLES Y PRODUCTOS COPIA DE FILGRASTIM CON EL INNOVADOR

Maripaz Márquez<sup>1,2\*</sup>, Liem Andhyk Halim<sup>1\*</sup>, Roel Fransiscus Maas-Bakker<sup>1</sup>, Gilberto Castañeda-Hernández<sup>2</sup>, Wim Jiskoot<sup>3</sup> and Huub Schellekens<sup>1</sup>

\*Estos autores contribuyeron igualmente.

<sup>1</sup>. Department of Pharmaceutics, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht University, Utrecht, The Netherlands. <sup>2</sup>. Departamento de Farmacología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav), Ciudad de México, México. <sup>3</sup>. Division of Drug Delivery Technology, Cluster BioTherapeutics, Leiden Academic Centre for Drug Research, Leiden University, Leiden, The Netherlands

maripaz.marquez@gmail.com

*Palabras clave: Biocomparable, filgrastim, caracterización de proteínas terapéuticas.*

**Introducción:** Filgrastim es un factor estimulante de colonias de granulocitos, su forma recombinante es ampliamente utilizada para tratar neutropenia congénita y aguda principalmente en pacientes con cáncer durante quimioterapia y radioterapia, VIH y personas que han tenido trasplante de médula ósea<sup>1</sup>. Después del vencimiento de la patente del medicamento innovador de filgrastim, los medicamentos biocomparables son aprobados en la Unión Europea tras demostrar ser similares respecto al innovador en calidad, seguridad y eficacia<sup>2</sup>. En mercados con regulación en desarrollo, los productos copia de filgrastim están disponibles, pero los datos de comparación en calidad son escasos<sup>2</sup>. En el presente estudio, mostramos un estudio comparativo directo sobre la calidad de medicamentos biocomparables y productos copia de filgrastim respecto al innovador.

**Material:** Zarzio<sup>®</sup> de Sandoz y Tevagrastim<sup>®</sup> de Teva Pharma son biocomparables con licencia en la Unión Europea, Biocilin<sup>®</sup> de Dong-A-Pharmaceutical y PDgrastim<sup>®</sup> de PooyeshDarou son productos copia de filgrastim disponibles en México e Irán, respectivamente. El innovador es Neupogen<sup>®</sup> de Amgen y está disponible mundialmente.

**Métodos:** Medicamentos biocomparables, productos copia de filgrastim y el innovador fueron evaluados por mapeo de

péptidos, dicroísmo circular, espectroscopia de fluorescencia, electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE), cromatografía por exclusión de tamaño (SEC-HPLC), cromatografía de líquidos de ultra-alta resolución (UPLC), prueba de endotoxina, microscopía de imágenes de flujo y ensayo *in vitro* de potencia.

**Resultados:** Zarzio<sup>®</sup> y Tevagrastim<sup>®</sup> tienen calidad comparable a Neupogen<sup>®</sup>. Biocilin<sup>®</sup> y PDgrastim<sup>®</sup> muestran menor y mayor actividad específica, respectivamente. Además, PDgrastim<sup>®</sup> contiene mayor nivel de impurezas y menor estabilidad térmica que el resto de los productos.

**Conclusion:** Con excepción de la diferencia en la actividad específica de los dos productos copia de filgrastim, no se encontraron diferencias sustanciales en la calidad de los medicamentos de filgrastim aquí estudiados.

**Agradecimientos:** Los autores agradecen a Ahmad S. Sediq por el apoyo técnico en la técnica de MFI. El presente estudio fue parcialmente patrocinado por Sandoz y beca a M.M. del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt).

### **Bibliografía:**

1. Wadhwa, M. & Thorpe, R. 2008. *Thromb Haemost.* 99:863-873.
2. de Mora, F. 2015. *Br J Clin Pharmacol.* 80:949-956.

## IMPACTO DE LA VARIANTE g.61478G>A DE SCN2A EN LA RESISTENCIA A FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

Alberto Ortega Vázquez<sup>1</sup>, Ingrid Fricke Galindo<sup>1</sup>, Pablo Escobedo Cuevas<sup>1</sup>, Manuel A. Barrón Cruz<sup>1</sup>, Iris E. Martínez Juárez<sup>2</sup>, Nancy Monroy Jaramillo<sup>3</sup>, Irma S. Rojas Tomé<sup>4</sup>, Helgi Jung Cook<sup>4</sup>, Pedro Dorado Hernández<sup>5</sup>, Eva Peñas Lledó<sup>5</sup>, Adrián Llerena<sup>5</sup>, Marisol López López<sup>1</sup>.  
betoov@yahoo.com.mx

<sup>1</sup>Depto. de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco (UAM-X), Ciudad de México (CDMX), México; <sup>2</sup>Lab. de Investigación Clínica, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNN), CDMX, México; <sup>3</sup>Depto. de Neurogenética, (INNN), CDMX, México. <sup>4</sup>Lab. de Neuropsicofarmacología, INNN, Ciudad de México, México; <sup>5</sup>CICAB/Escuela de Medicina, Universidad de Extremadura, España.

Palabras clave: *SCN1A*, *SCN2A* y antiepilepticos.

**Introducción.** La epilepsia farmacorresistente es aquella en la que existe falla a dos regímenes terapéuticos apropiados y bien tolerados, en monoterapia o en combinación para lograr la libertad de crisis sostenida. Aproximadamente 30%-40% de los pacientes con epilepsia no responden a los fármacos antiepilepticos (FAE) de primera línea incluyendo ácido valproico (VPA), carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT) y lamotrigina (LTG). En pacientes mexicanos se ha reportado 56% de resistencia a FAE. Estudios recientes sugieren que variantes en los genes *SCN1A* y *SCN2A* que codifican para la subunidad alfa de los canales de sodio (un sitio diana de VPA, CBZ, PHT y LTG) pueden tener implicaciones en la resistencia a estos FAE, sin embargo, los resultados obtenidos son controversiales (1-2).

El objetivo de este trabajo fue evaluar la asociación de variantes en *SCN1A* y *SCN2A* con la respuesta terapéutica a VPA, CBZ, PHT y LTG.

**Métodos.** Cumpliendo con los requerimientos éticos se incluyeron 232 pacientes con epilepsia tratados con dosis estándar de VPA (n=21), CBZ (n=77), PHT (n=13) y LTG (n=121) (56% mujeres; 14-73 años) de la consulta externa del INNNMVS. Para evaluar la respuesta farmacológica se consideraron 2 grupos: respondedores, aquellos pacientes que presentaron 0-1 crisis/mes, y no respondedores cuando presentaron >1 crisis/mes. Las variantes de *SCN1A* (g.25606G>A, g.42362G>A) y *SCN2A* (g.61478G>A, g.77592A>G), se determinaron con sondas TaqMan® mediante PCR tiempo real. En el análisis estadístico se utilizó la prueba exacta de Fisher.

**Resultados.** Las frecuencias alélicas de las variantes estudiadas entre ambos grupos de pacientes se muestran en la Tabla 1. Se encontró una diferencia

estadísticamente significativa en la frecuencia del alelo A para la variante g.61478G>A de *SCN2A* entre el grupo de respondedores y no respondedores (0.100 vs 0.186 respectivamente,  $P=0.012$ ). Se ha reportado que esta variante está asociada con una alteración de la conformación de los canales iónicos disminuyendo significativamente la respuesta terapéutica de los FAE. No se encontró asociación entre la resistencia al tratamiento y el resto de las variantes analizadas.

Tabla 1. Frecuencias alélicas de las variantes *SCN1A* y *SCN2A* en los pacientes respondedores y no respondedores (n =100 y =132, respectivamente).

Gen	Variante	Alelo	Respondedores (n=100)			No Respondedores (n=132)			Valor de P
			n	Frecuencia alélica	IC 95%	n	Frecuencia alélica	IC 95%	
<i>SCN1A</i>	g.25606 G>A	G	119	0.595	0.526-0.661	161	0.61	0.550-0.667	0.774
		A	81	0.405	0.339-0.474	103	0.39	0.333-0.450	0.774
	g.42362G>A	G	29	0.145	0.102-0.201	44	0.167	0.126-0.217	0.607
		A	171	0.855	0.799-0.898	220	0.833	0.783-0.874	0.607
<i>SCN2A</i>	g.61478G>A	G	180	0.9	0.850-0.934	215	0.814	0.763-0.857	0.012
		A	20	0.1	0.065-0.150	49	0.186	0.143-0.237	0.012
	g.77592A>G	A	6	0.03	0.013-0.067	3	0.011	0.002-0.035	0.183
		G	194	0.97	0.93-0.988	261	0.989	0.966-0.998	0.183

n=número de sujetos, IC= intervalo confianza, el valor de P con prueba exacta de Fisher

**Conclusión.** Los resultados de este estudio sugieren que el alelo A de la variante g.61478G>A de *SCN2A* está asociado con la capacidad de respuesta terapéutica a distintos FAE.

**Agradecimientos.** CONACyT No. 167261.

### Bibliografía.

1. Zhou L, et al. 2015. Pharmazie.70(6):416-20.
2. Martínez-Juárez, et al. 2012. Rev. Neurol 54, 159-166.

## ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DEL SISTEMA APLN/APJ EN INDIVIDUOS CON OBESIDAD GRADO III E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Luis Javier Cano Martínez<sup>1</sup>, Ramón Mauricio Coral Vázquez<sup>2</sup>, Juan Pablo Méndez Blanco<sup>1</sup>, Juan Carlos Pérez Razo<sup>3</sup>, Silvia Trejo Sánchez<sup>4</sup>, María del Carmen Marroquín Fernández<sup>1</sup>, Patricia Canto Cetina<sup>1</sup>

1) Unidad de Investigación en Obesidad, Fac. Med., UNAM. 2) Esc. Sup. Med., IPN. 3) Div. Med. Genom., CMN “20 de Noviembre”. 4) Clin. Int. Cir. Obes. y Enf. Metab. Hosp. Gral. “Dr. Rubén Leñero”

luis\_jcm@outlook.com / ipcanto@yahoo.com.mx

Palabras clave: *apelina, obesidad e hipertensión arterial*

**Introducción.** La obesidad es el principal factor de riesgo para desarrollar hipertensión arterial (HTA). Se ha propuesto que la desregulación en la expresión de las adipocinas es uno de los mecanismos responsable. Apelina (APLN) es una adipocina que presenta cuatro isoformas (APLN-12, APLN-13, APLN-17 y APLN-36) y participa en la regulación de la presión arterial. La administración de APLN-12 provoca una disminución en la presión arterial media en ratas (1), dependiente de la activación de la sintasa de óxido nítrico. Además, se reportó que existe una correlación negativa entre la concentración sérica de APLN y los valores de presión arterial media en 1021 individuos (2). Por otro lado, algunos autores sugieren que las concentraciones séricas de APLN son mayores en los individuos con obesidad (3).

Por lo anterior, el objetivo del estudio es determinar si el sistema APLN/APJ se encuentra desregulado en los individuos con obesidad grado III e HTA.

**Material.** Se obtuvo tejido adiposo visceral (TAV) y sangre de individuos con obesidad con y sin HTA.

**Métodos.** La cuantificación de las isoformas de APLN se realizó en el suero de los individuos, utilizando un kit comercial de ELISA independiente para cada una. En el TAV se analizó la expresión génica de *APLN* y *APLNR* mediante qRT-PCR y se evaluó la cantidad de las proteínas APLN y APJ por Western blot.

**Resultados.** Se analizaron 47 individuos con obesidad, 27 sin HTA (NHTA) y 20 con HTA (Tabla 1). Tanto las concentraciones séricas de las isoformas de APLN, como la expresión génica y la cantidad de proteína en el TAV fue similar en los grupos ( $p > 0.05$ ). Sin embargo, en el APJ encontramos que la expresión génica (*APLNR*) se encuentra disminuida en el TAV de los individuos con obesidad e HTA ( $p = 0.02$ ) y de igual forma la cantidad de proteína (APJ) en este tejido ( $p = 0.005$ ) (Fig. 1).

Tabla 1 Datos generales

	NHTA	HTA	<i>p</i>
n (47)	27	20	-
Edad (años)	33 ± 5	35 ± 5	>0.05
PAS (mmHg)	117.8 ± 9.3	142.2 ± 14.0	<0.05
PAD (mmHg)	72.7 ± 7.3	89.8 ± 10.9	<0.05
GLU (mg/dL)	43.2 ± 3.1	47.4 ± 6.1	>0.05
COL (mg/dL)	97.1 ± 8.1	99.5 ± 9.1	>0.05
TGL (mg/dL)	147.7 ± 56.7	156.5 ± 80.9	>0.05
LDL (mg/dL)	177.0 ± 23.9	186.1 ± 49.8	>0.05
HDL (mg/dL)	113.5 ± 23.5	117.0 ± 35.0	>0.05

Se muestra la media y SEM.

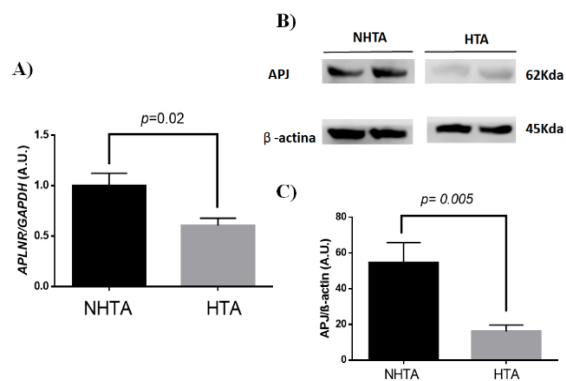


Figura 1 Expresión de APJ en NHTA vs HTA. A) Grafico de expresión de *APLNR* en TAV. B) Imagen de APJ en TAV. C) Grafico de expresión de APJ en TAV.

**Conclusiones.** Los individuos con HTA expresan menos receptor APJ, lo que se puede asociar con el desarrollo de HTA en individuos con obesidad.

**Agradecimiento.** CONACYT 2011-C01-161909.

### Bibliografía

1. Tatemoto K., 2001. *Pep Reg.* 99: 87-92.
2. Zhu P., et al. 2013. *Ann Med.* 45: 494-498.
3. Krist J., et al., 2013. *Obes Facts.* 6: 57-69.



## SOBRE-EXPRESIÓN DE GENES LIPE, ADIPOQ Y G0S2 EN ADIPOCITOS PRIMARIOS DERIVADOS DE TEJIDO ADIPOSO VISCERAL DE PACIENTES CON OBESIDAD METABÓLICAMENTE SANOS Y METABÓLICAMENTE EN RIESGO

Alejandro Hernández Patricio, Eduardo Vera Gómez, J. Ariel Gutiérrez Buendía, Adriana Valeria Martínez Lezama, Cleotilde Magaña Suárez, Sofía Lizeth Alcaraz Estrada, Gabriela A. Domínguez Pérez, Alberto Melchor López, Paul Mondragón Terán y Juan A. Suárez Cuenca e-mail: [suarej05@gmail.com](mailto:suarej05@gmail.com).

Laboratorio de Metabolismo Experimental e Investigación Clínica. Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Av. San Lorenzo 502, Col. del Valle, C.P. 03229, Cd. de México.

*Palabras clave: Obesidad, Sobreexpresión, Síndrome Metabólico.*

MHO (n=5, considerado como control) vs MUO

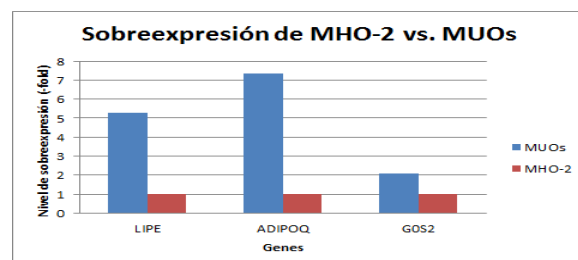
**Introducción.** La obesidad es una enfermedad crónica (1), compleja y multifactorial que tiene su origen en un desbalance energético que, al progresar, presenta un aumento en el tamaño del adipocito, sucediendo así cambios moleculares y celulares que posteriormente provocarán un cambio en el metabolismo sistémico. El exceso de alimento, actividad física baja y otros factores ambientales interactúan con la susceptibilidad genética produciendo un balance energético positivo (2). Fenotípicamente existe una clara diferencia entre pacientes obesos metabólicamente sanos (MHO) y pacientes obesos metabólicamente en riesgo (MUO).

El objetivo es encontrar la diferencia en el perfil de expresión génica de los adipocitos de estos fenotipos de pacientes obesos.

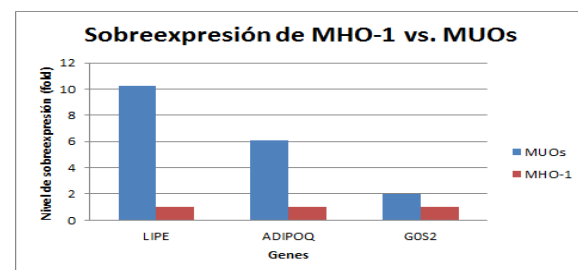
**Material y Métodos.** Pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica, fueron divididos en dos grupos fenotípicamente por los criterios de síndrome metabólico (NCEP-ATP III): MUO y MHO. Se tomó una biopsia de tejido adiposo visceral (VAT) para realizar cultivo primario de adipocitos. Se obtuvo el RNA para la realización de micro arreglos mediante el Kit RT<sup>2</sup> Profiler PCR Array (QIAGEN).

**Resultados.** LIPE (Lipasa, sensible a hormonas); ADIPOQ (Adiponectina con C1Q y dominio relacionado a colágena) y G0S2 (G0/G1 Switch 2) mostraron una elevación significativa y reproducible durante el análisis de comparación múltiple de los RNA transcritos de genes de adipocitos primarios de

<i>Tabla 1. Genes sobreexpresados en adipocitos primarios de VAT. Análisis veces sobre el control (MHO vs MUO)</i>		
	<i>MHO vs. MUO Comparación representativa 1</i>	<i>MHO vs. MUO Comparación representativa 2</i>
<b>LIPE</b>	10.24	5.25
<b>ADIPOQ</b>	6.11	7.335
<b>G0S2</b>	2.01	2.07



(n=7, considerado como comparador).



*Fig 1. Nivel de sobreexpresión de LIPE, ADIPOQ y G0S2 de diferentes pacientes MUO vs. MHO-1.*

*Fig 2. Nivel de sobreexpresión de LIPE, ADIPOQ y G0S2 de diferentes pacientes MUO vs. MHO-2.*

**Conclusiones.** De acuerdo a la comparación del perfil de genes en los fenotipos metabólicos, el MUO se caracterizó por la sobreexpresión de ADIPOQ (involucrado en la inhibición de adiponectina)(3), LIPE (formación de ácidos grasos libres a partir de triacilglicéridos, hígado graso no alcohólico, dislipidemia) y G0S2 (regulación del tamaño de los adipocitos y control de lipólisis (4)). Estos resultados sugieren su participación en la fisiopatología del riesgo metabólico atribuido al fenotipo MUO.

**Agradecimientos.** Los autores agradecen al FOSSIS-CONACYT, SALUD-2015-1-262335; así como al programa institucional E015. También el apoyo logístico asistencial de la Lic. Cristina Rubio Rubio.

### Referencias.

1. WHO: Report of a WHO Consultation. 10 facts on obesity: World Health Organization; Updated May 2017.
2. Bray G.A., Kim K., Wilding J.P.H. 2017 Obesity Reviews vol: 18 pág. 715-723
3. Juárez-Rojas JG, et al. 2017 Arch Med Res; 48 -1, 73 .
4. Skopp A, et al. Arch Physiol Biochem 2016;122(2):47-5



**SALÓN UXMAL 5**

**Sábado 2 de diciembre, de 8:00 a 9:30 h**

**Coordinadores: Dra. Luz Berenice López Hernández y Dr. Angel Lugo Trampe**

**Área: BM**

Clave	Horario	Trabajo, ponente, e Institución.
<b>BM-14</b>	8:00 a 8:14	EFFECTO DE HOTAIR (RNA LARGO NO CODIFICANTE) SOBRE REGULADORES NEGATIVOS DE LA VÍA WNT/ $\beta$ -CATENINA. <b>Giovana S. Claudio Galena</b> , Yoshiris Y. Bello Galvez, Citlalmina Guzmán Castro, Sara I. García Bustamente, M.C. Genaro Salmerón Barcenas, Dr. Oscar Del Moral Hernández, Dra. Yaneth Castro Coronel y Dr. Daniel Hernández Sotelo Laboratorio de Epigenética del Cáncer, <b>Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, UAGro.</b>
<b>BM-15</b>	8:15 a 8:29	EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE MICRORNAS EN TEJIDO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE OSTEOSARCOMA. <b>Alberto Hidalgo Bravo</b> , Lucero Monterde Cruz, Margarita Valdés Flores, Rafael Velázquez Cruz, Eric Ramírez Salazar, Genaro Rico Martínez, Luis Miguel Linares González, Ernesto Delgado Cedillo, Roberto Guzmán González, Eréndira Estrada Villaseñor <b>Instituto Nacional de Rehabilitación (INR)</b> , Instituto Nacional de Medicina Genómica
<b>BM-16</b>	8:30 a 8:44	ANÁLISIS DE PERFILES DE EXPRESIÓN DE MICRORNAS EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE OSTEOSARCOMA. <b>Lucero Monterde Cruz</b> , Alberto Hidalgo Bravo, Margarita Valdés Flores, Rafael Velázquez Cruz, Eric Ramirez Salazar, Genaro Rico Martínez, Luis Miguel Linares González, Ernesto Delgado Cedillo, Roberto Guzmán González, Eréndira Estrada Villaseñor <b>Instituto Nacional de Rehabilitación (INR)</b> , Instituto Nacional de Medicina Genómica de México (INMEGEN).
<b>BM-17</b>	8:45 a 8:49	TAMIZAJE MOLECULAR MEDIANTE AMPLIFICACIÓN DE SONDAS DEPENDIENTE DE LIGANDOS MÚLTIPLES (MLPA) EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA. <b>Mónica Yurei Vanna Martínez García</b> , Andrea Álvarez León, Karina Villalba, Jaime Toral, Ma. del Refugio Rivera Vega, Sergio Cuevas, Luz María González Huerta. <b>Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga</b> , Instituto Tecnológico de Milpa Alta, UNAM, Centro Médico ISSEMyM Ecatepec.
<b>BM-18</b>	9:00 a 9:14	ALTERACIÓN EN NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS POR LA PRESENCIA DE POLIMORFISMOS rs965513 y rs1867277 DEL GEN <i>FOXO1</i> . <b>Pérez Morales Rebeca</b> , Gandarilla Esparza Diana Dennys, González Zamora Alberto, Calleros Rincón Esperanza Y. <b>Universidad Juárez del Estado de Durango</b> , Facultad de Ciencias Químicas, Campus Gómez Palacio.
<b>BM-19</b>	9:15 a 9:30	ANÁLISIS MOLECULAR DE LOS GENES <i>NKX2.1</i> y <i>NKX2.5</i> EN PACIENTES MEXICANOS CON HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO POR DISGENESIA TIROIDEA. <b>Fernández-Hernández Liliana</b> , González-del Angel Ariadna, Sánchez Verdiguél Irais, González-Nuñez Aidy, Martínez-Cruz Víctor, Sánchez-Pérez María del Carmen, Hernández-Martínez Nancy, Alcántara Ortigoza Miguel Angel. <b>Laboratorio de Biología Molecular-Instituto Nacional de Pediatría</b> ; Consulta Externa de Pediatría-INP, Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad de Nuevo León, Laboratorio de Seguimiento de Neurodesarrollo, INP.

## EFEECTO DE *HOTAIR* (RNA LARGO NO CODIFICANTE) SOBRE REGULADORES NEGATIVOS DE LA VÍA WNT/ $\beta$ -CATENINA

Giovana S. Claudio Galena\*, Yoshiris Y. Bello Galvez\*, Citlalmina Guzmán Castro, Sara I. García Bustamente, M.C. Genaro Salmerón Barcenás, Dr. Oscar Del Moral Hernández, Dra. Yaneth Castro Coronel y Dr. Daniel Hernández Sotelo<sup>®</sup>. Laboratorio de Epigenética del Cáncer, Facultad de Ciencias Químico-Biológicas, UAGro.

\*Estos autores contribuyeron de manera equitativa en el proyecto @[danhs1mx@yahoo.com](mailto:danhs1mx@yahoo.com)

Palabras clave: *HOTAIR*, Hidroximetilación, Wnt/ $\beta$ -catenina

**Introducción.** *HOTAIR* es un regulador maestro de genes. Participa en proliferación, migración, invasión y metástasis. Promueve el silenciamiento transcripcional por reclutamiento de PRC2, complejo que cataliza la trimetilación de la H3K27.<sup>(1)</sup> En cáncer, la vía de Wnt/ $\beta$ -catenina comúnmente es sobre-activada y una de las razones principales para este evento es la inactivación transcripcional de algunos de sus reguladores negativos. La inactivación de algunos reguladores negativos se debe a la metilación anormal de su promotor.<sup>(2)</sup> *TET1* participa en la demetilación de DNA al oxidar a 5-metilcitosina en 5-hidroximetilcitosina. Varias evidencias indican que, en cáncer existe disminución de la expresión de *TET1* y que este evento se relaciona con la metilación anormal de promotores de genes.<sup>(3)</sup> Por lo anterior, creemos que *HOTAIR* podría estar relacionado directa o indirectamente con la represión transcripcional de reguladores negativos de la vía de Wnt/ $\beta$ -catenina a través de *TET1* y la metilación anormal.<sup>(4)</sup> Por lo tanto, en este trabajo analizamos el efecto de la disminución de *HOTAIR* en la metilación, hidroximetilación y expresión de reguladores negativos de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina en la línea celular HeLa. **Materiales y Métodos.** La disminución del nivel de *HOTAIR* en línea celular HeLa se realizó mediante RNA de interferencia (*DsiHOTAIR*). La metilación se evaluó por PCR-SM, el nivel de RNAm por RT-qPCR, la hidroximetilación con glucosilación, digestión enzimática y qPCR y finalmente la actividad de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina por ensayos de luciferasa. **Resultados.** La disminución de *HOTAIR* en células HeLa: 1, disminuyó la actividad de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina (Fig 1); 2, aumentó el nivel de RNAm de *WIF-1*, *CDH2*, *EPO*, *SFRP1/4* (reguladores negativos de la vía, Fig 2); 3, disminuyó la metilación de *WIF-1*, *SFRP1/4* (Fig 3A) y 4, aumento la hidroximetilación en *WIF-1* y la disminución en *SFRP4* (Fig 3B). **Conclusión.** Nuestros resultados sugieren que *HOTAIR* disminuye la actividad de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina por la des-represión de reguladores negativos de esta vía.

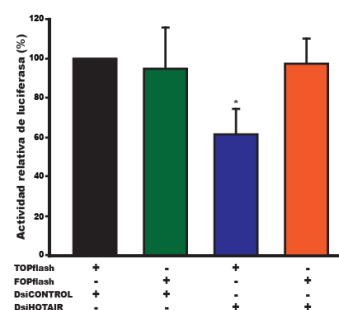


Fig. 1. Efecto de la disminución de *HOTAIR* en la actividad de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina.

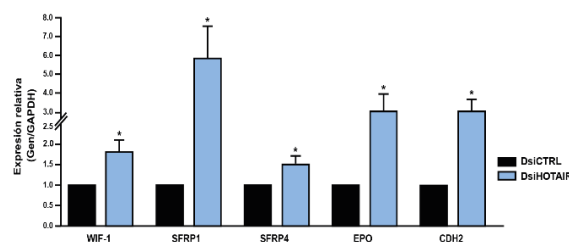


Fig. 2. Efecto de la disminución de *HOTAIR* en el nivel de RNAm de reguladores negativos de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina.

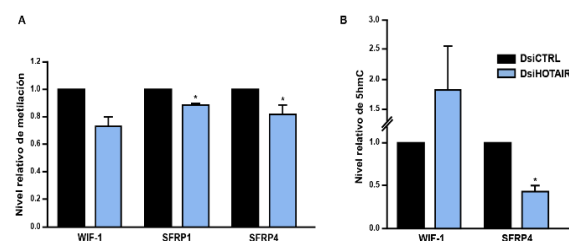


Fig. 3. Efecto de la disminución de *HOTAIR* en la (A) metilación e (B) hidroximetilación.

### Bibliografía.

- Gupta RA, Shah N, Wang KC, Kim J, Horlings HM, Wong DJ, et al. Long non-coding RNA *HOTAIR* reprograms chromatin state to promote cancer metastasis. *Nature*. 2010;464(7291):1071-6.
- Ying Y, Tao Q. Epigenetic disruption of the WNT/beta-catenin signaling pathway in human cancers. *Epigenetics*. 2009;4(5):307-12.
- Scourzic L, Mouly E, Bernard OA. TET proteins and the control of cytosine demethylation in cancer. *Genome medicine*. 2015;7(1):9.
- Neri F, Dettori D, Incarnato D, Krepelova A, Rapelli S, Maldotti M, et al. TET1 is a tumour suppressor that inhibits colon cancer growth by derepressing inhibitors of the WNT pathway. *Oncogene*. 2015;34(32):4168-76.

## EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE MICRORNAS EN TEJIDO DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE OSTEOSARCOMA

Alberto Hidalgo Bravo<sup>1</sup>, Lucero Monterde Cruz<sup>1</sup>, Margarita Valdés Flores<sup>1</sup>, Rafael Velázquez Cruz<sup>2</sup>, Eric Ramírez Salazar<sup>2</sup>, Genaro Rico Martínez<sup>1</sup>, Luis Miguel Linares González<sup>1</sup>, Ernesto Delgado Cedillo<sup>1</sup>, Roberto Guzmán González<sup>1</sup>, Eréndira Estrada Villaseñor<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Instituto Nacional de Rehabilitación (INR), <sup>2</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica de México (INMEGEN).

e-mail: [dr\\_genetica@yahoo.com](mailto:dr_genetica@yahoo.com)

**Palabras claves:** *osteosarcoma, microRNAs, expresión.*

**Introducción.** El Osteosarcoma (OS) es el tumor maligno más frecuente de hueso. Su incidencia es mayor en la segunda década de la vida. El OS forma metástasis rápidamente y tiene una alta tasa de resistencia al tratamiento y de recaída. La sobrevida de los afectados no ha mejorado en los últimos 25 años, en parte por la falta de biomarcadores. Los microRNAs (miRNAs) han demostrado ser indicadores confiables en procesos normales y patológicos. El objetivo de este trabajo fue identificar los miRNAs con expresión diferencial en el tejido de pacientes con OS, en relación al tejido sano adyacente, y su posible relación con el comportamiento clínico de la enfermedad en un grupo de pacientes Mexicanos.

**Material y Métodos.** Se reclutaron 16 pacientes con OS. Los pacientes se dividieron en 4 grupos: pacientes con metástasis, sin metástasis, con recaída y sin recaída. Durante la cirugía se obtuvo tejido tumoral y tejido sano adyacente como control. Se realizaron pools de RNA total de los 4 grupos. Se obtuvo el cDNA y se analizaron mediante arreglos Taq-Man de baja densidad (TLDA). Se realizó un análisis de enriquecimiento para identificar las vías en las que participan los genes blanco de los miRNAs con expresión diferencial.

### Resultados.

Se comparó la expresión del grupo de pacientes con metástasis contra el de no metástasis y se observaron 10 miRNAs con expresión diferencial. De las 10 principales vías que se encontraron enriquecidas 7 están relacionadas con cáncer o ciclo celular. Por otro lado, se compararon el grupo de no recaída contra el de

recaída, se observó expresión diferencial de 17 miRNAs. De las 10 principales vías que se encontraron enriquecidas 8 están relacionadas a cáncer o ciclo celular.

**Conclusiones.** Los mecanismos que regulan el comportamiento biológico de los tumores aún no han sido completamente dilucidados. El análisis de expresión de miRNAs es una poderosa herramienta para identificar genes y vías metabólicas involucradas en la progresión de los tumores.

Los genes y vías metabólicas identificados en este estudio contribuyen con el conocimiento del OS. Es necesario validar los genes blanco y diseñar estudios funcionales para encontrar blancos moleculares útiles en el tratamiento del osteosarcoma a fin de mejorar la sobrevida de los pacientes.

**Agradecimientos.** Este trabajo fue financiado por el Fondo sectorial de salud del CONACYT.

### Bibliografía.

- Geller, D.S. & Gorlick, R., 2010. Clin. Adv. Hematol. Oncol., 8705-718.
- He, J.P., Hao, Y., Wang, X.L., Yang, X.J., Shao, J.F., Guo, F.J. and Feng, J.X., 2014. Asian Pac. J. Cancer. Prev., 155967-5976.
- Jones, K.B., Salah, Z., Del Mare, S., Galasso, M., Gaudio, E., Nuovo, G.J., Lovat, F., LeBlanc, K., Palatini, J., Randall, R.L., Volinia, S., and Aqeilan, R.I., 2012. Cancer Res., 721865-1877.
- Zhang, J., Yan, Y.G., Wang, C., Zhang, S.J., Yu, X.H. and Wang, W.J., 2015. Clin. Chim. Acta, 4449-17.

## CARACTERIZACIÓN PROTEÓMICA DEL PLASMA DE PACIENTES CON ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Jorge Luis Sánchez Torres<sup>1,2</sup>, María Elizabeth Álvarez Sánchez<sup>1</sup>, Marie Catherine Boll Woehrlen<sup>3</sup>, Yara del Alba Gutiérrez<sup>3</sup>, Jesús Antonio Maciel Zenil<sup>3</sup>, Emiliano Antonio Gómez Rodríguez<sup>3</sup>, Edwin Steven Vargas Cañas<sup>4</sup>, Petra Yescas Gómez<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Posgrado en Ciencias Genómicas, Universidad Autónoma de la Ciudad de México.

<sup>2</sup>Departamento de Neurogenética y Biología Molecular, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez” (INNMVS). <sup>3</sup>Laboratorio de Investigación Clínica, INNMVS. <sup>4</sup>Clínica de Nervio y Músculo, INNMVS.

\*yescasp@gmail.com

*Palabras clave: Esclerosis Lateral Amiotrófica, proteómica, expresión diferencial*

**Introducción.** La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa (EN) caracterizada por la pérdida de neuronas motoras, conllevando a una parálisis muscular progresiva (1). En los últimos años la ELA se ha posicionado como la tercer EN más común en el mundo (2), sin embargo, muchas de las moléculas que participan en el mecanismo de la enfermedad aún permanecen desconocidas (3). Por ello un abordaje proteómico permitirá identificar las proteínas que participan en el desarrollo de la ELA.

El objetivo principal de este trabajo fue determinar las proteínas diferencialmente expresadas en el plasma de pacientes con ELA con respecto a individuos sanos y determinar su participación en el desarrollo de la enfermedad.

**Material.** Se analizaron 20 plasmas de pacientes con ELA (esporádica) en un rango de edad entre 32-71 años y 20 plasmas de individuos sanos (pareados por edad y género con los pacientes) previo consentimiento informado.

**Métodos.** Las muestras fueron depletadas de proteínas abundantes y cuantificadas para posteriormente someterlas a isoelectroenfoque usando tiras IPG (Bio-Rad). Las tiras se analizaron mediante geles SDS-PAGE (10%), para posteriormente teñirlos con Azul Coomassie G-250. Los spots diferencialmente expresados se identificaron por espectrometría de masas (MS). Finalmente, la predicción de la posible participación de las proteínas en la enfermedad se determinó mediante la base de datos DAVID (<https://david.ncicrf.gov/>).

**Resultados.** El análisis por electroforesis bidimensional de los plasmas de controles sanos y

de pacientes con ELA mostró un total de 6 spots correspondientes a proteínas diferencialmente expresadas en los 20 pacientes con respecto a los controles. Los spots fueron analizados por MS y los péptidos se identificaron con base a los valores MASCOT. Las proteínas identificadas (Tabla 1) participan principalmente en procesos de neuroinflamación (proteínas de fase aguda), en el transporte axonal y celular de moléculas, mantenimiento de matriz extracelular (MMEC), en el control de actividad proteolítica (CAP) y en detoxificación celular.

Tabla 1. *Proteínas diferencialmente expresadas en pacientes con ELA*

Proteína	Cobertura (%)	Gen	Participación en la patología
Transtiretina	32.4	<i>TTR</i>	Transporte
Haptoglobina	41.2	<i>HP</i>	Neuroinflamación
Apolipoproteína-A	34.5	<i>APOA</i>	Transporte y detoxificación
Glicoproteína $\alpha$ 1B	40.8	<i>GP1BA</i>	MMEC
Fetúina-A	24.2	<i>AHSG</i>	Neuroinflamación
Serpina-1	51.9	<i>SERPINA1</i>	CAP

**Conclusiones.** 6 proteínas expresadas diferencialmente entre pacientes con ELA con respecto a controles fueron obtenidas, previamente reportadas pero no asociadas clínicamente, lo cual se realizó en este trabajo. Estas proteínas contribuyen en diferentes procesos al desarrollo de ELA.

**Agradecimientos.** Al CONACYT proyecto 262111, al PCG de la UACM.

### Bibliografía.

- Harms, M. B. y Baloh, R. H. 2013. *Neurol Clin* 31: 929-950.
- Li, H. y Wu, Z. 2016. *Transl Neurodegener* 5: 1-10.
- Chen, Y., et al. 2016. *Exp Ther Med* 11: 2095-2106.

## TAMIZAJE MOLECULAR MEDIANTE AMPLIFICACIÓN DE SONDAS DEPENDIENTE DE LIGANDOS MÚLTIPLES (MLPA) EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA.

**Mónica Vanna Yurei Martínez García<sup>1, 2</sup>, Andrea Álvarez León<sup>3</sup>, Karina Villalba<sup>1</sup>,  
Jaime Toral<sup>4</sup>, Ma. del Refugio Rivera Vega<sup>1</sup>, Sergio Cuevas<sup>1,3</sup>, Luz María González  
Huerta<sup>1</sup>.**

<sup>1</sup>Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, <sup>2</sup>Instituto Tecnológico de Milpa alta, <sup>3</sup>  
UNAM, <sup>4</sup>Centro Médico ISSEMyM Ecatepec Asesora Dr. Luz María González Huerta  
luzma\_13\_mx@yahoo.mx

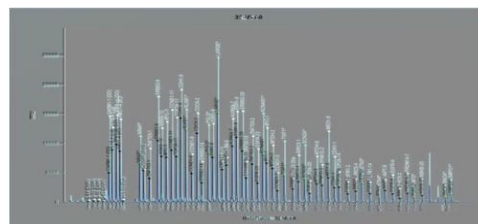
*Palabras clave: MLPA, cáncer de mama.*

**Introducción.** Cada ser vivo está constituido por material genético, este nos define físicamente y nos da una información única como persona. El portar la información de generaciones atrás, tiene como consecuencia, el heredar unos buenos genes tanto los malos, con mutaciones o anomalías cromosómicas que presentan un mal funcionamiento de nuestro sistema. La amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA) nos muestra que es una herramienta molecular económica, específica y fácil de realizar, intentando ampliar el uso de esta técnica dentro del campo clínico y de investigación, dando un mejor servicio a la población mexicana.

**Material.** ADN extraído a partir de sangre periférica de pacientes con cáncer de mama, Kit de extracción de ADN Wizard® Genomic DNA purification Kit, cuantificador automatizado BioDrop µLITE, 20µL de ADN a concentración de 50ng/µL, Termociclador, Kit de MLPA MRC-holland, salsa PROBEMIX (P078-C1 breast tumour Lot.C1-1211).

**Métodos.** Se llevó a cabo una selección de pacientes dentro del registro del departamento de genética, con diagnóstico de cáncer de mama. Dentro de dicho registro se tuvieron a 12, pacientes del género femenino, de edad ente 30-60 años. Los cuales su ADN se sometió a analizar la PROBEMIX P078-C1 breast tumour Lot.C1-11, que contiene sondas para los genes ERBB2, BIRC5, MYC, TOP2A, ESR1, MTDH, CCND1, CCNE1, EGFR y C11orf3 que han demostrado desempeñar un papel importante en el desarrollo, la progresión y la respuesta la terapia en tumores mamarios invasivos. Esta mezcla contiene 41 sondas.

**Resultados.** El análisis de MLPA arrojó la **deleción del  $\leq 35\%$**  en una paciente de 60 años y otra de 27 años.



**Conclusiones.** Con la implementación de MLPA para el diagnóstico de pacientes con cáncer de mama en el Hospital General de México, se podrá brindar un diagnóstico más claro y preciso a los pacientes, buscando el prevenir a temprana edad el desarrollo de la enfermedad.

**Agradecimientos.** Unidad de Investigación del Hospital general de México” Dr. Eduardo Liceaga”.

**Bibliografía.** Bolufer, P/Munárriz, B/Santaballa, E. (2005). Mutaciones en BRCA1 y BRCA2 en pacientes con historia familiar de cáncer de mama. Medicina Clínica, 124(1), 10-12.<sup>1</sup> Willis, A., Veyver, I/ Eng, C. (2012). Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) and prenatal diagnosis. Prenatal Diagnosis, 32(4), 315-320. <sup>2</sup> Secretaría de Salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Programa de Acción Específico 2007-2012: Cáncer de mama.<sup>3</sup> González-Robledo, Luz María, González-Robledo. (2010). Acciones gubernamentales para la detección temprana del cáncer de mama en América Latina: Retos a futuro. Salud Pública de México, 52(6),533-543.<sup>4</sup>

## Alteración en niveles de hormonas tiroideas por la presencia de polimorfismos rs965513 y rs1867277 del gen *FOXE1*

Pérez Morales Rebeca, Gandarilla Esparza Diana Dennys, González Zamora Alberto, Calleros Rincón Esperanza Y. Universidad Juárez del estado de Durango, Facultad de Ciencias Químicas, Campus Gómez Palacio.

*Palabras clave: hipotiroidismo, FOXE1, polimorfismos*

**Introducción.** Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo normal, crecimiento, diferenciación neuronal y regulación metabólica en los seres humanos<sup>1</sup>. La proteína FOXE1 es un factor de transcripción requerido para la migración de los precursores tiroideos durante la morfogénesis de la glándula y mantenimiento de la diferenciación celular, polimorfismos en el gen *FOXE1* pueden modificar los niveles de hormonas tiroideas TSH, T3 y T4, lo que puede conducir a alguna patología tiroidea, incluyendo el cáncer de tiroides<sup>2</sup>.

**Objetivo.** Determinar los niveles de hormonas tiroideas (TSH, T3 total, T4 total) y su asociación con la presencia de los polimorfismos rs965513 y rs1867277 en el gen *FOXE1*.

**Materiales y métodos.** Se realizó un estudio descriptivo transversal donde participaron 392 mujeres del municipio Lerdo, Durango, entre 18 - 45 años de edad. El protocolo fue aprobado por el comité de bioética de la Universidad Juárez del Estado de Durango. Las hormonas tiroideas se determinaron por quimioluminiscencia y los polimorfismos rs965513 y rs1867277 por PCR tiempo real, utilizando sondas TaqMan.

**Resultados.** La edad de las participantes fue de 36 años (32-40), el índice de masa corporal 28.4 Kg/m<sup>2</sup> (25-32 Kg/m<sup>2</sup>). Los niveles hormonales se encontraron dentro de los rangos normales (TSH 1.61 µUI/ML, T4t 7.6 g/dL y T3t 113ng/dL) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Niveles de hormonas tiroideas

Variable	Mediana (Q1-Q3)	Rango normal
TSH	1.61 (1.24 – 2.37)	0.4-4
T3t	113 (99 – 132)	82-179
T4t	7.6 (7 – 9)	4.5-12.5

Las frecuencias de los polimorfismos se muestran en la tabla 2.

**Tabla 2.** Frecuencia de los polimorfismos del gen *FOXE1*.

Genotipo	rs965513 enhancer	rs1867277 promotor
	<i>gMAF</i> * 0.21	<i>gMAF</i> 0.30
GG	225 (57%)	196 (50%)
GA	141 (36%)	153 (39%)
AA	26 (7%)	43 (11%)
Alelo	<i>HWE</i> : 0.58	<i>HWE</i> : 0.12
G	591 (75%)	545 (69%)
A	193 (25%)	239 (31%)

Se encontró que los polimorfismos rs965513 y rs1867277 están asociados con la disminución de los niveles en TSH y T4 total, e incremento en el nivel de T3 total (tabla 3).

**Tabla 3.** Efecto de los polimorfismos de FOXE1 sobre los niveles de hormonas tiroideas.

SNP	TSH Media ± DE	T4 total media ± DE	T3 total Media ± DE
rs965513	P=0.001	P=0.017	P= 0.009
GG	1.97 ± 0.85	7.9 ± 1.4	116 ± 28
GA	1.69 ± 0.73	7.7 ± 1.6	117 ± 24
AA	1.49 ± 0.87	7.4 ± 1.6	120 ± 28
rs1867277	P=0.004	P=0.017	P=0.053
GG	1.92 ± 0.83	116 ± 28	116 ± 30
GA	1.79 ± 0.79	117 ± 24	116 ± 23
AA	1.62 ± 0.87	120 ± 28	118 ± 24

**Conclusiones.** Ambos polimorfismos presentan asociación con el nivel de hormonas tiroideas.

**Agradecimientos:** CONACYT 241713

**Bibliografía:** 1. Endocr Rev, 31(2): 139-70. 2. Thyroid 20(7): 755-61.



## Análisis molecular de los genes *NKX2.1* y *NKX2.5* en pacientes mexicanos con Hipotiroidismo Congénito por Disgenesia Tiroidea.

Fernández-Hernández Liliana<sup>1</sup>, González-del Angel Ariadna<sup>1</sup>, Sánchez Verdiguél Irais<sup>2</sup>, González-Nuñez Aidy<sup>3</sup>, Martínez-Cruz Victor<sup>1</sup>, Sánchez-Pérez María del Carmen<sup>4</sup>, Hernández-Martínez Nancy<sup>1</sup>, Alcántara Ortigoza Miguel Angel<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Molecular-INP; <sup>2</sup>Consulta Externa de Pediatría-INP; <sup>3</sup>Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad de Nuevo León, <sup>4</sup>Laboratorio de Seguimiento de Neurodesarrollo, INP. Instituto Nacional de Pediatría, México.

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

*Palabras clave:* Hipotiroidismo congénito, Disgenesia tiroidea, *NKX2.1* (*TTF-1*), *NKX2.5*

**Introducción.** México se caracteriza por tener una de las prevalencias más altas de hipotiroidismo congénito (HC) a nivel mundial (4.3 por 10,000 recién nacidos)<sup>1</sup>. La mayor proporción de casos (80-85%) son atribuibles a diferentes formas de Disgenesia Tiroidea (DT) y en la mayoría de los pacientes la etiología es desconocida. El gen *NKX2-1* (*TTF-1*) participa en la tiroidogénesis, mientras *NKX2-5* interviene además en la cardiogénesis; por ello y debido a que cohortes previas han identificado pacientes con DT con variantes patogénicas en ambos genes, éstos se consideran como candidatos para explicar el desarrollo de HC.<sup>2</sup> El objetivo del estudio fue definir si variantes en estos genes podrían ser un factor causal de HC por DT en pacientes mexicanos.

**Material y Métodos.** Se incluyeron 122 (*NKX2.1*) y 125 (*NKX2.5*) pacientes mexicanos no relacionados con HC por DT. (Tabla 1) Se realizó amplificación por PCR y secuenciación directa de los 3 exones codificantes del gen *NKX2.1* (NG\_013365.1) y de los 2 exones codificantes del gen *NKX2.5* (NG\_013340.1), así como los bordes intrón-exón. Se realizó prueba de Hardy-Weinberg (HW) para las variantes identificadas y se utilizó la base de datos ExAC para comparar frecuencias alélicas. Las variantes de sentido erróneo no descritas se buscaron en controles sanos étnicamente relacionados.

**Tabla 1. Características tiroideas de los pacientes incluidos**

Tipo de DT	<i>NKX2.1</i>	<i>NKX2.5</i>	Ambos genes
Hipoplasia		1	14
Atirois	2	2	50
Ectopia	1	3	55
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>119</b>

**Resultados.** No se identificaron variantes patogénicas en ninguno de los genes. En cuatro pacientes se identificaron variantes benignas en estado heterocigoto, previamente reportadas con frecuencias alélicas bajas en ExAC: *NKX2.1*: c.306G>A (rs769642515) y c.805\_813del (rs747378330), *NKX2.5*: c.543G>A (rs72554028) y c.898T>C (rs761208569). Dos variantes más fueron buscadas en controles (Tabla 2) y sometidas a la prueba de  $X^2$  con la finalidad de identificar asociación con HC. La variante de *NKX2.5* c.355G>T o p.(Ala119Ser), (rs137852684) se identificó en estado heterocigoto en un paciente con ectopia y en su padre eutiroideo. El análisis *in silico* para esta variante mostró controversia (Polyphen: Benigna, SIFT: Tolerada,

MutationTaster: Patogénica), y dos estudios discreparon en los resultados funcionales reportados<sup>3,4</sup>. El puntaje propuesto por el Colegio Americano de Genética Médica<sup>5</sup> ubica al cambio p.(Ala119Ser) de *NKX2.5* como variante de significado incierto (VUS).

**Tabla 2. Variantes buscadas en controles sanos étnicamente relacionados**

Variante	Pacientes*		Controles*		Prueba $X^2$
	HOMO	HET	HOMO	HET	
c.85G>T <i>NKX2.1</i>	18	55	13	35	$P=>0.24^1$
c.355G>T <i>NKX2.5</i>	0	1	0	100	NA
c.63A>G <i>NKX2.5</i>	42	62	1874 <sup>2</sup>	2704 <sup>2</sup>	$P=>0.55^1$

Homo: Homocigotos, Het: Heterocigotos. \*En equilibrio HW. <sup>1</sup>Mediante prueba exacta de Fisher. <sup>2</sup>Cifras obtenidas de EXAC (Latinos), NA: No aplica

**Conclusiones.** La ausencia de variantes patogénicas en los genes *NKX2.1* y *NKX2.5* correlaciona con los resultados previamente obtenidos en poblaciones de Italia, Japón y Polonia, lo que sugiere que variantes patogénicas en estos genes no contribuyen significativamente a la etiología del HC o a su alta prevalencia en población mexicana, sin embargo estos hallazgos contrastan con los descritos recientemente en una serie de 101 pacientes con HC de origen Chino, donde se describen 5 variantes aparentemente benignas en *NKX2.1* y una en *NKX2.5*, sin embargo no mencionan la cigocidad, ni la discusión de su impacto en el fenotipo resultante. En conclusión, el estudio de otros genes candidatos podrán confirmar o excluir la etiología genética del HC en nuestro país, así como participación en la alta prevalencia.

**Agradecimientos.** Recursos Fiscales 2014-2016, Programa E022 INP y FOSISSS -CONACyT (69491 y 233654).

**Bibliografía.** <sup>1</sup>Vela M, et al. 2004. Salud Pública de México. 46:141-8. <sup>2</sup>Nettore IC, et al. 2013. J Endocrinol Invest. 36:654-64. <sup>3</sup>Dentice M, et al. 2006. J ClinEndocrinol Metab.91(4):1428-33. <sup>4</sup>van Engelen K, et al. 2012. PLoS One. 7(12):e52685. <sup>5</sup>Richards S, et al. 2015. Genet Med. 17(5):405-24. <sup>6</sup>Wang F, et al. 2017. Clinica Chimica Acta. doi: 10.1016/j.cca.2017.04.020.



**SALÓN UXMAL 6**

**Sábado 2 de diciembre, de 8:00 a 9:30 h**

**Coordinadores: Dr. Augusto Rojas Martínez y Dra. María Teresa de Jesús Cervantes Díaz**

**Áreas: CC, CG y GC**

Clave	Horario	Trabajo, ponente, e Institución.
<b>CC-1</b>	8:00 a 8:14	ALTERACIONES GENÓMICAS ASOCIADAS A LA RECAÍDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. UN REPORTE DEL GRUPO MEXICANO INTERINSTITUCIONAL PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LAS CAUSAS DE LA LEUCEMIA INFANTIL (GMIICLI) <b>Rosales Rodríguez Beatriz</b> , Fernández Ramírez Fernando, Núñez Enríquez Juan Carlos, Velázquez Wong Ana Claudia, Mejía Aranguré Juan Manuel, Rosas Vargas Haydeé <b>UIM en Genética Humana, Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS</b> , Departamento de Genética Médica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, UIM en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS, Coordinación de Investigación en Salud, IMSS.
<b>CG-1</b>	8:15 a 8:29	DETECCION DE ALTERACIONES EN EL GEN DEL RECEPTOR DE CITOCINAS SIMILAR AL FACTOR 2 ( <i>CRLF2</i> ) EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. <b>Daniel Martínez-Anaya</b> , Rocío Juárez Velázquez, Dafné Moreno Lorenzana, Adrián Hernández Monterde, Montserrat Aguilar Hernández, Martha Herrera Almanza, Marta Zapata Tarrés, Luis Juárez Villegas, Roberto Rivera Luna, Rogelio Paredes Aguilera, Patricia Pérez-Vera. <b>Laboratorio de Genética y Cáncer, y Subdirección de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría</b> . Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM.
<b>GC-1</b>	8:30 a 8:44	BÚSQUEDA DE VARIANTES EN GENES <i>BRCA</i> PARA CÁNCER DE OVARIO: NUEVA OPORTUNIDAD PARA LA MEDICINA PERSONALIZADA EN MÉXICO. <b>Jesús R Delgado-Balderas</b> , María L Garza-Rodriguez, Gabriela Sofia Gomez Macias, Oralia Barbosa-Quintana, Alvaro Barbosa Quintana, Ivett Miranda-Maldonado, Hugo Vazquez-Garcia, Lezmes Valdez-Chapa, Mauro Antonio-Macedo, Michael Dean, Hugo A Barrera-Saldaña. <b>Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León</b> . Departamento de Patología, Hospital Universitario. Departamento de Patología, Hospital San Jose Tec de Monterrey Hospital. Departamento de Patología, Oca Hospital. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Christus Muguerza Hospital. Mexico. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario. Laboratory of Translational Genomics, DCEG, National Cancer Institute, Bethesda, MD.

<b>GC-2</b>	8:45 a 8:49	<p>PREVALENCIA DE MUTACIONES GERMINALES EN GENES DE SUSCEPTIBILIDAD A CÁNCER EN PACIENTES CON SÍNDROME DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A CÁNCER DE MAMA Y OVARIO (SPHMO).</p> <p><b>Leonardo Flores-Lagunes</b>, Karol Carrillo-Sánchez, Carolina Molina-Garay, Marco Jiménez-Olivares, David Cervantes-Barragán, Dione Aguilar-y Mendez, Natalia Flores-Estrada, Ernesto Sánchez-Forgach, Lenny Gallardo-Alvarado, Leticia Flores-R, Patricia Alanis-López, Carmen Alaez-Versón.</p> <p><b>Lab. de Diagnóstico Genómico, INMEGEN.</b> Dpto. de Genética Hospital Central Sur, PEMEX. Hosp. "Zambrano Hellion", Nuevo León. CM Dalinde. Mastológica Lomas. Centro Oncológico-Hospital HMG. HGO No. 3, CMN La Raza.</p>
<b>GC-3</b>	9:00 a 9:14	<p>MUTACIONES DE LA VÍA BMP-SMAD Y CÁNCER DE COLON EN POBLACIÓN MEXICANA.</p> <p><b>Jorge Haro-Santa Cruz</b>, Sergio A. Cardenas-Cadena, Pedro Luna-Perez, Irma S. Garcia-Gonzalez, Juan F. Gonzalez-Guerrero, Arturo Quintanilla-Guzman, Monica Sans, Valentina Colistro, Angel Carracedo, Edmundo E. Castelan-Maldonado, Carlos Murillo-Martinez, Yolanda Jaramillo-Rodriguez, Pablo Ruiz-Flores, Rocio Ortiz-Lopez, Augusto Rojas-Martinez, Benjamin Ortiz-Sanchez.</p> <p><b>Centro de Investigación Biomédica, Universidad Autónoma de Coahuila</b>, Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, UANL, Servicio de Colon y Recto, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Mexico, D.F., Mexico; Servicio de Oncología, UMAE 25, IMSS, Monterrey, Mexico; Centro Universitario Contra el Cáncer, Hospital Universitario, UANL; Departamento de Genética, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; Grupo de Medicina Xenómica, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Spain; Departamento de Anatomía Patológica, UMAE 25, IMSS, Banco Central de Sangre, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, División de Investigación en Salud, UMAE 71, IMSS, Tecnológico de Monterrey, Escuela Nacional de Medicina, Monterrey.</p>
<b>GC-4</b>	9:15 a 9:30	<p>EVALUACIÓN CLÍNICA EN CASOS FAMILIARES DE ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU.</p> <p><b>Coral Leyva Hernández</b>, Eugenia Dolores Ruiz Cruz, Edgar Fabricio Ricárdez Marcial, Silvia Vidal Millán.</p> <p><b>Centro Médico Nacional La Raza, IMSS</b>, Instituto Nacional de Cancerología.</p>

# ALTERACIONES GENÓMICAS ASOCIADAS A LA RECAÍDA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS MEXICANOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. UN REPORTE DEL GRUPO MEXICANO INTERINSTITUCIONAL PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LAS CAUSAS DE LA LEUCEMIA INFANTIL (GMIICLI).

Rosales Rodríguez Beatriz<sup>1</sup>, Fernández Ramírez Fernando<sup>2</sup>, Núñez Enríquez Juan Carlos<sup>3</sup>, Velázquez Wong Ana Claudia<sup>1</sup>, Mejía Aranguré Juan Manuel<sup>3,4</sup>, Rosas Vargas Haydeé<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>UIM en Genética Humana, Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS, <sup>2</sup>Departamento de Genética Médica, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, <sup>3</sup>UIM en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS, <sup>4</sup>Coordinación de Investigación en Salud, IMSS.

[betrosales@gmail.com](mailto:betrosales@gmail.com), [hayrov@gmail.com](mailto:hayrov@gmail.com)

*Palabras clave: alteraciones en el número de copias, leucemia linfoblástica aguda, recaída*

**Introducción.** La alta tasa de recaída que exhiben los pacientes pediátricos mexicanos con leucemia linfoblástica aguda de precursores de células B (LLA-B) sugiere los parámetros clínicos considerados al diagnóstico son insuficientes para asignar con precisión el riesgo de recaída<sup>1</sup>. Este trabajo se enfoca en caracterizar alteraciones en el número de copias de DNA (CNAs) potencialmente asociadas a la recaída.

**Material.** Se evaluaron aspirados de médula ósea, obtenidos de 5 pacientes con LLA-B al diagnóstico y a la recaída, con arreglos de hibridación genómica de alta resolución (CytoScan HD, Affymetrix). En adición, se incluyó como referencia a 21 pacientes en remisión. Las cohortes se conformaron únicamente por pacientes negativos a 4 translocaciones recurrentes que en LLA-B conforman subtipos citogenéticos ampliamente descritos.

**Métodos.** Se utilizaron distintas herramientas informáticas que permitieron inferir perfiles de alteraciones genómicas en los pacientes que integran ambas cohortes (ChAS), identificar CNAs significativamente recurrentes, los genes afectados (GISTIC2.0) así como las vías y procesos biológicos (DAVID) potencialmente relacionados con la recaída.

**Resultados.** El 60% de los pacientes con recaída presentó pérdidas en el locus 9p21.3 que incluye al gen *CDKN2A*, implicado en la regulación del ciclo celular. Otros genes eliminados, ubicados en la región 7q34, codifican a proteínas relacionadas con la reorganización de la matriz extracelular y funciones antiapoptóticas, *PRSS1* y *MTRNR2L6*, respectivamente. Por otra parte, se identificó que en el 40% de los casos, la alteración observada exclusivamente en recaída correspondió a la ganancia de la región 1q31.2. Los genes afectados participan en la inhibición de la activación del sistema del

complemento, que representa un mecanismo de resistencia que las células neoplásicas ejercen ante la respuesta inmune<sup>2</sup>.

La cohorte de referencia principalmente incluyó a pacientes con alta hiperdiploidía (>50 cromosomas). Resulto interesante que en los pacientes con y sin recaída se identificaron al diagnóstico deleciones focales recurrentes en las regiones 9p21.3 y 7q34. El contraste entre las cohortes radicó en que en el diagnóstico los pacientes en remisión exhibieron la co-delección *CDKN2A/B*, *MTAP* y *DMRTA1*. Al respecto, se ha reportado que la eliminación de *MTAP* incrementa *in vitro* la sensibilidad a inhibidores de la síntesis *de novo* de purinas, fármacos utilizados actualmente en los regímenes quimioterapéuticos<sup>3</sup>.

**Conclusiones.** Los resultados preliminares indican que la delección focal en 9p21.3 limitada a *CDKN2A*, representa la alteración predominante en el diagnóstico inicial de pacientes que eventualmente recaen. Lo anterior resalta la importancia de implementar estrategias de estratificación clínicas en conjunto con la evaluación del estatus de CNAs al diagnóstico.

**Agradecimientos.** Este proyecto es financiado por el FIS IMSS con el número de registro R-2015-785-121.

**Bibliografía.** 1. Jiménez-Hernández E, Jaimes-Reyes EZ, Arellano-Galindo J, García-Jiménez X, Tiznado-García HM, et al. 2015. Survival of Mexican Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia under Treatment with the Protocol from the Dana-Farber Cancer Institute 00-01. *BioMed Research International*. 2015:1-9.  
2. Pio R, Corrales L, Lambris JD. 2014. The Role of Complement in Tumor Growth. *Advances in experimental medicine and biology*. 772:229-262.  
3. Li W, Su D, Mizobuchi H, Martín DS, Gu B, et al. 2004. Status of methylthioadenosine phosphorylase and its impact on cellular response to L-alanosine and methylmercaptapurine riboside in human soft tissue sarcoma cells. *Oncol. Res.* 14, 373-379.

## DETECCION DE ALTERACIONES EN EL GEN DEL RECEPTOR DE CITOCINAS SIMILAR AL FACTOR 2 (*CRLF2*) EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA.

Daniel Martínez-Anaya<sup>1,4</sup>, Rocío Juárez Velázquez<sup>1</sup>, Dafné Moreno Lorenzana<sup>1</sup>, Adrián Hernández Monterde<sup>1</sup>, Montserrat Aguilar Hernández<sup>1</sup>, Martha Herrera Almanza<sup>1</sup>, Marta Zapata Tarrés<sup>2</sup>, Luis Juárez Villegas<sup>3</sup>, Roberto Rivera Luna<sup>2</sup>, Rogelio Paredes Aguilera<sup>2</sup>, Patricia Pérez-Vera<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Genética y Cáncer, y <sup>2</sup>Subdirección de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría. <sup>3</sup>Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM<sup>4</sup> Ciudad de México.

[alejandro.bqd@gmail.com](mailto:alejandro.bqd@gmail.com) [pperezvera@yahoo.com](mailto:pperezvera@yahoo.com)

*Palabras clave:* Leucemia linfoblástica aguda, *P2RY8-CRLF2*, *IGH-CRLF2*

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda (LLA) es el cáncer pediátrico más común, ocupa el 50% de los casos y el subtipo precursor B (LLA pre-B) es el más frecuente (83%)<sup>1</sup>. Estos pacientes presentan fusiones génicas recurrentes en <50% de los casos. Se sabe que del 12-15% de los pacientes sin estas fusiones pueden mostrar alteraciones del gen *CRLF2* (ubicado en la región PARI, Xp22.3/Yp11.3), que codifica el receptor de citocinas similar al factor 2<sup>2</sup>. Las alteraciones de *CRLF2* son cripticas, conducen a su sobre-expresión e hiperactivan la vía JAK/STAT; las más frecuentes son el rearreglo *IGH-CRLF2* y la delección intersticial *P2RY8-CRLF2*<sup>2</sup>. Se refiere que estas alteraciones son especialmente frecuentes en población hispano-latina, por lo que pueden ser comunes en nuestra población<sup>3</sup>. Es relevante detectar a estos pacientes porque tienen pronóstico adverso y podrían ser tratados con terapia específica<sup>2</sup>. **Objetivo:** Detectar alteraciones en *CRLF2* en pacientes pediátricos con LLA pre-B.

**Material y Métodos:** Se captaron 106 muestras de médula ósea de pacientes con LLA pre-B al diagnóstico o en recaída provenientes del Instituto Nacional de Pediatría y el Hospital Infantil de México Federico Gómez, entre 2015 y 2017. Se excluyeron 17 muestras con las fusiones recurrentes *ETV6-RUNX1*, *TCF3-PBX1*, *KMT2A-var* y *BCR-ABL1*. Se obtuvo RNA a partir de células mononucleares de médula ósea y se sintetizó cDNA, para determinar el nivel de expresión génica de *CRLF2* (q-RT-PCR por el método 2<sup>-ΔΔCt</sup>), y para detectar la delección *P2RY8-CRLF2* (RT-PCR, o FISH en los casos sin cDNA). En los pacientes con sobre-expresión de *CRLF2*, pero negativos a *P2RY8-CRLF2*, se buscó el rearreglo *IGH-CRLF2* (FISH). Adicionalmente se analizó la

expresión de *CRLF2* en 5 pacientes *BCR-ABL1* positivos con fines de comparación.

**Resultados:** El 69% (73/106) de los pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. De la población analizada el 49% de los casos (36/73) mostraron sobre-expresión de *CRLF2*. De los 36 pacientes con sobre-expresión, 26 (34%) fueron positivos para *P2RY8-CRLF2*, y 7 (19%) mostraron el rearreglo *IGH-CRLF2*. Se obtuvo un resultado no esperado, 2/5 pacientes *BCR-ABL1* positivos mostraron sobre-expresión de *CRLF2*.

**Conclusiones:** 1) Las alteraciones en *CRLF2* se perfilan como las lesiones genéticas más frecuentes (53%) en niños con LLA pre-B. 2) Analizar la expresión de *CRLF2* no es suficiente para detectar a los pacientes con *P2RY8-CRLF2*, ya que esta delección se puede presentar en subclonas minoritarias; ambas metodologías utilizadas se complementan. 3) La sobre-expresión de *CRLF2* puede atribuirse al rearreglo *IGH-CRFL2* en casos negativos a la delección. 4) La sobre-expresión de *CRLF2* en los casos *BCR-ABL1* positivos sugiere la coexistencia de alteraciones en genes de las vías JAK-STAT y ABL, lo cual tiene repercusiones terapéuticas. 5) *CRLF2* es un marcador genético importante en la estratificación de riesgo y el tratamiento específico en pacientes con LLA pre-B

**Agradecimientos.** CONACYT: PDCPN-2004/248591; Càtedra 2038, Beca Conacyt 816116 Fondos Federales 2015.

**Bibliografía:** 1) Rivera Luna R .2013. Int J Cancer 7;1646-50 2) Roll JD. 2010. Cancer Res 1;7347-52 3) Harvey RC et al. 2010. Blood 2;4874-84

## BÚSQUEDA DE VARIANTES EN GENES *BRCA* PARA CÁNCER DE OVARIO: NUEVA OPORTUNIDAD PARA LA MEDICINA PERSONALIZADA EN MÉXICO.

Jesús R Delgado-Balderas<sup>1\*</sup>, María L Garza-Rodriguez<sup>1</sup>, Gabriela Sofia Gomez Macias<sup>2</sup>, Oralia Barbosa-Quintana<sup>2</sup>, Alvaro Barbosa Quintana<sup>3</sup>, Ivett Miranda-Maldonado<sup>4</sup>, Hugo Vazquez-Garcia<sup>5</sup>, Lezmes Valdez-Chapa<sup>6</sup>, Mauro Antonio-Macedo<sup>6</sup>, Michael Dean<sup>7</sup>, Hugo A Barrera-Saldaña<sup>1‡</sup>.

1. Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León. 2. Departamento de Patología, Hospital Universitario. 3. Departamento de Patología, Hospital San Jose Tec de Monterrey Hospital. 4. Departamento de Patología, Oca Hospital. 5. Departamento de Obstetricia y Ginecología, Christus Muguerza Hospital. Mexico. 6. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario. 7. Laboratory of Translational Genomics, DCEG, National Cancer Institute, Bethesda, MD, United States. \*jrolandodelgadob@gmail.com, ‡habarrera@gmail.com.

**Palabras clave:** cáncer de ovario, *BRCA*, medicina personalizada.

**Introducción.** El cáncer de ovario es la malignidad ginecológica más letal. La medicina personalizada abarca el diagnóstico, direccionamiento de terapias y evaluación de respuesta de la enfermedad(1). Olaparib, es un fármaco que representa una opción de medicina personalizada en México(2); su mecanismo de acción está dirigido a la inhibición de la ADP (ribosa) Polimerasa y su administración depende de que una paciente sea portadora de mutaciones en algún gen de la vía de recombinación homóloga, particularmente de los *BRCA*(3).

El objetivo del trabajo fue la búsqueda de mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* para determinar el porcentaje de pacientes candidatos al uso de olaparib.

**Material.** Para la extracción de ADN de tejido tumoral se utilizó el AllPrep DNA/RNA FFPE kit (Qiagen). La secuenciación se realizó utilizando el Multiplex Ion AmpliSeq *BRCA1* and *BRCA2* Panel (Life Technologies) y la secuenciación se llevó a cabo en el Ion Torrent Personal Genome Machine (PGM) Sequencer (Thermo Fisher Scientific).

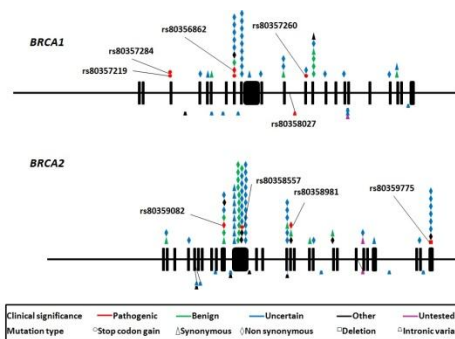
**Métodos.** A partir de 10 mg de tejido, se realizaron las extracciones de ADN. La secuenciación se realizó a partir de 30 ng de ADN utilizando el protocolo descrito por Dean(4). Las secuencias fueron mapeadas usando como referencia el constructo hg19; variants were predicted using the Torrent Suit Variant Caller (TSVC) and the Genome Analysis Toolkit (GATK).

**Resultados.** Se colectaron 50 muestras de CO con un promedio de edad de 51 años; en 48 (96%) muestras fue posible hallar variantes polimórficas. En *BRCA1* encontramos 76 variantes polimórficas, siendo 5 de ellas (6.6%) fueron patogénicas. En *BRCA2* hallamos 105 variantes donde 5 de ellas fueron categorizadas como patogénicas (4.8%). La tabla 1 muestra las variantes y sus efectos. La figura 2 muestra la distribución que tuvieron las variantes encontradas a lo largo de ambos genes.

**Conclusión.** El tamizaje promueve la búsqueda de tratamientos personalizados.

**Tabla 1. Variantes encontradas y sus efectos.**

Gen	Variantes	Cambio	Tipo
<i>BRCA1</i>	rs80356862	A1623G	Missense variant
	rs80358027	IVS13+1G>A	Intronic variant
	rs80357260	Q1395*	Stop codon gain
	rs80357284	W1782*	Stop codon gain
	rs80357219	W1782*	Stop codon gain
<i>BRCA2</i>	rs80359082	G2793R	Missense variant
	rs80358557	Q1037*	Stop codon gain
	rs80359775	C3233Wfs	Frameshit variant
	rs80358981	R2520*	Stop codon gain



**Figura 1. Distribución global de mutaciones.**

**Bibliografía.** 1. Normanno N, Rachiglio AM, Roma C, Fenizia F, Esposito C, Pasquale R, et al. Molecular diagnostics and personalized medicine in oncology: challenges and opportunities. *Journal of cellular biochemistry*. 2013;114(3):514-24. Epub 2012/09/20. 2. Deeks ED. Olaparib: first global approval. *Drugs*. 2015;75(2):231-40. 3. Plummer R. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibition: a new direction for BRCA and triple-negative breast cancer? *Breast Cancer Res*. 2011;13(4). 4. Dean M, Boland J, Yeager M, Im KM, Garland L, Rodriguez-Herrera M, et al. Addressing health disparities in Hispanic breast cancer: accurate and inexpensive sequencing of *BRCA1* and *BRCA2*. *GigaScience*. 2015;4:50. Epub 2015/11/07.

## PREVALENCIA DE MUTACIONES GERMINALES EN GENES DE SUSCEPTIBILIDAD A CÁNCER EN PACIENTES CON SÍNDROME DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA A CÁNCER DE MAMA Y OVARIO (SPHMO)

(1)Leonardo Flores-Lagunes, (1)Karol Carrillo-Sánchez, (1)Carolina Molina-Garay,  
(1)Marco Jiménez-Olivares, (2)David Cervantes-Barragán, (3)Dione Aguilar-yMendez,  
(4)Natalia Flores-Estrada, (5)Ernesto Sánchez-Forgach, (6)Lenny Gallardo-Alvarado,  
(5)Leticia Flores-R, (7)Patricia Alanis-López, (1 )Carmen Alaez-Versón\*.

Instituciones: (1)Lab. de Diagnóstico Genómico, INMEGEN. (2)Dpto. de Genética Hospital Central Sur, PEMEX. (3) Hosp. “Zambrano Hellion”, Nuevo León. (4) CM Dalinde. (5) Mastológica Lomas. (6) Centro Oncológico-Hospital HMG. (7) HGO No. 3, CMN La Raza \*calaez@inmegen.gob.mx

*Palabras clave: Predisposición, cáncer de mama-ovario, mutaciones germinales.*

**Introducción:** El SPHMO se reconoce como una entidad clínica con amplia heterogeneidad genética y alélica. Las variantes patogénicas (VP) y probablemente patogénicas (VPP) en *BRCA1* y *BRCA2* explican el 25% de los casos con SPHMO. Sin embargo, variantes germinales VP o VPP en otros genes como *TP53*, *PTEN*, *ATM*, *CHEK2* y *CDH1* entre otros, también se asocian al fenotipo. El análisis molecular es primordial en la práctica médica actual ya que confirma el diagnóstico clínico, permite calcular el riesgo de ocurrencia y recurrencia de tumores primarios, realizar el diagnóstico de portadores e implementar medidas de reducción de riesgo. La participación de otros genes en el SPHMO ha sido poco explorada en nuestra población. Por lo tanto, nos propusimos evaluar la prevalencia de VP y VPP en un grupo de pacientes mexicanos con criterios positivos empleando un panel de genes.

**Material y métodos:** Se estudiaron 119 pacientes mestizos mexicanos, diagnosticados con cáncer de mama u ovario de acuerdo a los criterios para SPHMO de la NCCN 2017.1. El promedio de edad fue 44.49 años (rango 26-69 años). Los participantes recibieron asesoramiento genético pre y post-estudio molecular y un reporte escrito. Se obtuvo DNA de sangre periférica, para la secuenciación masiva de exones y regiones de empalme de 67 genes asociados a cáncer de mama-ovario. Además se predijo la presencia de variantes en número de copias (CNV's) en 11 genes a partir de los datos de secuenciación. Los casos positivos a CNV's fueron confirmados por MLPA (Multiplex ligation-dependent probe amplification).

**Resultados:** En el 30.25% (36/119) de los casos se identificó la variante causal del SPHMO. El gen más frecuente fue *BRCA1* (42%), seguido de *BRCA2* (17%),

*CHEK2* (14%), *TP53* (8%), *RAD51D* y *CDKN2A* (5% cada uno), *ATM*, *MLH1* y *MSH6* (4% cada uno). En nuestro estudio *BRCA1* y *BRCA2* explican solamente el 17.64% (21/119) del SPHMO. En el 51.26% (61/119) de los pacientes se identificaron una o más variantes de significado clínico incierto, mientras que en el 17.64% (21/119), sólo variantes benignas en los genes analizados.

**Conclusión:** Al menos 7 genes además de *BRCA1/2*, contribuyen al SPHMO en la población mexicana siendo *CHEK2* el tercer gen en importancia con una prevalencia del 14%, la cual no es significativamente diferente de la de *BRCA2* (17%). Nuestros resultados apoyan el uso de paneles de genes basados en secuenciación masiva, para el estudio molecular de individuos en riesgo. El análisis aislado de *BRCA1/2* dejaría sin identificar la mutación en el 12.61% de los casos donde esta existe e impediría el establecimiento de las medidas de vigilancia temprana, detección oportuna y reducción de riesgo necesarias para disminuir la morbi-mortalidad del padecimiento.

### Agradecimientos.

Los autores agradecen a los pacientes y sus familias, así como a todos los médicos involucrados en el presente estudio.

### Bibliografía.

- Melchor L, et al. Hum Genet. (2013) Aug;132(8):845-63.
- Villarreal-Garza C, et al. Cancer (2015); 372-378.
- Moran O, et al. Breast Cancer Res Treat (2016) Jan;161(1):135-142.

## MUTACIONES DE LA VÍA BMP-SMAD Y CÁNCER DE COLON EN POBLACIÓN MEXICANA

Jorge Haro-Santa cruz<sup>1</sup>, Sergio A. Cardenas-Cadena<sup>2</sup>, Pedro Luna-Perez<sup>3</sup>, Irma S. Garcia-Gonzalez<sup>4</sup>, Juan F. Gonzalez-Guerrero<sup>5</sup>, Arturo Quintanilla-Guzman<sup>2</sup>, Monica Sans<sup>6</sup>, Valentina Colistro<sup>6</sup>, Angel Carracedo<sup>7</sup>, Edmundo E. Castelan-Maldonado<sup>8</sup>, Carlos Murillo-Martinez<sup>9</sup>, Yolanda Jaramillo-Rodriguez<sup>10</sup>, Pablo Ruiz-Flores<sup>1</sup>, Rocio Ortiz-Lopez<sup>2,11</sup>, Augusto Rojas-Martinez<sup>2,11</sup>, Benjamin Ortíz-Sanchez<sup>1</sup>.

1. Centro de Investigación Biomédica, Universidad Autónoma de Coahuila, Torreón, Mexico; 2. Centro de Investigación y Desarrollo en Ciencias de la Salud, UANL, Monterrey, Mexico; 3. Servicio de Colon y Recto, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Mexico, D.F., Mexico; 4. Servicio de Oncología, UMAE 25, IMSS, Monterrey, Mexico; 5. Centro Universitario Contra el Cáncer, Hospital Universitario, Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL), Monterrey, Mexico; 6. Departamento de Genética, Universidad de la República, Montevideo, Uruguay; 7. Grupo de Medicina Xenómica, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain; 8. Departamento de Anatomía Patológica, UMAE 25, IMSS, Monterrey, Mexico; 9. Banco Central de Sangre, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México, D.F., Mexico; 10. División de Investigación en Salud, UMAE 71, IMSS, Torreón, Mexico; 11. Tecnológico de Monterrey, Escuela Nacional de Medicina, Monterrey, Mexico.  
[qfbharosanta@gmail.com](mailto:qfbharosanta@gmail.com) [hagomolecular@gmail.com](mailto:hagomolecular@gmail.com) [pabloruiz47@gmail.com](mailto:pabloruiz47@gmail.com)

*Palabras clave:* cancer colorectal, vía BMP, genética.

**Introducción.** Las variantes relacionadas con los genes BMP4 (rs4444235), GREM1 (rs4779584, rs11632715), SMAD7 (rs12953717, rs4939827), RHPN2 (rs10411210) y BMP2 (rs961253), que forman parte de los loci de señalización de la proteína morfogenética ósea (BMP) han sido previamente asociadas con susceptibilidad al cáncer colorrectal. Este estudio de casos y controles tuvo como objetivo demostrar los resultados reportados para estas asociaciones en una muestra mexicana constituida por 1,000 casos de cáncer colorrectal y 1,043 controles reclutados en Ciudad de México, Monterrey y Torreón.

**Material y Métodos.** El genotipado se realizó utilizando la plataforma Sequenom.

**Resultados.** Las variantes rs4444235, rs12953717, y rs4939827 replicaron la asociación con la neoplasia ( $P \leq 0.005$ ). Después de un análisis multivariado en el que se incluyeron variantes genéticas y covariables de riesgo para cáncer colorrectal (sexo, edad, obesidad, estilo de vida sedentario, antecedentes familiares de cáncer no colorrectal, etc.), se demostró que la variante rs4779584 (intergénica entre GREM1 y SCG4) también se asoció a la neoplasia. Esto sugiere la interacción de esta variante genética con covariables no genéticas para la susceptibilidad al cáncer colorrectal.

**Conclusiones.** El estudio confirma algunos datos reportados para las poblaciones caucásicas y de Asia Oriental y refuerza la relevancia biológica de las variantes comunes intrónicas o intergénicas en los genes SMAD7, BMP4 y GREM1 para la susceptibilidad al cáncer colorrectal en un grupo étnico distintivo.

**Agradecimientos.** Agradecemos al programa Seventh Framework de la Comisión Económica Europea por el apoyo financiero a este proyecto. Numero de proyecto: 223678. Agradecemos también a la Universidad de Santiago de Compostela y al Centro Nacional de Genotipado las atenciones brindadas.

### Bibliografía.

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127:2893-2917.
2. Globocan 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012. IARC – WHO, France. [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx). Revised January 28th 2015.
3. Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *J Gastrointest Oncol*. 2012; 3:153- 173.
4. van Engeland M, Derks S, Smits KM, Meijer GA, Herman JG. Colorectal cancer epigenetics: complex simplicity. *J Clin Oncol*. 2011;29:1382-1391.



## EVALUACIÓN CLÍNICA EN CASOS FAMILIARES DE ENFERMEDAD DE VON HIPPEL LINDAU

Coral Leyva Hernández<sup>1</sup>, Eugenia Dolores Ruiz Cruz<sup>1</sup>, Edgar Fabricio Ricárdez Marcial<sup>1</sup>, Silvia Vidal Millán<sup>2</sup>.  
<sup>1</sup>Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, <sup>2</sup>Instituto Nacional de Cancerología  
 leyher.cooh@gmail.com

*Palabras clave:* Von Hippel Lindau, síndromes predisposición a cáncer

**Introducción.** La enfermedad de Von Hippel Lindau o *VHL* (OMIM #193300) es un síndrome de predisposición a cáncer hereditario con modelo de herencia autosómico dominante, causado por mutaciones en el gen *VHL* localizado en el locus 3p25.3. Presenta manifestaciones clínicas multisistémicas, entre ellas el desarrollo de tumores y quistes principalmente en sistema nervioso central (hemangioblastomas de SNC, hemangiomas retinianos, tumor de saco endolinfático), glándulas suprarrenales (feocromocitoma), riñones (carcinoma renal de células claras), páncreas y tumores neuroendocrinos, así como en anexos gonadales (cistadenoma de epidídimo y ligamento ancho). Los casos pueden clasificarse clínicamente en base al mayor riesgo de presentar ciertos tipos de tumores como: *VHL* 1 que se asocia con la aparición potencial de todos los tumores, excepto los feocromocitomas. *VHL* 2A se caracteriza por un alto riesgo de feocromocitoma, menor riesgo para carcinoma renal de células claras (RRC); 2B incluye un riesgo para todas las manifestaciones de *VHL* y el tipo 2C se caracteriza por feocromocitomas aislados. **Objetivo.** Describir las principales características clínicas de la Enfermedad de Von Hippel Lindau en casos familiares de nuestra población y comparar con lo reportado en la literatura internacional.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal de los pacientes con Enfermedad de Von Hippel Lindau de tipo familiar del Servicio de Genética Médica, de la UMAE, Hospital General Gaudencio González Garza, del Centro Médico La Raza IMSS de 2010 al 2017. Se analizaron los expedientes clínicos utilizando una hoja de recolección que incluyen los datos personales, antecedentes familiares, manifestaciones clínicas, exploración física, resultados de laboratorio y gabinete. Se identificaron las manifestaciones clínicas predominantes por órganos y sistemas así como complicaciones comparándolas con lo reportado en literatura internacional. La información obtenida se capturó y procesó en programa Excel 2013, se realizó el análisis de datos utilizando estadística descriptiva y los resultados se reportaron en tablas, gráficos de barra y de pastel.

**Resultados.** Se estudiaron 3 familias con diagnóstico de enfermedad de Von Hippel Lindau, la edad media fue de 38.7 años, 50% hombres, 50% mujeres. 30% con tabaquismo positivo, 70% presentaban sobrepeso/obesidad. El tiempo de evolución de la enfermedad en promedio fue 10.4 años. La edad media de aparición del primer tumor fue 28.6 años. En el 70% de los casos el tumor que se presentó como

primera manifestación fue el hemangioblastoma cerebeloso. 60% de los pacientes mostraron dislipidemia, siendo más frecuente la hipercolesterolemia 20% de los casos. Las complicaciones y comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión arterial 26%, enfermedad renal crónica y diabetes mellitus con 16%. Durante este periodo de tiempo falleció 1 paciente por complicaciones secundarias a hemangioblastoma de SNC recidivante.

**Tabla 1. Edad de diagnóstico de manifestaciones clínicas en Enfermedad de Von Hippel Lindau**

Manifestaciones	Literatura internacional	Población de estudio
Hemangioblastoma SNC	30 años (9-70 años)	24 años (11-58)
Hemangiomas retinianos	25 años (1-68 años)	29.4 años (15-48)
Carcinoma renal de células claras	39 años (13-70 años)	46.5 años (26-66)
Feocromocitoma	27 años (5-58 años)	21 años
Quistes pancreáticos	38 (16-68 años)	45 años (22-64)
Tumores neuroendocrinos del páncreas (PNET)	38 (16-68 años)	48 años
Tumores de saco endolinfático (ELST)	31 años (7-63 años)	24 años
Cistadenomas de epidídimo	14-40 años	49 años
Cistadenomas de ligamento ancho	16-46 años	-

**Conclusiones.** La comparación de las características clínicas reportadas en la literatura y nuestra población muestra un comportamiento semejante en cuanto a frecuencia pero difieren en la edad de diagnóstico del primer tumor siendo menor en hemangioblastomas SNC, tumor de saco endolinfático, feocromocitoma y mayor en carcinomas renales de células claras. Nuestra población muestra factores de riesgo metabólicos agregados al síndrome de Von Hippel Lindau que pueden asociarse a mayores complicaciones por lo cual es necesario adaptar la guía de seguimiento en base a los hallazgos.

### Bibliografía.

- 1.- Gossage Lucy, Eisen Tim y Maher Eamonn R Nature Reviews Cancer 15, 55–64 (2015)
- 2.- Schmid Sabine et. al. Oncol Res Treat 2014;37:761–771
- 3.- Richard Stéphane, Gardie Betty, Couvé Sophie, Gad Sophie. Seminars in Cancer Biology 23 (2013) 26–37
- 4.- Sadeesh K. et al. Molecular and Cellular Biology April 2014 Volume 34 Number 7 p. 1208–1220
- 5.- Kruizinga Roeliene C et. al. Endocrine-Related Cancer (2014) 21, 63–71



**SALÓN UXMAL 7**

**Sábado 2 de diciembre, de 8:00 a 9:30 h**

**Coordinadores: Dra. Bertha Ibarra Cortés y Dr. José Antonio Velázquez Aragón**

**Áreas: GP, BM y EG**

Clave	Horario	Trabajo, ponente, e Institución.
<b>GP-2</b>	8:00 a 8:14	IDENTIFICACIÓN DE MARCAS DE SELECCIÓN EN GENOMAS DE INDÍGENAS MEXICANOS. <b>Cardona Chavarría Juan Manuel</b> , García Ortiz Humberto, Barajas Olmos Francisco, Martínez Hernández Angélica, Orozco Orozco Lorena Sofía. <b>Instituto Nacional de Medicina Genómica.</b>
<b>GP-3</b>	8:15 a 8:29	ESTRUCTURA Y MESTIZAJE EN POBLACIONES URBANAS DE MEXICO Y LATINOAMÉRICA, UNA APROXIMACIÓN CON DIEZ STRs DEL CROMOSOMA X (X-STRs). <b>Christian Mariscal-Ramos</b> , Gabriela Martinez-Cortes, Héctor Rangel Villalobos <b>Universidad Nacional Autónoma de México.</b> Instituto de Investigación en Genética Molecular, Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara.
<b>GP-4</b>	8:30 a 8:44	VARIANTES GENÉTICAS CON EVIDENCIA DE PRESIÓN SELECTIVA EN POBLACIÓN INDÍGENA MEXICANA Y SU ASOCIACIÓN CON OBESIDAD Y DISLIPIDEMIA. <b>Sandra Romero-Hidalgo</b> , María Teresa Villarreal-Molina, Miguel Angel Contreras-Sieck, Jorge Morales-Morillón, Marisela Villalobos-Comparán, Manuela Irina Ortega-Sanchez, Marta Menjivar, VictorAcuña-Alonzo, SamuelCanizales-Quinteros. <b>Escuela Nacional de Antropología e Historia</b> , Instituto Nacional de Medicina Genómica. Facultad de Química, UNAM.
<b>BM-20</b>	8:45 a 8:49	GENOTIPO DEL SNP rs4152425457 EN EL GEN <i>ATXN10</i> EN POBLACIONES ENRIQUECIDAS PARA ANCESTRÍA AMERINDIA - ALTERNATIVA PARA TAMIZAJE DE ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 10. <b>Astrid Rasmussen</b> , Kristy Johnson, Cheryl Pritchett-Fraze, Kiely Grundahl, Adriana Ochoa, Kathy L Sivils, Karen N McFarland, Tetsuo Ashizawa <b>Division of Genomics and Data Sciences</b> , Arthritis and Clinical Immunology Research Program, <b>Oklahoma Medical Research Foundation</b> , Department of Biochemistry and Molecular Biology, Oklahoma State University, Stillwater, OK, Departamento de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, Department of Neurology, College of Medicine, The McKnight Brain Institute, University of Florida, Department of Neurology, Houston Methodist Hospital and Weill Cornell Medical College, Houston, TX.
<b>EG-6</b>	9:00 a 9:14	CYP*FREQ: REPOSITORIO PARA EL ALMACENAMIENTO DE FRECUENCIAS ALÉLICAS DE CITOCROMOS EN POBLACIÓN MEXICANA. <b>Faviel Francisco González-Galarza</b> , Ivonne Julieta Varela-Marrufo, Hada Michel-Martínez, Rubén Daniel Arellano-Pérez Vertti, Francisco Carlos López-Márquez, Jesús Rafael Argüello-Astorga. <b>Centro de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila</b> , Instituto de Ciencia y Medicina Genómica.
<b>EG-7</b>	9:15 a 9:30	PIPELINE PARA LA DETECCIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO. <b>Perez-Villatoro Fernando</b> , Galindo Roberto, Mendoza-Monzoy Diana, Reyes-Gopar Helena, Alaez-Verson Carmen, Watanabe Ryosuke. <b>Winter Genomics. Laboratorio de Diagnóstico Genómico.</b> Instituto Nacional de Medicina Genómica.

## IDENTIFICACIÓN DE MARCAS DE SELECCIÓN EN GENOMAS DE INDÍGENAS MEXICANOS.

Cardona Chavarría Juan Manuel, García Ortiz Humberto, Barajas Olmos Francisco, Martínez Hernández Angélica, Orozco Orozco Lorena Sofía.

Instituto Nacional de Medicina Genómica, drjuancardona@gmail.com, lorozco@inmegen.gob.mx

*Palabras Clave: Selección, Indígena, Genoma*

**Introducción:** El genoma de una población es el producto de diferentes procesos demográficos y de adaptación que han sufrido a lo largo de su historia, resultando en la selección de alelos que favorezcan la adecuación al medio ambiente en el cual se establecieron. Diversos estudios han mostrado que el genoma humano ha estado bajo la influencia de estos fenómenos, lo que ha llevado a la identificación de genes bajo presiones de selección<sup>1,2</sup>. México es un excelente marco para este tipo de abordaje, debido a que las poblaciones indígenas han sufrido procesos de adaptación en su historia. La importancia del estudio de las poblaciones indígenas puede radicar no sólo en el entendimiento de la genética de la población indígena mexicana, sino que además puede contribuir a incrementar el conocimiento acerca de los eventos que han dado forma a la estructura genética de hoy en día.

**Objetivo:** Determinar si existen huellas de selección en los genomas de población autóctona mexicana.

**Material:** Se seleccionaron 536 individuos indígenas de la cohorte MAIS (Metabolic Analysis in an Indigenous Sample) El DNA genómico fue extraído a partir de una muestra de sangre periférica a cada uno de los individuos con el Kit de extracción Puregene Gentra (QIAGEN systems Inc., Valencia, CA). Los genotipos fueron generados con el chip Affymetrix 6.0 Humasn SNP array (Affymetrix, Santa Clara, CA). el cual evalúa de manera simultánea 892,723 SNPs distribuidos a lo largo del genoma. Los controles de calidad se realizaron por individuo y por marcador con el software Plink V 1.9. Se excluyeron individuos que presentaron información de sexo discordante, un exceso en la pérdida de genotipificación, y un exceso o deficiencia en la tasa de heterocigocidad autosómica, también se excluyeron individuos duplicados, relacionados en primero o segundo grado.

**Métodos:** La identificación de marcas de selección se llevó a cabo con PCAdapt V 3.04, utilizando como panel de referencia las poblaciones del proyecto de 1000 genomas sin las poblaciones de América, PCAdapt se basa en la identificación de SNPs altamente diferenciados entre cada componente principal y estos son sugerentes de estar bajo la

influencia de selección<sup>2</sup>. Se tomaron como SNPs sugestivos de selección a aquellos que presentaran valores de P significativos y que en la población de referencia tuvieran una frecuencia alélica igual o menor al 5%. Los SNPs que cumplieron estos criterios, fueron buscados en NCBI para identificar su localización en el genoma, su posible función y para su posterior análisis por IPA.

**Resultados:** Se identificaron 48 SNPs, como marcadores de selección, distribuidos en los siguientes genes, *TTC28*, *CELF4*, *SLC2A9* *PITPNB*, *TATDN2*, *IQGAP2*, *SH3TC2*, *SMOC2*, *TBC1D32*, *CEP85L*, *IQCE*, *BBS1*, *ITPR2*, *IFT88*, *SLC43A2*, *PTPRT* *BPIFB1*, *ZNRF3*, *TTC28-AS1*, *MKLI*.

**Conclusiones:** Se identificaron marcas de selección en el genoma de las etnias autóctonas mexicanas, al relacionar la expresión de los polimorfismos y genes que se determinaron como seleccionados se estratificó la presencia de dicha selección en tejidos de: Sistema nervioso, *ZNRF3*, *PTPRT*, *SH3TC2*, Gónadas masculinas *IQGAP2*, *TBC1D32*, *CEP85L*, *IFT88*, *MKLI*, Sistema reproductor femenino, *TTC28* *TATDN2* *BBS1*, *TTC28-AS1*, *MKLI*. Esta identificación permite ahondar en la función de dichas marcas buscando cual fue la determinante o suceso histórico que derivó en su selección, al señalar el estudio de IPA se denotó una selección que se asocia específicamente a lesiones neoplásicas en el sistema digestivo y la piel, es importante profundizar en estas patologías.

**Agradecimientos:** El presente trabajo contó con el financiamiento del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) fondos S008-2014-1-233970 y CB-2014-01-24358

### Bibliografía:

- 1.- Duforet-Frebourg N, Luu K, Laval G, Bazin E, Blum M. Detecting Genomic Signatures of Natural Selection with Principal Component Analysis: Application to the 1000 Genomes Data. *Molecular Biology and Evolution*. 2015;33(4):1082-1093.
- 2.- Luu K, Bazin E, Blum M. pcadapt: anRpackage to perform genome scans for selection based on principal component analysis. *Molecular Ecology Resources*. 2016;17(1):67-77.

## ESTRUCTURA Y MESTIZAJE EN POBLACIONES URBANAS DE MEXICO Y LATINOAMÉRICA, UNA APROXIMACIÓN CON DIEZ STRs DEL CROMOSOMA X (X-STRs)

Christian Mariscal-Ramos<sup>1</sup>, Gabriela Martinez-Cortes<sup>2</sup>, Héctor Rangel Villalobos<sup>2</sup>.

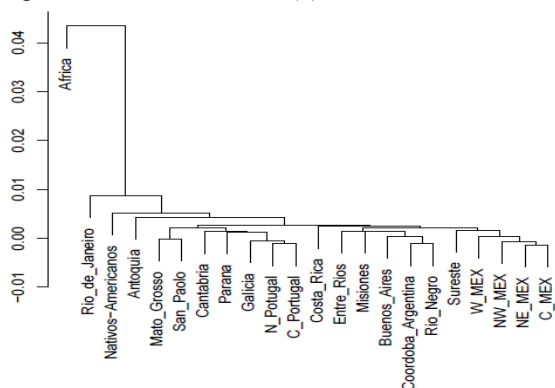
1 Posgrado en Ciencias Biológicas; Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) Ciudad Universitaria ([mr\\_vfl@yahoo.com.mx](mailto:mr_vfl@yahoo.com.mx))

2 Instituto de Investigación en Genética Molecular, Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara (CUCiénega-UdeG), Ocotlán, Jalisco, México ([hrangel13@hotmail.com](mailto:hrangel13@hotmail.com))

Palabras Clave: X-STRs, Mestizaje, Crecimiento demográfico

**Introducción.** Los marcadores X-STRs permiten resolver paternidades complejas donde se involucra una mujer. Además, son de interés antropológico al revelar procesos demográficos particulares, lo cual es de interés en México dado el proceso de mestizaje de nuestra población. El objetivo de este trabajo es describir los patrones de diversidad genética, estructura y mestizaje con 10 X-STRs (1) en México y compararlo con otros sistemas genéticos y con otras poblaciones de Latinoamérica

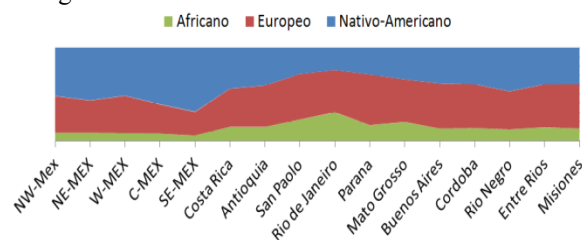
**Material.** Se analizaron con el sistema Decaplex [1] 529 mujeres mestizas no emparentadas, más un pool de 104 mujeres de diferentes grupos indígenas de México. Al análisis se sumaron poblaciones Iberoamericanas y africana de referencia (1,2). Además de calcular parámetros de interés forense, se evaluó la estructura y relaciones genéticas con Arlequin (3) y mestizaje con STRUCTURE (4). Algunos parámetros de diversidad estimados se compararon con homólogos derivados de otros sistemas genéticos para evidenciar procesos demográficos, para lo cual también se usó el programa Bottleneck 1.2.02 (5).



**Figura 1.** Relaciones genéticas de las poblaciones estudiadas

**Resultados.** Se reportan diversos parámetros forenses de utilidad para el uso en identificación humana del sistema Decaplex en México. La comparación pareada y AMOVA mostraron una relativa homogeneidad entre los mestizos mexicanos, que se diferencian de la gran mayoría de poblaciones iberoamericanas con quienes fueron comparados

(Figura 1). El patrón de mestizaje construido con X-STRs muestra una dominancia de herencia nativo-americana con una clina regional en las poblaciones mexicanas (Figura 2). Sudamérica presenta, en general, una mayor ancestría europea, mientras Brasil presenta una importante variación en el componente africano. El patrón revelado es distinto de los reportados con marcadores autosómicos, de linaje y genómicos. Los X-STRs en México presentan una mayor diversidad y menor subestructura de la que se esperaría comparada con los STRs autosómicos. Este patrón se pudo relacionar con crecimiento demográfico reciente.



**Figura 2.** Patrón de mestizaje en Latinoamérica construido con 10 X-STRs

**Conclusiones.** Los X-STRs muestran poca diferenciación y estructura en las poblaciones mestizas mexicanas. Estos patrones están relacionados con el crecimiento demográfico de las poblaciones urbanas en México. Además, presentan baja variación en sus componentes ancestrales. Las poblaciones mestizas de México se diferencian genéticamente de las latinoamericanas. Los patrones de mestizaje revelados por estos marcadores son distintos a los observados con otras tecnologías.

**Agradecimientos.** Grant CONACyT 129693 to HRV.

### Bibliografía.

- Gusmão L, et al. *Int J Legal Med.* 2009;123(3):227–34.
- Gomes I, et al. *Forensic Sci Int Genet.* 2009;3(4):e127–e128.
- Excoffier L, et al. *Bioinforma Online.* 2005;1:47–50.
- Pritchard JK, et al. *Genetics.* 2000;155(2):945–959.
- Cornuet J.M, Luikart G. *Genetics.* 1996;144(4):2001–2014.

## VARIANTES GENÉTICAS CON EVIDENCIA DE PRESIÓN SELECTIVA EN POBLACIÓN INDÍGENA MEXICANA Y SU ASOCIACIÓN CON OBESIDAD Y DISLIPIDEMIA

Sandra Romero-Hidalgo<sup>1</sup>, María Teresa Villarreal-Molina<sup>1</sup>, Miguel Ángel Contreras-Sieck<sup>1,2</sup>, Jorge Morales-Morillón<sup>1</sup>, Marisela Villalobos-Comparán<sup>1</sup>, Manuela Irina Ortega-Sánchez<sup>1,2</sup>, Marta Menjivar<sup>3</sup>, Víctor Acuña-Alonzo<sup>2</sup>, Samuel Canizales-Quinteros<sup>1,3</sup>.

<sup>1</sup>Escuela Nacional de Antropología e Historia (ENAH), México, <sup>2</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), México, <sup>3</sup>Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México. Email: sromero@inmegen.gob.mx

*Palabras claves:* Genoma Completo, Selección Positiva, Rasgos Metabólicos

**Introducción:** La obesidad y dislipidemias son rasgos multifactoriales en donde participan múltiples factores genéticos y ambientales. En México, son considerados problemas de salud pública por su alta prevalencia y por ser los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y diabetes tipo 2<sup>1</sup>. Dada la alta prevalencia de estos rasgos en comparación con otras poblaciones<sup>2</sup>, se ha sugerido que la susceptibilidad genética, probablemente esté relacionada con su componente indígena como consecuencia de procesos adaptativos relacionados con el ahorro energético<sup>3-5</sup>.

**Objetivo:** Identificar variantes genéticas con evidencia de presión selectiva en una muestra de población indígenas mexicana y evaluar la asociación con obesidad y dislipidemia.

**Metodología:** Se analizaron 400 mil SNPs en 466 individuos de cuatro poblaciones indígenas de México (165 nahuas, 103 mayas, 98 totonacos and 100 zapotecos). Se estimó la ancestría global y local de cada uno de los individuos, y se utilizaron estadísticos como Fst y PBS para identificar variantes con evidencia de presión selectiva. Se utilizaron datos de población asiática y europea como grupos de comparación obtenidos del proyecto de los 1000 genomas. Se utilizó el percentil 99 para seleccionar a las variantes candidatas para el análisis de asociación con rasgos como el IMC, niveles de triglicéridos y colesterol (total, HDL y LDL).

**Resultados:** Entre las variantes candidatas se encuentran algunas dentro de genes, previamente reportados con huella de selección, como son EDAR y SLC45A2, y otras en genes o regiones que no han sido reportadas con anterioridad, por ejemplo, se identifica una región de 2 Mb en el cromosoma 14 en donde están contenidos elementos reguladores como RNAs largos no-codificante (lncRNA), que serán objeto de estudios posteriores. En el análisis de asociación se identifican tres variantes significativas, dos para IMC y una para HDL. En particular, una de las tres variantes se encuentra en el gen FADS2 que recientemente ha sido reportado como un gen que ha contribuido a la adaptación al clima y a la dieta en poblaciones del ártico y poblaciones nativas de América.

**Conclusiones:** Este abordaje permitió identificar genes asociados a obesidad y dislipidemia en población mexicana, algunos consistentes con estudios previos y otros que requerirán de estudios posteriores para entender su relevancia biológica.

### Referencias:

1. Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Rull J, Villalpando S, Barquera S, et al. Salud Publica Mex. 2010;52 Suppl 1:S44-53.
2. Sánchez-Chaparro MA, Román-García J, Calvo-Bonacho E, Gómez-Larios T, Fernández-Meseguer A, et al. Rev Esp Cardiol. 2006;59(5):421-30.
3. Neel, JV. Am J Hum Genet 1962;14:353-362.
4. Joffe B, Zimmet P. Endocrine 1998; (2):139-141.
5. Cossrow N, Falkner B. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89:2590-4.



## GENOTIPO DEL SNP rs4152425457 EN EL GEN *ATXN10* EN POBLACIONES ENRIQUECIDAS PARA ANCESTRÍA AMERINDIA - ALTERNATIVA PARA TAMIZAJE DE ATAXIA ESPINOCEREBELOSA TIPO 10

<sup>1</sup>Astrid Rasmussen, <sup>2</sup>Kristy Johnson, <sup>1</sup>Cherilyn Pritchett-Fraze, <sup>1</sup>Kiely Grundahl, <sup>3</sup>Adriana Ochoa, <sup>1</sup>Kathy L Sivils, <sup>4</sup>Karen N McFarland, <sup>5</sup>Tetsuo Ashizawa.

<sup>1</sup>Division of Genomics and Data Sciences, Arthritis and Clinical Immunology Research Program, Oklahoma Medical Research Foundation, <sup>2</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, Oklahoma State University, Stillwater, OK, <sup>3</sup>Departamento de Neurogenética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez, <sup>4</sup>Department of Neurology, College of Medicine, The McKnight Brain Institute, University of Florida, <sup>5</sup>Department of Neurology, Houston Methodist Hospital and Weill Cornell Medical College, Houston, TX.

*Palabras clave: Ataxia espinocerebelosa, genética poblacional, diagnóstico molecular.*

**Introducción:** La Ataxia Espinocerebelosa tipo 10 (SCA10) es una enfermedad neurodegenerativa autosómica dominante caracterizada por disfunción cerebelosa progresiva con eventual pérdida de la deambulación y muerte prematura. Aproximadamente 40% de los pacientes cursan con epilepsia y una proporción aun mayor muestra manifestaciones psiquiátricas y deterioro cognitivo. SCA10 se debe a la expansión masiva de un repetido pentanucleotido ATTCT polimórfico en el intrón 9 del gen *ATXN10* en fuerte desequilibrio de ligamiento con el alelo G en el SNP rs4152425457 (~30Mb río arriba en el mismo intrón). La ataxia SCA10 es una variante presente en población con ancestría mexicana y otras poblaciones latinoamericanas con altos niveles de mestizaje amerindio. Sin embargo, no se ha identificado en otras poblaciones occidentales, de medio oriente, europeas o africanas.

Nuestros objetivos son detectar la cosegregación del alelo de riesgo (G) rs4152425457 con alelos (ATTCT)<sub>n</sub> patogénicos, su prevalencia en poblaciones enriquecidas para ancestría amerindia y su utilidad potencial como herramienta sencilla de tamizaje para SCA10.

**Material y Métodos:** Utilizamos análisis de PCR-RFLP para identificar el alelo de riesgo (G) rs4152425457 en 1458 muestras de DNA genómico previamente colectadas con aprobación de los comités de ética de las instituciones correspondientes. La frecuencia alélica y genotípica de rs4152425457 se determinó en 878 individuos sin SCA10: 500 mestizos mexicanos (MM), 196 indígenas nahuas (MN), 54 miembros de tribus indígenas americanas de Oklahoma (OKNA) y 128 mestizos blanco/indígena americano de Oklahoma (WNA). La cosegregación del alelo G con el geno-fenotipo de SCA10 se analizó en 580 individuos sanos y afectados pertenecientes a 30 familias cuyo repetido (ATTCT)<sub>n</sub> había sido previamente cuantificado. Los resultados se compararon con las bases de datos del *1000 Genome Project* y *HapMap*. El análisis

estadístico se realizó con el programa *GraphPad Prism 7 v.7.0c* for MacOS.

**Resultados:** La frecuencia alélica de (G) rs4152425457 en MM sanos fue 25/1000 (2.5%), significativamente mas elevada que en MN 2/392 (0.5%; p=0.016) y WNA 1/256 (0.4%, p=0.045). No identificamos alelos (G) en OKNA (0/108). El genotipo C/G constituyó el 5% de MM, 1.0% de MN, 0% de OKNA y 0.8% de WNA; de nuevo la diferencia es significativa entre MM y MN (p=0.015) y MM y WNA (p=0.033); no se identificó ningún portador del genotipo G/G (0/1458). La frecuencia alélica de (G) en MM fue significativamente mas elevada que lo observado en Europeos (p=2.33x10<sup>-7</sup>), Africanos (p=3.83x10<sup>-9</sup>), y Asiáticos del sureste (p=3.37x10<sup>-7</sup>) en *1000 Genome Project*, pero similar a la población Asiática del Este (p=0.679) y Americana mixta (p=0.453). El mismo patrón se observó al comparar MM con datos de HapMap.

El estudio de cosegregación demostró el alelo (G) en el 100% de los individuos portadores de expansiones (ATTCT)<sub>n</sub> en rango patogénico pero solo en 1/397 con (ATTCT)<sub>n</sub> en rango normal (p<0.0001), resultando en una sensibilidad de 1.00 (95%CI=0.9794-1), especificidad 0.982 (95%CI=0.9641-0.991) y valor predictivo positivo 0.963 (95%CI=0.926-0.982) (G) rs4152425457 para predecir alelos de SCA10 expandidos.

**Conclusiones:** La elevada prevalencia del alelo G en mestizos mexicanos apoya la noción de una mutación fundadora de SCA10 que surgió en Asia oriental y se expandió por las Américas. La detección de este alelo provee la oportunidad de una herramienta sencilla de tamizaje de la enfermedad, en virtud de que la cuantificación precisa del repetido (ATTCT)<sub>n</sub> es técnicamente muy compleja, mientras que la técnica de PCR-RFLP es rápida, sencilla y poco costosa.

**Agradecimientos:** Financiado por Oklahoma Medical Research Foundation.

## CYP\*FREQ: REPOSITORIO PARA EL ALMACENAMIENTO DE FRECUENCIAS ALÉLICAS DE CITOCROMOS EN POBLACIÓN MEXICANA

Faviel Francisco González-Galarza<sup>1</sup>, Ivonne Julieta Varela-Marrufo<sup>1</sup>, Hada Michel-Martínez<sup>1</sup>, Rubén Daniel Arellano-Pérez Vertti<sup>1</sup>, Francisco Carlos López-Márquez<sup>1</sup>, Jesús Rafael Argüello-Astorga<sup>1,2</sup>  
<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, <sup>2</sup>Instituto de Ciencia y Medicina Genómica, Torreón, Coahuila  
 faviel.gonzalez@uadec.edu.mx

*Palabras clave: Citocromo P450, polimorfismos, bases de datos*

**Introducción.** A la fecha existen más de 300 millones de SNPs registrados en la base de datos dbSNP [1]. Un gran número de estos SNPs se localizan en genes que codifican enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores, todos ellos importantes para determinar la respuesta clínica a tratamientos farmacológicos [2]. La familia de proteínas del citocromo P450 representan las enzimas más importantes en la metabolización de los fármacos, oxidando una serie de sustratos endógenos como esteroides y xenobióticos, incluyendo varios carcinógenos, toxinas y más del 90% de fármacos [3]. Diversos estudios han demostrado una amplia variación en el contenido y actividad hepática del citocromo P450. Se sabe que algunas mutaciones genéticas pueden afectar la expresión enzimática y la actividad de muchos P450, particularmente los genes *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A4* y *CYP2B6*, que además son de los más polimórficos [4]. Este trabajo consistió en el desarrollo de una base de datos llamada CYP\*FREQ ([www.lagmap.org/cypfreq/](http://www.lagmap.org/cypfreq/)) para el almacenamiento de frecuencias alélicas de citocromos de la familia P450, proveyendo como etapa inicial la inclusión de una muestra aleatoria de individuos pertenecientes a la región de la Comarca Lagunera.

**Material.** Para este estudio se incluyó una muestra de 200 individuos de la región de la Comarca Lagunera compuesta por 14 municipios de los estados de Coahuila y Durango.

**Métodos.** Para cada individuo se extrajeron 5 mL de sangre periférica en tubo con tapón lila con EDTA. Posteriormente, el ADN fue obtenido por el método de "salting out". La pureza del ADN extraído se determinó mediante espectrofotometría con el equipo NanoDrop 1000@. Para la genotipificación, se utilizó el microarreglo Axiom@ Precision Medicine Research Array de Affymetrix.

**Resultados.** La base de datos CYP\*FREQ contiene información de 628 SNPs en 53 citocromos, representando una de las mayores fuentes de información en el área de farmacogenética en México.

En la Figura 1 se ilustra un ejemplo de consulta de las frecuencias alélicas del SNP rs1799853 del gen *CYP2C9*.

Inicio Acerca Búsquedas Descargas Enlaces Ayuda Contacto					
Instrucciones: Teclea el SNP de interés					
SNP:	rs1799853	Buscar	Regresar		
SNP:	rs1799853	Cromosoma:	ch10	Posición:	96702047
Dirección:	Forward	Alelos:	C/T	Gen:	CYP2C9
MAF:	T (0.1403)				
MAF (Minor allele frequency). Frecuencia menor de los dos alelos.					

Figura 1. Ejemplo de consulta disponible en CYP\*FREQ.

### Conclusiones

La caracterización de polimorfismos en diversos genes de la familia del citocromo P-450 pudiera ser un recurso de gran ayuda para entender la respuesta clínica a tratamientos farmacológicos. Este desarrollo consistió en la generación de una base de datos para el almacenamiento de datos genómicos, incluyendo datos de una muestra aleatoria de individuos pertenecientes a la región de la Comarca Lagunera.

### Agradecimientos

Este proyecto fue patrocinado por el Programa para el Desarrollo Profesional Docente [DSA/103.5/15/7082 asignado a F.F.G.G.] y por el Programa de Fortalecimiento de la Calidad en Instituciones Educativas [P/PFCE-2017-05MSU0010R-11 asignado a F.F.G.G., R.D.A.P. y J.R.A.A.].

### Referencias

1. Nucleic Acids Res, 29(1): 308-311 (2001)
2. Curr Drug Metab, 10(7): 713-729 (2009)
3. Clin Pharmacokinet, 49(5): 295-310 (2010)
4. Hum Genomics, 4 (4): 278-281 (2010)

## PIPELINE PARA LA DETECCIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO

Perez-Villatoro Fenando<sup>1</sup>, Galindo Roberto<sup>1</sup>, Mendoza-Monzoy Diana<sup>1</sup>, Reyes-Gopar Helena<sup>1</sup>, Alaez-Verson Carmen<sup>2</sup>, Watanabe Ryosuke<sup>1</sup> Contacto: rwatanabe@wintermexico.com

1. Winter Genomics. WINTER, Ciudad de México. CP. 07300. 2. Laboratorio de Diagnóstico Genómico. Instituto Nacional de Medicina Genómica, Ciudad de México. CP. 14610

**Palabras clave:** *Medicina traduccional, llamado de variantes, bioinformática.*

**Introducción.** En la nueva medicina de precisión, es fundamental la identificación de variantes genéticas con impacto en la salud. Debido al desarrollo de tecnologías HTS, ha sido posible involucrar las ciencias genómicas en áreas como el diagnóstico clínico. En este trabajo presentamos el desarrollo de una metodología bioinformática (pipeline) que ha sido integrada a una interfaz gráfica (WG-Interface), con el objetivo de brindar una herramienta de análisis de datos de secuenciación masiva (HTS) y obtener variantes genéticas germinales de alta confiabilidad. El desempeño del pipeline está orientado a la detección estandarizada de variantes cortas con fines clínicos y la plataforma hace ágil la interpretación de los resultados para los profesionales de la salud.

**Material.** Se adquirieron los materiales de referencia (muestras de DNA): NA12877 y NA12878 correspondientes a muestras platinum [1], del banco biológico del Instituto Coriell.

**Métodos.** A partir de lo reportado por la literatura, se seleccionó software bioinformático que presenta mayor sensibilidad y especificidad en la búsqueda de variantes genéticas [2]. El DNA de material de referencia fue secuenciado usando el panel TruSight One en la plataforma Illumina MiSeq por duplicado. El software de mayor rendimiento, fue evaluado cambiando diversos parámetros para maximizar la sensibilidad y especificidad en la identificación de variantes genéticas, comparando contra los datos de secuenciación obtenidos.

**Resultados.** El pipeline de análisis de WG-Interface emplea una estrategia en tres etapas: Pre-procesamiento, Detección y Anotación que garantiza la fidelidad y sensibilidad de los resultados. Finalmente, las variantes de alta confiabilidad se anotan con información de las bases de datos más relevantes y útiles en el contexto del diagnóstico genómico e investigación clínica.

Para la construcción del pipeline se seleccionó el protocolo de buenas prácticas del Broad Institute [3] y el software ABRA. Se desarrolló un software, que permite determinar la fase en la cual se encuentran las variantes dentro de cada codón. A partir de diversas iteraciones se encontró los valores de parámetros adecuados para la ejecución de los programas. Se compiló el software con parámetros resultantes.

La secuenciación del material genético generó la siguiente cantidad de lecturas crudas:

Id	Lecturas_1	Lecturas_2
NA12877	7,132,956 x 2	10,168,765 x 2
NA12878	6,482,733 x 2	9,182,801 x 2

Se analizaron los datos de secuenciación y se compararon con las variantes platinum reportadas [1]. Los valores de sensibilidad y especificidad se listan a continuación:

Id	Sensibilidad	FP*	Variantes detectadas
NA12877_1	97.18%	228	8785
NA12878_1	96.46%	289	8789
NA12877_2	97.28%	220	8766
NA12878_2	96.80%	261	8831

\*Falsos positivos

**Conclusiones.** El software WG-Interface a través de la optimización de parámetros, permite obtener valores de sensibilidad y especificidad adecuados para el diagnóstico clínico [4].

**Agradecimientos.** M.C. Karol Carrillo del LDG-INMEGEN por su apoyo en la secuenciación de las muestras. A la Dra Sandra Romero INMEGEN por su apoyo en las pruebas de parámetros iniciales. Al fondo PEI-Conacyt.

### Bibliografía.

1. Eberle, M. A. et al, 2017. *Genome research*, 27(1): 157-164.
2. Cornish A, Guda C. 2015, *BioMed Research International*; 2015:1-11.
3. Van der Auwera G, et al. 2013. *Current Protocols in Bioinformatics*.:11.10.1-11.10.33.
4. Rimmer A, et al. 2014. *Nature Genetics*; 46(8):912-918.

### CITOGENÉTICA Y CÁNCER

Clave	Mampara	Trabajo
CC 2	16	CARACTERIZACIÓN DE LOS TERRITORIOS CROMOSÓMICOS EN LOS QUE SE ENCUENTRAN LOS GENES <i>BCR</i> Y <i>ABL1</i> Y SU ASOCIACIÓN CON LA GENERACIÓN DE LA t(9;22). <b>Eunice Fabián-Morales</b> , David Vallejo Escamilla, Rodrigo González-Barrios, Alejandro López-Saavedra, Clementina Castro Hernández Alfredo De La Torre Luján, Flavio A. Grimaldo, Luis Alonso Herrera Montalvo. <b>Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología (INCan)</b> -Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Departamento de Hematología, INCan. Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.
CC 3	17	EVIDENCIA DE CROMOTRIPSIS EN SECUENCIAS ESPECÍFICAS DE DNA EN PACIENTES CON NEOPLASIA CERVICAL. <b>Catalina García-Vielma</b> , Martha I. Dávila-Rodríguez, Homero Sánchez-Dávila, Elva I. Cortés-Gutiérrez. Departamento de Citogenética. <b>Centro de Investigación Biomédica del Noreste, I.M.S.S.</b> Unidad Médica de Alta Especialidad No. 23, I.M.S.S.

## Caracterización de los Territorios Cromosómicos en los que se encuentran los genes BCR y ABL1 y su asociación con la generación de la t(9;22)

Eunice Fabián-Morales<sup>a</sup>, David Vallejo Escamilla<sup>a</sup>, Rodrigo González-Barríos<sup>a</sup>, Alejandro López-Saavedra<sup>a</sup>, Clementina Castro Hernández<sup>a</sup>, Alfredo De La Torre Luján<sup>b</sup>, Flavio A. Grimaldo<sup>c</sup>, Luis Alonso Herrera Montalvo<sup>a</sup>.

<sup>a</sup>Unidad de Investigación Biomédica en Cáncer, Instituto Nacional de Cancerología (INCan)- Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

<sup>b</sup>Departamento de Hematología, INCan. <sup>c</sup>Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México.

fabeunice@gmail.com

*Palabras clave: Territorios Cromosómicos, Translocación Cromosómica, Leucemia Mieloide Crónica*

**Introducción:** La leucemia mieloide crónica (LMC) es un desorden mieloproliferativo originado en una célula troncal (CD34+), en la cual se presenta la translocación t(9;22) (1). Dicha alteración es asociada directamente con la fisiopatología de la enfermedad, sin embargo, se desconoce la etiología de esta aberración cromosómica. Uno de los mecanismos propuestos que puede influenciar la incidencia de este tipo de translocaciones, es la arquitectura nuclear definida por Territorios Cromosómicos (TCs). Los TCs son regiones tridimensionales delimitadas que ocupan los cromosomas en el núcleo interfásico (2). Estudios previos han correlacionado la proximidad de estos TCs y la frecuencia de formación de translocaciones cromosómicas (3,4). Bajo esta premisa, el presente trabajo está enfocado en analizar la cercanía de los TCs 9 y 22, así como de los genes BCR y ABL directamente involucrados en la t(9;22) en pacientes con LMC en respuesta completa, es decir, que después de tratamiento no presentan la t(9;22). Esta población de pacientes es comparada con muestras de MO movilizada de donadores sanos.

**Material:** Muestras de médula ósea (MO) de pacientes diagnosticados con LMC en respuesta completa. Muestras de MO movilizada de donadores sanos (DS).

**Métodos:** Las muestras de MO fueron procesadas para la selección positiva de células CD34+ (CD34 MicroBead Kit UltraPure, Miltenyi Biotec). Posteriormente, se realizó la técnica de 3D-FISH con la finalidad de conservar la arquitectura original del núcleo. La adquisición de imágenes en alta resolución se realizó por 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 (vol) tanto de los TCs 9 y 22 como de los núcleos de las células CD34+ en ambas poblaciones.

**Resultados:** Se han incluido 3 pacientes LMC con RC y 3 DS cuyas muestras de MO fueron procesadas para la selección de células CD34+. La media de los

volúmenes nucleares ( $\mu\text{m}^3$ ) fue de  $135.12 \pm 13.07$  para la población de LMC con RC y de  $136.36 \pm 14.67$  en DS ( $p > 0.05$ ). Para evitar los efectos de estas diferencias, se normalizaron los volúmenes de los TCs respecto al vol nuclear en cada caso. De este modo, la media de vol ( $\mu\text{m}^3$ ) del TC9 fue de  $1.31 \pm 0.36 \mu\text{m}^3$  y de  $1.32 \pm 0.64$ , y media vol TC22 de  $0.74 \pm 0.28$  y  $0.97 \pm 0.47$  para población LMC con RC y DS respectivamente ( $p > 0.05$ ). Las distancias mínimas ( $\mu\text{m}$ ) entre los TCs 9 y 22 fueron de  $2.04 \pm 0.22$  y de  $2.13 \pm 0.46$  en LMC con RC y DS respectivamente ( $p > 0.05$ ). En cuanto a las distancias mínimas ( $\mu\text{m}$ ) entre los genes BCR-ABL estas fueron de  $0.712 \pm 0.162$  en LMC con RC y de  $0.960 \pm 0.317$  en DS ( $p > 0.05$ ).

**Conclusiones:** Se presentan resultados preliminares que muestran las características de los núcleos de las poblaciones analizadas. Se observó que el volumen nuclear y el volumen normalizado de los TCs 9 y 22 presentan tamaños similares en ambas poblaciones. Así mismo, destaca que la distancia entre los TCs 9 y 22 y los genes BCR y ABL en la población de LMC en respuesta completa es menor comparado con las muestras de MO de donadores sanos. Las diferencias de los parámetros evaluados hasta el momento no son estadísticamente significativas, sin embargo, se pretende aumentar el tamaño de muestra para delinear resultados concluyentes.

Agradecimientos: Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, UNAM. Programa de Programa de Apoyo a Proyectos de Investigación e Innovación Tecnológica, UNAM, número IN208815

### Bibliografía:

- (1) Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood*. 2000;96(10):3343–56.
- (2) Cremer T, Cremer M. Chromosome territories. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(3):a003889.
- (3) Branco MR, Pombo A. Intermingling of chromosome territories in interphase suggests role in translocations and transcription-dependent associations. *PLoS Biol*. 4(5):e138.
- (4) Wijchers PJ, de Laat W. Genome organization influences partner selection for chromosomal rearrangements. *Trends Genet*. 2011;27(2):63–71.

## EVIDENCIA DE CROMOTRIPSIS EN SECUENCIAS ESPECÍFICAS DE DNA EN PACIENTES CON NEOPLASIA CERVICAL.

Catalina García-Vielma<sup>1</sup>, Martha I. Dávila-Rodríguez<sup>1</sup>, Homero Sánchez-Dávila<sup>2</sup>, Elva I. Cortés-Gutiérrez<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Citogenética. Centro de Investigación Biomédica del Noreste, I.M.S.S.

<sup>2</sup> Unidad Médica de Alta Especialidad No. 23, I.M.S.S.

[katygarcia2@hotmail.com](mailto:katygarcia2@hotmail.com)

*Palabras clave: Cáncer Cérvico-uterino, México, Cromotripsis.*

**Introducción.** El cáncer cérvico uterino (CaCU) ocupa el 4º lugar como causa de muerte a nivel mundial y el 2º en nuestro país (1). El 99.8% de los casos se relaciona con infección del virus del papiloma humano (VPH) del cual existen virus de alto riesgo como VPH 16 y 18, asociados con la progresión de la enfermedad. Según el grado de afectación de las células, las lesiones se clasifican en lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LIE-BG), de alto grado (LIE-AG) y cáncer invasor. Otro factor importante en el desarrollo de la lesión es la inestabilidad cromosómica en la célula, que conduce al desarrollo de aneuploidías, rearrreglos cromosómicos, etc., que individualmente o en conjunto promueven al desarrollo del tumor. En el 2011, se describió un proceso llamado cromotripsis que postula que todos los rearrreglos son generados a partir de un solo evento catastrófico en la célula con el posterior pegado de los fragmentos en zonas de micro-homología, lo que genera cromosomas derivativos. Existen pocos estudios al respecto, pero se ha encontrado asociación entre cromotripsis y mal pronóstico de algunos tipos de cáncer como neuroblastoma y mieloma múltiple. En CaCU se ha encontrado asociación entre los estadios de cáncer cervical y aneusomía del cromosoma 1, así como inestabilidad en secuencias de 5 pb de DNA satélite del cromosoma 1, mediante la técnica de DBD-FISH (DNA Breaking Dispersion-Fluorescent *in situ* hybridization), lo que probablemente se puede asociar con el fenómeno de cromotripsis.

**Material.** Se estudiaron muestras de raspado cervical de nueve mujeres sin lesión cervical y sin infección de VPH utilizados como controles, nueve pacientes con LIE-BG y nueve pacientes con LIE-AG.

**Métodos.** A las muestras se les realizaron las siguientes pruebas: 1) DBD-FISH: Las células se incluyeron en laminillas con agarosa y se eliminaron proteínas, después fueron incubadas en solución alcalina para desnaturalizar el DNA. Se deshidrataron en baños de etanol secuencial y se secaron al aire (2). Posteriormente, se hibridaron con sondas de 5 pb los cromosomas 1 y 3 (D1Z1 y D3Z1) y sondas de regiones específicas (1p36 y 3q26) (Vysis®), siguiendo las instrucciones del fabricante. Las laminillas

fueron revisadas en un microscopio de fluorescencia Axiophot, Zeiss ® equipado con filtros DAPI, rojo Texas y FITC y se tomaron fotografías. Estas fueron analizadas por un software de análisis de imagen *Image J* 1.4.3.6.7, el cual mide el área y la intensidad de fluorescencia de la señal de hibridación en valores de densidad integrada (DI) y los resultados se analizaron con la prueba de Kruskal-Wallis. 2) Tipificación de VPH por el método de INNO-LiPA® HPV Genotyping Extra, INNOGENETICS: Se realizó extracción de DNA con kit comercial (Wizard, Promega®) y posteriormente la amplificación de los fragmentos y tipificación se realizaron con el kit de INNO-LiPA®.

**Resultados.** Nuestros resultados demuestran incremento en la señal de hibridación (DI), en células de pacientes con neoplasia cervical, con DBD-FISH con las sondas específicas estudiadas, conforme avanza la lesión neoplásica. Todas las pacientes con CaCU fueron positivas para algún tipo de VPH. Los tipos virales más comunes fueron 16, 31, 33, 51, 52, y 54. Se encontraron infecciones múltiples en el 70% de las pacientes estudiadas.

**Conclusiones.** 1) Existe inestabilidad en las secuencias específicas estudiadas (D1Z1 y D3Z1, 1p36 y 3q26) y aumenta conforme avanza la lesión neoplásica. 2) Los resultados permiten distinguir entre LIE-BG y AG, con las sondas analizadas. 3) Sugerimos, que la progresión a transformación maligna, involucra incremento en la inestabilidad de los cromosomas 1 y 3. 4) Nuestros resultados sugieren la presencia de cromotripsis en las pacientes con diferentes estadios de CaCU, en los cromosomas estudiados.

**Agradecimientos.** A la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 23, I.M.S.S.

### Bibliografía.

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. *Globocan* 2012
2. Cortés-Gutiérrez EI, Dávila-Rodríguez MI, Fernández JL, López-Fernández C, Gosálvez. 2011. *J.Anal Quant Cytol Histol.* 33:175-81.
3. Cortés-Gutiérrez EI, Ortíz-Hernández BL, Dávila-Rodríguez MI, M CF, Fernández JL, López-Fernández C, Gosálvez *J.Int J Mol Sci.* 2013. 14:4135-47.



### CITOGENÉTICA

Clave	Mampara	Trabajo
CG 2	18	TRISOMÍA 14 EN MOSAICO, DERIVADA DE UNA TRANSLOCACIÓN (13;14) DE NOVO, EN PACIENTE FEMENINA CON HIPOACUSIA, DISMORFIAS Y RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO. <b>Arenas Díaz Silvia</b> Maria del Carmen, Díaz Garcia Mónica, Bautista Tirado Ma. Teresa, Monterde Cruz Lucero, Norberto Leyva García, Arenas Sordo María de la Luz. <b>Medicina Genómica, Servicio de Genética, INRLGII</b>
CG 3	19	TRIPLOIDIA EN MOSAICO EN UN PACIENTE CON HIPOPLASIA DE EXTREMIDADES, SIN DISCAPACIDAD INTELECTUAL. <b>Diana Verónica Jiménez Medina</b> , Nancy Cecilia Ruiz Martínez, Isaac Garibay Martínez, Adameck Hernández Collazo, Elsa Arenas Velázquez, Jaime López Valdez. <b>Universidad Autónoma de Aguascalientes</b> , Clínica de Genodermatosis, Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
CG 4	20	PRIMER REPORTE DE UNA TRISOMÍA PARCIAL DISTAL 1q Y MONOSOMÍA 12p13.33 CON APRAXIA DEL LENGUAJE. <b>Jaime López Valdez</b> , Julieta González Palacios, Felipe Patiño Felix, Melania Abreu González, Beatriz Sánchez Lavariega, Roberto Cruz Alcívar. <b>Centenario Hospital Miguel Hidalgo</b> , Laboratorio de Citogenética, Genos Médica.
CG 5	21	ANÁLISIS CLÍNICO Y CITOGENÉTICO DE UN PACIENTE CON DELECIÓN 11p11.2-p15.3. <b>Alejandra Nava Tapia</b> , Constanza García Delgado, Alejandra del Pilar Reyes de la Rosa, Linda Beatriz Muñoz Martínez, Hilda Elvira Palafox Vázquez, Alicia Beatriz Cervantes Peredo, Verónica Fabiola Morán Barroso. Departamento de Genética, Clínica de Displasias Óseas, <b>Hospital Infantil de México Federico Gómez</b> . Servicio de Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga/F. Medicina, UNAM
CG 6	22	ANÁLISIS CLÍNICO, CITOGENÉTICO Y MOLECULAR EN DOS PACIENTES CON CROMOSOMA SUPERNUMERARIO DERIVADO DEL CROMOSOMA 15. <b>Jéssica Cristina Armijos Torres</b> , Constanza García Delgado, Ariadna Berenice Morales Jiménez, Ana Yolotl Aparicio Onofre, Alicia Beatriz Cervantes Peredo, Verónica Fabiola Morán Barroso. Departamento de Genética, <b>Hospital Infantil de México Federico Gómez</b> , Servicio de Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga / Facultad de Medicina, UNAM
CG 7	23	AMENORREA PRIMARIA EN UNA PACIENTE CON TRANSLOCACIÓN (X;8) DESBALANCEADA: ANÁLISIS CLÍNICO Y CITOGENÉTICO. <b>Gabriela Azucena Arenas Pérez</b> , Constanza García Delgado, Ana Yolotl Aparicio Onofre, Ariadna Berenice Morales Jiménez, Pamela Ayala Hernández, Alicia Beatriz Cervantes Peredo, Verónica Fabiola Morán Barroso. Departamento de Genética, <b>Hospital Infantil de México Federico Gómez</b> . Servicio de Genética, Hospital General de México Eduardo Liceaga / Facultad de Medicina, UNAM

CG 8	24	PACIENTE CON DELECIÓN/DUPLICACIÓN TERMINAL 6q27, UTILIDAD DEL ANÁLISIS POR aCGH. <b>Coztli Ocelotl Azotla Vilchis</b> , Consuelo Salas Labadía, Roberto Cruz Alcívar. Genética Médica, <b>Laboratorio de Citogenética, Genos Médica</b>
CG 9	25	MONOSOMÍA 21 CON SOBREVIVENCIA POSTNATAL, REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA. <b>Alan Caro Contreras</b> , Camilo Villarroel Cortés, Victoria del Castillo Ruíz, Verónica Ulloa Avilés, Mónica Aguinaga Ríos, María Cervantes Sodi, Javier Castro Llamas, María de Jesús Zavaleta Abreu. Departamento de Genética Humana, <b>Instituto Nacional de Pediatría</b> . Departamento de Genética y Genómica Humana, Instituto Nacional de Perinatología.
CG 10	26	ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ATÍPICAS Y SU ASOCIACION CON EL INMUNOFENOTIPO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA. <b>Azalea Castro Rodríguez</b> , Conrado Emilio Uría Gómez, Angélica Rodríguez Gómez, Mariana Nava Elizondo. <b>Laboratorio de Hematología, Hospital para el niño</b> . Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Medicina, Toluca, Estado de México
CG 11	27	FENOTIPO Y ANALISIS CITOGENETICO MOLECULAR DE UNA PACIENTE FEMENINA CON TRISOMIA PARCIAL DEL CROMOSOMA 22. <b>Monica Díaz García</b> , Silvia del Carmen Arenas Díaz, Ma. Teresa Bautista Tirado, Estefanía González Díaz, María de la Luz Arenas Sordo, Norberto Leyva García. Medicina Genómica. Genética. <b>Instituto Nacional de Rehabilitación</b>
CG 12	28	ESTUDIO CITOGENÉTICO EN ABORTOS ESPONTÁNEOS DEL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN, RELACIONADO CON APOPTOSIS. <b>Fenton N. E. Patricia</b> , Cruz M. Vicente, Chiñas L. Silvet, Toledo L. Edith, Herrera H. Mónica, Pérez-Campos Eduardo, Pina-Canseco Socorro, Fenton N. Bertha. Servicio de Genética. <b>Hospital General “ Dr. Aurelio Valdivieso” Servicios de Salud Oaxaca</b> . Centro de Investigación Facultad de Medicina UNAM UABJO. Universidad Autónoma “Benito Juárez” de Oaxaca. Laboratorio de Glicobiología, División de Estudios de Posgrado. Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” UMSNH.
CG 13	29	CARACTERIZACIÓN DE LA DELECIÓN 7q11.23 MEDIANTE FISH Y ACGH EN PACIENTES CON SÍNDROME WILLIAMS-BEUREN. <b>Luis E. Figueroa</b> , Azubel Ramírez-Velazco, Ana I. Vásquez-Velázquez, Thania Aguayo-Orozco, Luis F. Jave Suárez, Adriana Aguilar Lemarroy, Luis A. Torres-Reyes, Patricio Barros Núñez, Saturnino Delgadillo Pérez, Ma. Guadalupe Domínguez Quezada. <b>División de Genética CIBO-IMSS, Guadalajara Jalisco</b> , División de inmunología CIBO-IMSS, Doctorado en Genética Humana, CUCS-U de G, Guadalajara Jalisco. Hospital de Pediatría, Instituto Mexicano del Seguro Social.

CG 14	30	SÍNDROME DE DELECIÓN 5p, DESCRIPCIÓN DE UN CASO ATÍPICO. <b>García Esquivel Lidia</b> , Patiño Félix Xochitl y Ojeda Salazar Saulo R. <b>Laboratorio de Citogenética, UAMH y CS de la UAZ</b>
CG 15	31	FRECUENCIA DE ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN PACIENTES CON TRANSTORNOS REPRODUCTIVOS. <b>Gloria Beatriz García Castañeda</b> , Carmen Quezada Espinoza, Liliana Nayeli Romero Gutiérrez, Marisol Ibarra Ramírez, Laura Elia Martínez de Villarreal. Departamento de Genética, <b>Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González” UANL.</b>
CG 16	32	ESTUDIO CITOGENÉTICO MEDIANTE FISH EN PACIENTES CON PROBABLE SÍNDROME DE DELECIÓN 22q11.2. UTILIZANDO LA SONDA TUPLE1. <b>Estefanía González Díaz</b> , Mónica Díaz García, Silvia del Carmen Arenas Díaz, Ma. Teresa Bautista Tirado, María de la Luz Arenas Sordo, Norberto Leyva García. Medicina Genómica. Genética. <b>Instituto Nacional de Rehabilitación</b>
CG 17	33	RETINOBLASTOMA Y DELECIÓN 13q: PRESENTACIÓN DE 2 CASOS NO RELACIONADOS. <b>Rosa Martha Lara Enríquez</b> , Constanza García Delgado, Linda Beatriz Muñoz Martínez, Ariadna Berenice Morales Jiménez, Alicia Beatriz Cervantes Peredo, Verónica Fabiola Morán Barroso. Departamento de Genética, <b>Hospital Infantil de México Federico Gómez</b> . Servicio de Genética Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga / Facultad de Medicina, UNAM
CG 18	34	ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ENCONTRADAS EN EL LABORATORIO DE CITOGENÉTICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE. REPORTE DE 5 AÑOS. <b>Mónica Sarai López Martínez</b> , María de la Concepción Adriana Yerena de Vega, Liliana García Ortiz, María del Carmen Chima Galán, Yuritzi Santillán Hernández. <b>Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE</b>
CG 19	35	REPORTE DE UN CASO DE SÍNDROME DE DELECIÓN 6p POR REARREGLO COMPLEJO. <b>Linda Getzemani Medina Valdez</b> , Constanza García Delgado, Gabriela Azucena Arenas Pérez, Ana Yolotl Aparicio Onofre, Ariadna Berenice Morales Jiménez, Alicia Beatriz Cervantes Peredo, Verónica Fabiola Morán Barroso. Departamento de Genética, <b>Hospital Infantil de México Federico Gómez</b> . Servicio de Genética Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga / Facultad de Medicina, UNAM
CG 20	36	ANÁLISIS DE MLPA Y CITOGENETICO EN UN PACIENTE CON AZOOSPERMIA Y/O INFERTILIDAD. <b>Janeth Morales Ortiz</b> , Héctor Urueta Cuellar, Karina Villalba, Adrian Pérez Cabrera, Juan Manuel Valdés Miranda, Jaime Toral López, Sergio Cuevas Covarrubias, Luz María González Huerta. <b>Hospital General de México</b> , UAM Iztapalapa, Centro Médico ISSEMyM

CG 21	37	MASCULINO CON TALLA BAJA ASOCIADA A CROMOSOMA X EN ANILLO. <b>Luz María Muñoz Muñoz</b> , Silvina Noemí Contreras Capetillo, Doris del Carmen Pinto Escalante. <b>Universidad Autónoma de Yucatán Facultad de Medicina</b> , Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi
CG 22	38	ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE FRECUENCIA DE TRANSLOCACIONES CROMOSÓMICAS ENCONTRADAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO “DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”. (REVISIÓN DE 30 AÑOS DE SERVICIO). <b>Mónica Alexandra Notario Hernández</b> , Daniela Pameli Reyes Hoy, Araceli Valencia Hernández, Miriam Margot Rivera Angles, Rubicel Díaz Martínez. <b>Universidad del Valle de México, Campus Villahermosa</b> , Servicio de genética, Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño (HRAEN) “Dr. Rodolfo Nieto Padron”

## TRISOMÍA 14 EN MOSAICO, DERIVADA DE UNA TRANSLOCACIÓN (13;14) *DE NOVO*, EN PACIENTE FEMENINA CON HIPOACUSIA, DISMORFIAS Y RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO

Arenas Díaz Silvia Maria del Carmen<sup>1</sup>, Díaz García Mónica<sup>1</sup>, Bautista Tirado Ma.Teresa<sup>1</sup>, Monterde Cruz Lucero<sup>2</sup>, Norberto Leyva García<sup>1,2</sup>, Arenas Sordo María de la Luz<sup>2</sup>  
Medicina Genómica<sup>1</sup>, Servicio de Genética<sup>2</sup>, INRLGII  
sarenas\_mel@yahoo.com

Palabras clave: Trisomía 14, mosaico, translocación robertsoniana

**Introducción:** La alteración cromosómica trisomía 14 es incompatible con la vida posnatal; solo se ha observado en mosaico y se considera como una alteración cromosómica poco frecuente<sup>(1,2)</sup>. Se asocia con retraso en el desarrollo psicomotor y del crecimiento, puente nasal ancho, implantación anormal de pabellones auriculares, paladar alto, *filtrum* largo, hipoacusia, asimetría corporal, hipotonía, alteraciones oculares, cardiopatía, alteraciones en cadera y pigmentación anormal de la piel<sup>(1,2,3)</sup>.

**Objetivo:** Presentar los hallazgos clínicos y citogenéticos en una paciente con retraso global del desarrollo (RGD) y trisomía 14, derivada de la disociación de una translocación (13;14) *de novo*.

**Metodología:** Se realizó exploración física y el árbol genealógico de la paciente, así como cariotipo en linfocitos de sangre periférica de ella y de los padres, de acuerdo con la técnica habitual, el material obtenido se analizó con las técnicas de bandas GTG y CBG. Se aplicó la técnica de FISH en células de mucosa oral de la paciente. El análisis se llevó a cabo en un microscopio Carl Zeiss Imager A, mediante el software IKAROS e ISIS de Metasystem, el cariotipo se describió de acuerdo al ISCN 2016. Para efectuar los procedimientos se obtuvo el consentimiento informado de los padres.

**Caso clínico:** A la exploración física se encontró: Cráneo normocéfalo, línea capilar de adecuada implantación, pabellones auriculares de implantación baja en retroposición, cara redonda, asimétrica, frente amplia, cejas horizontales dispersas, nariz con puente ancho, dorso recto, narinas antevertidas, *filtrum* largo, labio con comisuras horizontales, paladar ojival, cuello cilíndrico simétrico, tórax normolíneo, columna vertebral central, abdomen normal, extremidades superiores e inferiores hipotónicas con líneas de hipopigmentación, pies en mecedora. **Resultados.** En análisis citogenético se observó un mosaico con dos líneas celulares, una con 45 cromosomas y un der(13;14) y la segunda con 46 cromosomas y trisomía 14 debido a la formación de un isocromosoma del par 14. Las bandas C evidenciaron la presencia de dos centrómeros en el der (13;14) (fig. 1). Con la técnica de FISH se validó la presencia del mosaico

en otro tejido (fig. 1). El cariotipo de los padres fue normal.

### Sangre periférica:

mos 46,XX,+14,i(14;14)(q10;q10)[6]/45,XX,dic(13;14)(p11.2;p11.2)[94]

**Mucosa oral:** nuc ish(IGHx3,MALT1x2)[12/91]

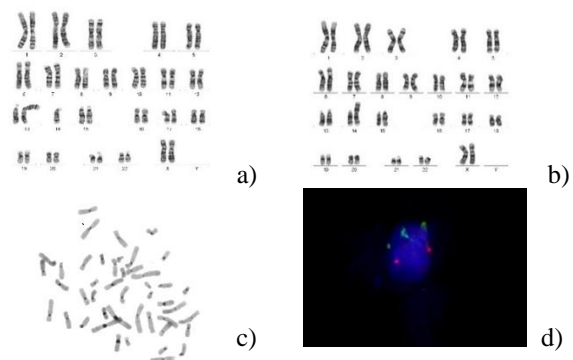


Fig. 1.- a) Cariotipo de la línea con der(13;14); b) Cariotipo de la línea con i(14); c) Bandas C; d) FISH en mucosa oral, se observan tres señales de IGH, espectro verde.

**Conclusiones:** El fenotipo de la paciente concuerda con lo informado en la literatura para trisomía 14 en mosaico, sin embargo, es importante resaltar que se trata de un caso interesante dado que la línea principal tiene una translocación (13;14), *de novo*, rearrreglo considerado como el más frecuente en el humano (1:1300) a partir de la cual se deriva la línea celular con trisomía 14<sup>(4)</sup>.

1.-Fujimoto A, Allanson J, Crowe CA, Lipson MH, Johnson VP. Natural History of Mosaic Trisomy 14 Syndrome. 1992;1-8.

1. Cantu ES, Thomas IT, Frias JL. Unusual cytogenetic mosaicism involving chromosome 14 abnormalities in a child with an MR/MCA syndrome and abnormal pigmentation. Clin Genet [Internet]. 1989;36(3):189-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2676269>

3.- Choi JH, Choi YJ, Kim SY. Congenital Ocular Anomaly in an Infant with Trisomy 14 Mosaicism. Korean J Ophthalmol. 2012;26(4):316-8.

4.-Malcom B Jenkins, Robert Krielt LB. Trisomy 14 mosaicism in a translocation 14q15q Carrier: Probable Dissociation and isochromosome formation. 1978;68-71.

## TRIPLOIDIA EN MOSAICO EN UN PACIENTE CON HIPOPLASIA DE EXTREMIDADES, SIN DISCAPACIDAD INTELECTUAL

Diana Verónica Jiménez Medina<sup>1</sup>, Nancy Cecilia Ruiz Martínez<sup>1</sup>, Isaac Garibay Martínez<sup>2</sup>, Adameck Hernández Collazo<sup>2</sup>, Elsa Arenas Velázquez<sup>2</sup>, Jaime López Valdez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Aguascalientes, <sup>2</sup>Clínica de Genodermatosis, Centenario Hospital Miguel Hidalgo. veronik\_14@live.com, jasad16@yahoo.com.mx

*Palabras clave: triploidía en mosaico, mosaico pigmentario*

**Introducción.** La triploidía en mosaico es una cromosomopatía poco frecuente que se produce por alteraciones cromosómicas poscigóticas durante el desarrollo embrionario generalmente *de novo*, originando la coexistencia de dos líneas celulares en un mismo individuo (1,2). Su presentación está determinada por un proceso embriológico normal de replicación celular, migración celular y apoptosis junto con los efectos fisiopatológicos de la mutación. Se asocia hasta en 96% con discapacidad intelectual, mosaico pigmentario (38%) (3), alteraciones en el sistema nervioso central, obesidad troncular (82%), asimetría facial y corporal (75%), hipotonía (72%), dismorfias faciales (63%), malformación de las extremidades (55%) como manos pequeñas y estrechas, pliegue palmar único, sindactilia, clinodactilia y camptodactilia, criptorquidia (54%) y epilepsia (44%) (2).

Objetivo: describir un paciente de 10 años de edad con triploidía en mosaico sin discapacidad intelectual.

### Material y Método.

Descripción del caso. Masculino de 10 años, madre de 28 años con insuficiencia cardíaca y arritmias y padre de 28 años sano. Sin consanguinidad ni endogamia. Producto de G1, embarazo con amenaza de aborto al tercer mes y ultrasonidos con reporte normal. Obtenido vía cesárea por distocia de presentación, lloró y respiró, peso 2700 gr, talla 50cm, Apgar 9. Desarrollo psicomotor: deambulación 18° mes, lenguaje 9° mes. Coeficiente intelectual: 86 por escala de Wechsler de inteligencia (normal promedio bajo). Antecedentes patológicos: orquidopexia izquierda a los 5 años; crisis convulsivas febriles a los 8 y 18 meses, trastorno de déficit de atención e hiperactividad y trastorno de Ansiedad; esquizencefalia de labio abierto izquierda (figura 1A) y quiste aracnoideo en fosa temporal izquierda reportado por tomografía y electroencefalograma con actividad focal izquierda. A la exploración física presenta dermatosis en abdomen y extremidades, caracterizada por maculas hiperocrómicas lineales que siguen las líneas de Blaschko, normocéfalo, cara ancha, frente estrecha, ojos equidistantes, puente alto, nariz con punta bulbosa y de base ancha, filtrum corto, asimetría

facial, pabellones con macrotia, dientes apiñados, mentón con hoyuelo, cuello mediano, tórax simétrico, cardiopulmonar sin compromiso, extremidades superiores e inferiores en su parte distal hipotróficas, hipoplasia tenar e hipotenar, hiperlaxitud, sindactilia cutánea parcial entre 3° y 4° dedos de las manos, discrepancia en miembros pélvicos.

Se realizó cariotipo bandas GTG en fibroblastos de piel clara y piel oscura de seis cultivos primarios.

**Resultados.** Se encontraron dos líneas celulares, la primera con una triploidía 69, XXY [7] y la segunda con un complemento cromosómico 46, XY [13] tanto en piel clara como en oscura (figura 1B).

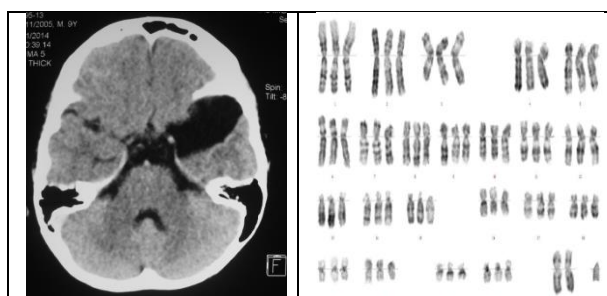


Figura 1A. *Tomografía de cráneo que muestra esquizencefalia de labio abierto izquierda y 1B cariotograma de piel oscura.*

**Conclusiones.** Las manifestaciones fenotípicas de la triploidía en mosaico son muy heterogéneas. El paciente descrito presenta triploidía en mosaico con esquizencefalia, pero sin discapacidad intelectual lo que se puede deber a la distribución del mosaico durante el desarrollo embrionario, genes modificadores y plasticidad cerebral. En todo paciente con mosaico pigmentario y dismorfias se sugiere realizar estudio citogenético en piel clara y oscura para determinar la constitución cromosómica en cada una.

### Bibliografía

1. McWeeney D, Munne S, Miller R, Cekleniak N, Contag S, et al. 2009. Am J Perinatol. 26 (9): 641-645.
2. Natera B, Póo P, Gean E, Vicente A, García A, et al. 2014. Rev Neurol. 59(4): 158-163.
3. Kolarski M, Ahmetovic B, Beres M, Topic R, Nikic V, et al. 2017. Med Arch. 71(2): 144-147

## PRIMER REPORTE DE UNA TRISOMÍA PARCIAL DISTAL 1q Y MONOSOMÍA 12p13.33 CON APRAXIA DEL LENGUAJE

Jaime López Valdez<sup>1</sup>, Julieta González Palacios<sup>1</sup>, Felipe Patiño Felix<sup>1</sup>, Melania Abreu González<sup>2</sup>, Beatriz Sánchez Lavariega<sup>2</sup>, Roberto Cruz Alcívar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centenario Hospital Miguel Hidalgo, <sup>2</sup>Laboratorio de Citogenética, Genos Médica.  
jasad16@yahoo.com.mx

*Palabras clave:* trisomía distal parcial 1q, monosomía 12p13.33, apraxia lenguaje.

**Introducción.** La trisomía distal parcial 1q42.13 es poco frecuente y generalmente se presenta en combinación con una monosomía debida a una translocación familiar. Sus principales manifestaciones clínicas incluyen discapacidad intelectual, macrocefalia, pabellones auriculares de baja implantación, micrognatia y cardiopatía (1). La deleción 12p13.33 se considera de los síndromes de microdeleción más raros, con sólo 13 pacientes descritos (2), cuyo fenotipo se define por la presencia de la apraxia infantil del habla (CAS) con discapacidad intelectual de grado variable, hipotonía y alteraciones del comportamiento (3).

Objetivo: describir una paciente con discapacidad intelectual leve y dismorfias secundarias a un rearreglo cromosómico caracterizado por la presencia de una trisomía 1q42.13 y una monosomía 12p13.33 diagnosticada por un arreglo de hibridación genómica comparada (array CGH).

**Descripción del caso.** Femenino de 5 años, producto de GI, padres de 27 y 26 años al momento de la gestación, sanos, no consanguíneos. Obtenida por parto eutócico sin complicaciones, de término, peso 2.93 kg, talla 50 cm. Desarrollo psicomotor: sostén cefálico tercer mes, sedestación 13° mes, bipedestación 55° mes, lenguaje pronuncia pocas palabras con dificultad en la expresión. Coeficiente intelectual <69 por escala de Weschler y desarrollo de 2.6 años por Denver. Antecedentes de cardiomiopatía dilatada viral, neumonía, amigdalectomía por SAOS, resección polidactilia preaxial tipo I en mano izquierda y edad ósea disarmónica. Presenta atrofia cortico-subcortical y retraso en la conducción de nervio óptico izquierdo. A la exploración física con peso p<3, talla p25, perímetro cefálico p>97, hipotonía leve, macrocefala, cara triangular, frontal prominente y alto, cejas pobladas y hacia abajo, nariz mediana con columna baja, filtrum corto, premaxila prominente con boca abierta permanentemente, labio superior en V invertida, encía hiperplásica, paladar alto y estrecho, micro-retrognatia; pabellones con implantación baja y hélix plegado, pectus carinatum, extremidades simétricas con espasticidad, dedos largos y movimientos estereotipados. Resto sin alteraciones.

**Material y Métodos.** Se realizó cariotipo en linfocitos de sangre periférica con bandas GTG, estudio de aberraciones cromosómicas espontáneas e inducidas con diepoxibutano y array CGH con la plataforma CGX-HD (4x180K).

**Resultados.** El cariotipo mostró el complemento cromosómico: 46,XX,add(12)(p13)[30]. El estudio de aberraciones cromosómicas fue negativo para anemia de Fanconi. El array CGH detectó dos variaciones descritas en la Tabla 1 y según la nomenclatura ISCN 2016 como: arr[GRCh37] 1q42.13-q44(228,591,656-249,208,146)x3, 12p13.33(196,821-2,819,925)x1.

**Tabla 1. Variaciones detectadas por el array CGH**

Cambio	Región	Tamaño	# Sondas
Duplicación	1q42.13-q44	20.616Mb	1216
Deleción	12p13.33	2.623Mb	205

**Conclusiones.** Se describe clínica y citogenéticamente el primer caso de una paciente con trisomía distal 1q42.13 y monosomía 12p13.33; dos entidades genómicas bien caracterizadas. Las dismorfias craneofaciales, discapacidad intelectual y polidactilia corresponden a la trisomía distal 1q42.13 (1), pues en los genes contenidos en la región se encuentran *WNT9A* y *WNT3A*, implicados en el desarrollo craneal, facial y de las extremidades. Mientras que la CAS es ocasionada por la deleción 12p13.33 que incluye a los genes *ELKS/ERC1* (2) y *CACNA1C* (3) propuestos como candidatos para la alteración del lenguaje, además que este caso corresponde al 10° descrito en la literatura y primero en México.

### Bibliografía.

- Kulikowski LD, Bellucco FT, Nogueira SI, Christofolini DM, Smith Mde A., et al. 2008. Am J Med Genet A. 146A(20):2663-7.
- Thevenon J, Callier P, Andrieux J, Delobel B, David A, et al. 2013. Eur J Hum Genet. 21(1):82-8.
- Fanizza I, Bertuzzo S, Beri S, Scalera E, Massagli A., et al. 2014. Eur J Med Genet. 57(7):334-8.



## ANÁLISIS CLÍNICO Y CITOGENÉTICO DE UN PACIENTE CON DELECCIÓN 11p11.2-p15.3

Alejandra Nava Tapia <sup>1</sup>, Constanza García Delgado <sup>1</sup>, Alejandra del Pilar Reyes de la Rosa <sup>1</sup>, Linda Beatriz Muñoz Martínez <sup>1</sup>, Hilda Elvira Palafox Vázquez<sup>2</sup>, Alicia Beatriz Cervantes Peredo <sup>3</sup>, Verónica Fabiola Morán Barroso <sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Genética, <sup>2</sup>Clínica de Displasias Óseas, Hospital Infantil de México Federico Gómez. <sup>3</sup>Servicio de Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga/F. Medicina, UNAM  
[alent\\_sb11@hotmail.com](mailto:alent_sb11@hotmail.com), [vfmoran@himfg.edu.mx](mailto:vfmoran@himfg.edu.mx)

*Palabras clave:* delección 11p, síndrome WAGR, aniridia, ambigüedad genital, síndrome Potocki-Shaffer

**Introducción.** Las deleciones cromosómicas detectables con cariotipo convencional tienen una incidencia de 0.5-1/10000 recién nacidos vivos.<sup>1</sup> Las deleciones de 11p son poco frecuentes y pueden estar asociadas a diferentes entidades dependiendo de la extensión de la región afectada y de los genes involucrados.<sup>2</sup> Una de estas enfermedades es el síndrome de genes contiguos, WAGR; tumor de Wilms, aniridia, alteraciones genitourinarias y discapacidad intelectual (DI). (MIM 194072) causado por monosomía de la región 11p13. En ella se encuentran *WT1* asociado con tumor de Wilms y alteraciones genitourinarias y *PAX6* con alteraciones oculares.<sup>3</sup> Otro desorden genómico en 11p11.2 es el síndrome de Potocki-Shaffer con delección de *EXT2* y *ALX4* y asociado a DI, disostosis craneofacial, exostosis múltiple y foramina parietal, que resulta de una osificación retrasada o incompleta de los huesos parietales.<sup>4</sup>

**Objetivo.** Describir y analizar las características clínicas y citogenéticas de un paciente con malformaciones múltiples y retraso en el desarrollo psicomotor asociado a desórdenes genómicos.

**Presentación del caso.** Masculino de 10 meses de edad. Producto único de madre de 19 años, asmática y padre de 21 años, sano. Embarazo normoevolutivo, obtenido vía vaginal a las 36 SDG con peso 2100g (<p3), talla 44cm (<p3), Apgar 7/9, referido a los 19 días de vida por ambigüedad genital y pie equino varo izquierdo. RMN de encéfalo a los 4 meses de edad: desproporción cráneo-cara y cuerpo calloso adelgazado. Hipoacusia media derecha e hipoacusia profunda izquierda. A los 8 meses de edad niveles de IGF1, ACTH y cortisol normales. EF a los 10 meses: retraso en el desarrollo psicomotor, peso de 6160g (<p3), talla 64.5cm (<p3), PC 39.4cm (<p3), presenta dolicocefalia, telecanto, ptosis, nistagmus, aniridia, raíz nasal ancha y punta hipoplásica, paladar ojival, retrognatía, hélix derecho plegado, hernia inguinal bilateral, hipospadias con

criptorquidia bilateral y pie equino varo izquierdo. Valoración oftalmológica: catarata bilateral e hipoplasia macular. Rayos X: Se observa engrosamiento y asimetría de bóveda craneana, poca diferenciación de tabla interna y externa con defecto de tejido óseo en región parietal.

**Estudios citogenéticos:** se realizó cariotipo con bandas GTG: 46,XY,del(11)(p11.2p15.3)[30]. El cariotipo de los padres fue normal.

**Discusión.** El paciente presenta una delección intersticial de la región 11p11.2-p15.3, que incluye a los genes *WT1* y *PAX6*, responsable del síndrome WAGR. El peso y talla bajo pre/postnatal, retraso en el desarrollo psicomotor, aniridia, cataratas, hipoplasia macular, encontradas en nuestro paciente son características reportadas en esta entidad.<sup>5</sup> En los varones, son frecuentes las malformaciones genitourinarias como hipospadias y criptorquidia,<sup>6</sup> ambas presentes en el propósito. El síndrome de Potocki-Shaffer presenta manifestaciones óseas que incluyen exostosis múltiple, característica no observada aún en nuestro paciente, además presenta defecto óseo craneal, compatible con foramina parietal, característica de esta entidad.<sup>7</sup> Debido a la ausencia de una copia de *WT1* es de gran importancia el seguimiento del paciente por el riesgo elevado de desarrollar tumor de Wilms y falla renal.<sup>3</sup>

**Conclusiones.** En este paciente fue posible establecer una correlación entre la alteración citogenética y sus características clínicas, lo que permitió integrar los diagnósticos ya descritos para dar un seguimiento adecuado y asesoramiento genético.

**Bibliografías.** (1)Jacobs PA, et al. 1992. J Med Genet 29:103-108. (2)Dateki S, et al. 2016. Am J Med Genet Part A 9999:1-4. (3)Xu S, et al. 2008. Cytogenet Genome Res 122:181-187. (4)Brémond-Gignac D, et al. 2005. Eur J Hum Genet 13: 409-413. (5)Busch M, et al. 2013. Am J Med Genet Part A 161:958-964. (6)Riccardi VM, et al. 1978. Pediatr 4: 604-610. (7)Wu Y, et al. 2000. Am J Hum Genet 67: 1327-1332.

## ANÁLISIS CLÍNICO, CITOGENÉTICO Y MOLECULAR EN DOS PACIENTES CON CROMOSOMA SUPERNUMERARIO DERIVADO DEL CROMOSOMA 15

Jéssica Cristina Armijos Torres<sup>1</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Ariadna Berenice Morales Jiménez<sup>1</sup>, Ana Yolotl Aparicio Onofre<sup>1</sup>, Alicia Beatriz Cervantes Peredo<sup>2</sup>, Verónica Fabiola Morán Barroso<sup>1</sup>

1) Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez, 2) Servicio de Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga / Facultad de Medicina, UNAM

cris\_armi1@hotmail.com / vfmoran@himfg.edu.mx

*Palabras clave: cromosomopatía, inv dup 15, tetrasomía 15q, impronta genómica*

**Introducción:** La región cromosómica 15q11-q13 es inestable debido a la presencia de elementos de DNA repetidos. En esta región ocurren diversos rearrreglos: deleciones asociadas a los síndromes de Angelman y Prader-Willi o formación de cromosomas marcadores por duplicación-inversión.<sup>1</sup> La incidencia del síndrome del idic(15) es 1/30,000 nacimientos, con igual proporción de sexos.<sup>1,2</sup> El fenotipo de los pacientes con idic(15) depende del origen parental de dicha región ya que está sujeta a impronta genómica. El cuadro clínico asociado en los casos de origen materno incluye: hipotonía central, retraso en el desarrollo psicomotor (RDPM), discapacidad intelectual, epilepsia y comportamiento autista.<sup>3</sup> Los casos reportados de origen paterno por lo general son normales o presentan un fenotipo leve.<sup>4</sup>

**Objetivo:** Describir las características clínicas citogenéticas y moleculares asociadas a dos pacientes con un cromosoma supernumerario derivado del cromosoma 15.

**Caso clínico 1:** Masculino de 3 años de edad, referido por antecedente de hipotonía, RDPM y dismorfias menores. Gesta única de madre de 38 años y padre de 33 años, sanos, no consanguíneos. Obtenido a término por vía abdominal, peso 2450g (p10-25), talla 49cm (p10-25). EF actual: peso 12kg (<p3), talla 90cm (<p3), PC 48cm (<p3). Abombamiento frontal de predominio derecho, placa de pelada occipital de 1.5 cm, telecanto, epicanto bilateral, fisuras palpebrales horizontales, puente nasal ancho, narinas antevertidas, paladar alto. EEG: disfunción subcortical de predominio fronto-temporal bilateral. TAC craneal: aumento de volumen de surcos y cisuras encefálicas con atrofia. Prueba de Battelle: IQ 66.

**Caso Clínico 2:** Masculino de 16 años referido por alteración en el comportamiento y dismorfias menores. Producto de la segunda gesta de madre de 27 años y padre de 25 años, sanos, no consanguíneos. Obtenido por vía vaginal a las 33 semanas de gestación por parto distócico con uso de fórceps, peso 2750g (p25), talla 51cm (p25). EF actual: peso 41kg (p25), talla 155cm (p<3), PC

56cm (p50), telecanto, epicanto bilateral, fisuras palpebrales horizontales, puente nasal ancho, microtia grado I derecha, extremidades con hiperpigmentación en codos. EEG: mostró leve actividad epiléptica temporal izquierda, RMN de encéfalo: normal. USG renal: pelvis renal bífida.

**Estudios citogenéticos y moleculares:** En ambos pacientes el cariotipo fue 47,XY,+mar[25] y en sus padres normal. Se realizó FISH con sondas de la región 15q11.2q13 (Prader Willi/Angelman-LSI SNRPN/CEP15/PML, Vysis, Abbott, Abbott Park, Ill, USA) con resultado: nuc ish (CEP15,SNRPNX4)[200] en los dos pacientes. El análisis por MS-MLPA de la región genómica 15q11-q13.1 con salsa ME028-B2 Prader Willi/Angelman (MCR-Holland, Amsterdam, the Netherlands, realizado en Laboratorio Genos Médica), corroboró la tetrasomía de dicha región (BP1-BP3) y ganancia de metilación en los *loci* de *SNRPN* y *NDN*. Estos estudios permitieron determinar que el cromosoma marcador es de origen materno en ambos pacientes.

**Discusión:** Los dos pacientes presentan el síndrome de idic(15) que al igual que en la mayoría de los casos reportados,<sup>3</sup> son *de novo* y de origen materno. Las manifestaciones clínicas en 75% de los pacientes son RDPM, dismorfias faciales, hipotonía, trastorno del espectro autista y alteraciones en el EEG,<sup>4</sup> todas ellas presentes en nuestros pacientes. El paciente 2 además presentó microtia derecha y pelvis renal bífida, hallazgos no reportados en esta entidad.

**Conclusiones:** La evaluación inicial de pacientes con dismorfias y discapacidad intelectual de origen desconocido constituye un reto diagnóstico, en su abordaje se deben descartar aberraciones cromosómicas con estudios moleculares para brindar asesoramiento genético.

**Bibliografía:** (1) Battaglia A et al. 2016. Am J Med Genet 170A:1. (2) Battaglia A et al. 2010. Am J Med Genet 154C:448. (3) Rossi E et al. 2012. PLoS ONE 7: e39180 (4) Marini C et al. 2013. Am J Med Genet 161A:1459 (5) Wang Q et al. 2015 Mol Cytogenet 8:97.

## AMENORREA PRIMARIA EN UNA PACIENTE CON TRANSLOCACIÓN (X;8) DESBALANCEADA: ANÁLISIS CLÍNICO Y CITOGENÉTICO

Gabriela Azucena Arenas Pérez<sup>1</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Ana Yolotl Aparicio Onofre<sup>1</sup>, Ariadna Berenice Morales Jiménez<sup>1</sup>, Pamela Ayala Hernández<sup>1</sup>, Alicia Beatriz Cervantes Peredo<sup>2</sup>, Verónica Fabiola Morán Barroso<sup>1</sup>.

1) Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2) Servicio de Genética, Hospital General de México Eduardo Liceaga / Facultad de Medicina, UNAM  
gabyazucena4@gmail.com, vfmoran@himfg.edu.mx

*Palabras clave:* translocación X;autosoma, deleción Xq, amenorrea primaria, trisomía 8q

**Introducción:** Las cromosopatías se presentan en 1/135 recién nacidos vivos (RNV).<sup>(1)</sup> Las translocaciones X;autosoma son poco comunes, tienen una incidencia de 1/30,000 RNV y presentan fenotipo variable que depende de si son balanceadas o no, del punto de ruptura y del patrón de inactivación del cromosoma X en las mujeres.<sup>(2)</sup> Las portadoras pueden presentar alteraciones fenotípicas tales como: malformaciones múltiples, discapacidad intelectual (DI), síndromes con herencia ligada al X o disgenesia gonadal, esta última se manifiesta como amenorrea primaria. El porcentaje reportado de alteraciones cromosómicas en pacientes con amenorrea primaria es de 15.9-63.3%.<sup>(2)</sup> El fenotipo de la trisomía 8q se caracteriza por DI, frente prominente, occipucio plano, facies triangular, hipertelorismo, epicanto, telecanto, *filtrum* largo, pabellones auriculares de implantación baja, hipertriosis y cardiopatía congénita.<sup>(3,4)</sup>

**Objetivo:** Describir un caso de monosomía Xq22-qter y trisomía 8q21-qter por translocación *de novo* y compararlo con la literatura.

**Caso clínico:** Femenina de 16 años de edad, producto de gesta 1 de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos. Referida por retraso puberal y amenorrea primaria. EF: peso 48kg (p10-25), talla 153cm (p3-p10). Hipertriosis, hipertelorismo, pabellones auriculares y línea posterior del cabello de implantación baja, cuello corto, teletelia, Tanner mamario I. Genitales externos femeninos Tanner I, foseas sacras. Miembros superiores con *cubitus valgus* y clinodactilia bilateral y miembros inferiores con *hallux valgus*. USG pélvico: útero de 23.3mm x 4.6mm x 8.9mm, no se identificaron ovarios. Perfil hormonal compatible con hipogonadismo primario. Edad ósea: 13 años. Radiografías de columna: escoliosis dextroconvexa lumbar, hemivértebra en T3.

**Estudios citogenéticos:** Propositus: cariotipo con bandas GTG: 46,X,add(X)(q22)[25]. Padres: 46,XY [25] y 46,XX [25]. Por patrón de bandas GTG se sospechó que el material adicional correspondía al cromosoma 8; por lo que se hizo FISH con sondas

subteloméricas, mezclas 1 y 8 (ToTelvysion, Vysis, Abbott, Abbott Park III, USA) para caracterizar el derivativo del cromosoma X. El resultado final fue: 46,X,der(X)t(X;8)(q22;q21)dn.ish der(X)t(X;8) (TelXp+,DXZ1+,Tel8q+)[10]

**Discusión y conclusiones:** El fenotipo de las pacientes con alteraciones estructurales del cromosoma X es complejo debido a la inactivación del X. En las pacientes con translocación X;autosoma desbalanceada, en el 90% de los casos, el cromosoma derivativo se inactiva para evitar la trisomía parcial del autosoma y la nulisomía funcional de un segmento del X.<sup>(5,6)</sup> La paciente presenta un der(X) de una translocación *de novo* por lo que tiene monosomía Xq22-Xqter y trisomía 8q21-8qter. El fenotipo de la paciente se caracteriza por dismorfias menores sin DI con amenorrea primaria y ausencia de caracteres sexuales por disgenesia gonadal. Las dismorfias menores que presenta la paciente corresponden a las descritas en trisomía 8q<sup>(3,4)</sup> sin embargo la ausencia de malformaciones mayores y de DI puede explicarse porque el cromosoma X derivativo debe estar inactivo en la mayoría de las células con extensión de la heterocromatización al segmento translocado del cromosoma 8. La disgenesia gonadal se explica por la deleción de Xq22-Xqter. Se ha identificado una región crítica, Xq13.3-Xq27, para la formación y función ovárica. La falla ovárica primaria se ha asociado a la monosomía Xq22.3-q27 ya que genes de esa región al igual que algunos de Xp se requieren activos en doble dosis para la adecuada formación de los folículos y de la función ovárica.<sup>(6,7)</sup>

**Bibliografía:** (1) Mckinlay R, et al. Chromosome abnormalities and Genetic Counseling. 4<sup>th</sup> ed. New York. Oxford University Press. 2012. (2) Venkateshwari A, et al. 2015 J Reprod Infertil.;16:171-173. (3) Gorlin R, Cohen M, Hennekam R. Syndromes of the Head and Neck. 4<sup>th</sup> ed. New York. Oxford University Press. 2001. (4) Concolino D, et al. Eur J Med Genet, 2012, 55:67e70. (5) Schluth D, et al. 2007 Pathol Biol 55:29-36. (6) Cotton M, et al. Hum Mol Genet, 2014, 23:1211-1223. (7) Scott E. Mol Med Rep, 2012, 5: 29-31.

## Paciente con deleción/duplicación terminal 6q27, utilidad del análisis por aCGH.

Coztli Ocelotl Azotla Vilchis<sup>1</sup>, Consuelo Salas Labadía<sup>2</sup>, Roberto Cruz Alcívar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Genética Médica, <sup>2</sup>Laboratorio de Citogenética, Genos Médica

ocelotl.azotla@genosmedica.com

palabras clave: deleción 6q27, duplicación 6q27

**Introducción:** El síndrome por deleción terminal 6q27 se caracteriza por discapacidad intelectual, hipotonía, epilepsia y malformaciones en sistema nervioso central que incluyen agenesia del cuerpo caloso, hidrocefalia, heterotopia nodular periventricular, polimicrogiria y alteraciones cerebelares.(1)

El objetivo de este reporte es presentar el caso de una paciente con deleción y duplicación en 6q27.

**Descripción del Caso:** Paciente femenino de 5 años 1 mes con retraso en el desarrollo psicomotor, crisis convulsivas y dismorfias. Producto de la gesta 2 de padres jóvenes no consanguíneos, embarazo que cursó con amenaza de aborto en 1er trimestre, desprendimiento prematuro de placenta e infecciones de vías urinarias de repetición. En ultrasonido realizado al 5º mes se detecta aumento de tamaño de ventrículos cerebrales. Obtenida vía cesárea por falta de progresión de trabajo de parto, Capurro 39.5 sdg, Apgar 8/9, peso 3,490 gr, talla 51 cm.

A las 24 hrs presentó apnea, requirió ciclos de reanimación con presión positiva.

Hospitalización al mes y medio por enterocolitis, se diagnosticó hidrocefalia y disgenesia cerebral, reflujo gastroesofágico, inició con crisis convulsivas. Presentó paro respiratorio a los 9 meses con duración no especificada. Presenta otitis media recurrente. Retraso en el desarrollo psicomotor, sostén cefálico 1 año 3 meses, primeros monosílabos a los 3 años, vocabulario 2 palabras, balbucea, inicia marcha con ayuda, conducta inquieta, irritable. Presenta fondo de ojo normal, estrabismo. Peso (p90), talla (p50), perímetro cefálico (p50). Occipital plano, estrabismo, pits preauriculares, nariz ancha, fisuras palpebrales ascendentes, dientes pequeños espaciados, discreta asimetría facial, paroxismos de risa, escoliosis, cuello hiperpigmentado, torax normolíneo cardiopulmonar sin compromiso, escoliosis, pie equino.

Presenta movimientos estereotipados de manos, tipo aleteo, ataxia y constripción crónica

Imagen de resonancia magnética con: hipoplasia de cuerpo caloso, hipoplasia cerebral y colpocefalia.

**Material y Métodos.** Se realiza cariotipo convencional en linfocitos de sangre periférica. Se realizó un estudio de array CGH mediante el uso de

la plataforma CGX-HD array (4x180k). La interpretación de los resultados se hizo mediante el software Genoglyphix.

**Resultados:** Se observó un cariotipo normal 46,XX (400-500 bandas) y un resultado aCGH con la siguiente fórmula:

arr[GRCh37]6q27(166,983,955-170,431,148)x3,6q27(170,474,581-170,901,287)x1

Se refiere a una duplicación de 3,447 Mb, seguida de una deleción de 0,427Mb en la región 6q27 (Tabla 1).

Tabla 1. Variantes detectadas en la región 6q27

Tipo de cambio	Coordenadas genómicas*	Tamaño Mínimo
Duplicación	chr6: 166983955-170431148	3.447 Mb
Deleción	chr6: 170474581-170901287	0.427 Mb

\*Coordenadas genómicas según el NCBI Human Genome build 37 (hg19)

**Discusión:** Varios genes se han identificado como posibles responsables de las manifestaciones clínicas en la región 6q27, entre los que destacan *THBS2*, *DLL1*, *PHF10* y *C6orf70*.(2)

*THBS2* codifica para trombospondina 2, que promueve sinaptogénesis, crecimiento de neuritas y migración celular cerebelar. Se ha sugerido como mecanismo patogénico en un caso de microcefalia, hipoplasia cerebelar y cerebral en quien se encontró ganancia de 6q27.

La haploinsuficiencia de *C6orf70* causa desarrollo anormal de cerebro y heterotopia nodular periventricular.(3)

La paciente presenta un fenotipo causado por ganancia y pérdida de genes sensibles a dosis.

Esta descrito en otros cromosomas un mecanismo en el cual una deleción inicial, puede predisponer a una duplicación invertida de una región adyacente en un intento de reparación.

### Referencias.

1. Zhou, L., C. Chen, H. Li, Y. Chen, X. Xu, et al. 2014. Mol Cytogenet 7(1) 136 :3378-94.
2. Peddibhotla, S., S. C. Nagamani, A. Erez, J. V. Hunter, J. L. Holder, et al. 2015. Eur J Hum Genet 23(1): 54-60.
3. Conti, V., A. Carabalona, E. Pallesi-Pocachard, E. Parrini, R. J. Leventer, et al. 2013. Brain 136: 3378-3394.

## MONOSOMÍA 21 CON SOBREVIDA POSTNATAL, REPORTE DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA.

Alan Caro Contreras <sup>(1)</sup>, Camilo Villarroel Cortés <sup>(1)</sup>, Victoria del Castillo Ruíz <sup>(1)</sup>, Verónica Ulloa Avilés <sup>(1)</sup>, Mónica Aguinaga Ríos <sup>(2)</sup>, María Cervantes Sodi <sup>(2)</sup>, Javier Castro Llamas <sup>(2)</sup>, María de Jesús Zavaleta Abreu <sup>(2)</sup>

<sup>(1)</sup> Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Pediatría, Cd. Mex.; <sup>(3)</sup> Departamento de Genética y Genómica Humana. Instituto Nacional de Perinatología, Cd. Mex.

[alan\\_caro@hotmail.com](mailto:alan_caro@hotmail.com), [camiloevc@yahoo.com](mailto:camiloevc@yahoo.com)

*Palabras clave: monosomía 21, mosaicismos confinados, cromosoma en anillo.*

**Introducción.** La monosomía 21 completa se ha reportado en al menos 10 casos, tanto pre como posnatales, siendo la mayoría de ellos letales *in útero*. Sin embargo, la mayoría de ellos fueron reportados cuando las técnicas citogenéticas eran limitadas y en un solo tipo de tejido. Incluso, estudios moleculares retrospectivos han demostrado que algunos casos considerados como monosomía 21 pura eran en realidad rearrreglos no balanceados, sobre todo entre 5p y 21q <sup>(1)</sup>. Por todo ello se cree que la monosomía 21 completa es incompatible con la vida, y que la presencia de una segunda línea celular no detectada sea la explicación más probable de embarazos que lleguen a término <sup>(2)</sup>.

Las características clínicas de la monosomía 21 se detallan en la Tabla 1 <sup>(3-5)</sup> y debido a que es una condición rara, la bibliografía consiste principalmente en reportes de casos. Este trabajo contribuye al conocimiento del fenotipo de esta entidad y aporta evidencia de un mosaicismos oculto en casos con sobrevivida.

**Material y Métodos.** Descripción de caso clínico y revisión de la literatura.

**Caso clínico.** Femenino de 1 año 3 meses, madre de 29 y padre de 36 años, sanos y no consanguíneos. Gesta 2/2, hermana mayor sana. Embarazo con control regular, USG a las 20 SDG con retraso del crecimiento y cardiopatía en el producto. Resuelto a las 37.5 SDG vía abdominal, peso 1700 gr, talla 41 cm, PC 29 cm, APGAR 2/8/9, requirió ventilación con presión positiva. Permaneció hospitalizada 10 semanas realizándose diagnóstico de displasia broncopulmonar, conducto arterioso permeable y dilatación de arteria pulmonar. Durante su estancia presentó enterocolitis necrotizante y sepsis neonatal, secundarias a hipogammaglobulinemia. Requirió de 4 transfusiones por anemia y trombocitopenia. A nivel neurológico tuvo hipertonía y problemas para la succión y deglución. Además se detectó craneosinostosis coronal derecha. Actualmente hay retraso importante en el desarrollo: fijó mirada 4m, sonrisa social 6m, logra sostén cefálico, sedestación parcial y balbuceos. Los datos clínicos de la paciente se detallan en Tabla 1. Se realizó cariotipo y FISH en sangre periférica con reporte de 45,XX,-21[100]ish21q22.13q22.2(D215259,D215341,D215342)x1[200] ambos padres con cariotipo normal).

Cariotipo en fibroblastos 45,XX,-21[3]/46,XX,r(21)[12] en 300-350 bandas de resolución. Tiene USG abdominal normal, pendiente realización de IRM cerebral. Ante los hallazgos, se pudo brindar el asesoramiento genético a la familia.

Tabla 1. Características clínicas de la monosomía 21

	Literatura*	Nuestra paciente
RCIU	4/7	+
Retraso psicomotor	6/6	+
Peso bajo posnatal	7/8	+
Talla baja posnatal	4/7	+
Microcefalia	7/8	-
Epicanto	3/6	+
Pabellones displásicos	5/8	+
Base nasal ancha	5/7	+
Boca en carpa	3/8	+
Micrognatia	7/8	+
Alteración en dedos	4/8	+
Cardiopatía	4/8	+
Alteraciones hematológicas	4/7	+

\*Adaptado de <sup>(4)</sup>. RCIU: Restricción en crecimiento intrauterino.

**Discusión y Conclusiones.** La presencia de un cromosoma 21 en anillo, por su inestabilidad mitótica puede condicionar un mosaicismos limitado a un tejido, y provee una explicación plausible para algunos de los casos previos considerados como monosomía completa. Es probable que la severidad del fenotipo dependa de la proporción y la distribución de ambas líneas celulares, así como del nivel de desbalance génico asociado con la formación del cromosoma en anillo. Los estudios de citogenética molecular son indispensables para delinear adecuadamente el genotipo e intentar realizar una correlación con el fenotipo. Será interesante llevar el seguimiento de esta paciente, así como delimitar el rearrreglo cromosómico en la línea celular en mosaico.

**Bibliografía:** (1) Manolakos E, Peitsidis P, Eleftheriades M, Dedoulis E, Ziegler M, et al. J Obstet Gynaecol Res. 2010; 36(2): 435-440. (2) Burgess T, Downie L, Pertile MD, Francis D, Glass M, et al. Case Reports in Genetics. 2014; ID 965401. (3) Fisher D, DiPietro A, Murdison KA, Lemieux CA. Pediatr Cardiol. 2013; 34: 733-735. (4) Rechavi E, Levy-Mendelovich S, Stauber T, Shamash J, Reinstein S, et al. Immunol Res. 2016; 64: 841-847. (5) Toral-López J, Gonzalez-Huerta LM, Cuevas-Covarrubias SA. Gene. 2012; 510: 175-179.

## ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ATÍPICAS Y SU ASOCIACION CON EL INMUNOFENOTIPO EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA

Azalea Castro Rodríguez (1), Conrado Emilio Uría Gómez (2), Angélica Rodríguez Gómez (1), Mariana Nava Elizondo (1).

1) Laboratorio de Hemato-oncología, Hospital para el niño. 2) Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Medicina, Toluca, Estado de México.

[Zaly637@hotmail.com](mailto:Zaly637@hotmail.com)

*Palabras clave: Citogenética, inmunofenotipo, Leucemia Aguda Linfoblástica.*

**Introducción.** La Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente que afecta a la población pediátrica se caracteriza por una proliferación de células inmaduras llamadas linfoblastos (1,2). Su diagnóstico oportuno de acuerdo a su estirpe celular presente en medula ósea mediante el uso de anticuerpos monoclonales dirigidos a los biomarcadores exclusivos de maduración y linaje (inmunofenotipo) permite tipificarlas (linfoblástica o mieloblástica) (3). Adicionalmente la citogenética clásica permite identificar alteraciones cromosómicas propias de la enfermedad o incluso atípicas las cuales proporcionan un panorama sobre la progresión de la LLA y su respuesta al tratamiento.

**Objetivo.** Establecer si existe asociación entre las alteraciones cromosómicas atípicas y el inmunofenotipo en pacientes con LLA.

**Material y Método.** Se presentan tres casos de pacientes con diagnóstico clínico de LLA. Se tomaron 5ml de Medula Ósea en un tubo con EDTA, para realizar la técnica de inmunofenotipo utilizando el panel básico de marcadores de linaje B y T. Posteriormente se tomó 5ml de muestra de Médula Ósea, en un tubo con heparina, se procesó por técnica directa y cultivo a 48 horas y se analizaron aproximadamente 15 metafases con bandas GTG por caso.

**Resultados.** Caso 1: Paciente masculino de 14 años de primera vez con diagnóstico morfológico de LLA con precursor B linfocitarios. Por citogenética clásica se analizaron 15 metafases provenientes de dos cultivos, identificándose en 9 de ellas la presencia de una clona anormal con 43 cromosomas y diferentes rearrreglos estructurales y numéricos. En las 6 restantes se observó un número modal de 46 cromosomas, siendo el cariotipo 43,XY,der(1)t(1;11)(p1?2;q1?3,-2,t(4;17)(p12;q1?2),+8,der(9)t(9;11)(p1?2;p1?1),-10,-10,-18,-20,+22[9]/46,XY[6].

Caso 2: Paciente masculino de 15 años de primera vez con diagnóstico morfológico de LLA con precursor B. Se encontró 10 metafases hiperdiploides con un número de cromosomas entre 59 y 63 y en las 5 restantes un número modal de 46 cromosomas sin alteración estructural aparente, siendo el cariotipo 59~63,XXYYY,+2,+5,+11,+12+16,+17,+18,+19,+20,+21,+22,+mar,+mar,+mar[c p10]/46,XY[5]. Caso 3. Paciente femenino de 15 años de primera vez con diagnóstico morfológico de LLA de precursores B. Se observó dos líneas celulares, identificándose una clona anormal en 7 de ellas con un número modal de 46 cromosomas y la presencia de un cromosoma 5, un anillo del cromosoma 9, una deleción del cromosoma 1, ausencia del par 18, y la presencia de un aparente isocromosoma de brazos cortos del 18. Las 5 metafases restantes presentaron un cariotipo normal, siendo el cariotipo 46,XX,+5,?r(9),del(11)(q?23),-18,-18,?(18p [7] /46,XX[5]

**Conclusiones.** No se encontró asociación de los precursores linfocitarios B con las alteraciones cromosómicas encontradas en los casos, sin embargo el inmunofenotipo permitió su tipificación. Además con la citogenética clásica es posible identificar alteraciones cromosómicas adicionales y cariotipos complejos los cuales probablemente se encuentren asociados con la evolución de la enfermedad. Cabe resaltar que estas alteraciones no están reportados en la literatura como hallazgos citogenéticos exceptuando el caso 2, característicos de la LLA y su significado clínico pudiera ser de mal pronóstico (3).

**Agradecimientos.** A los voluntarios que participaron en el estudio.

### Bibliografía

1. Glassman AB. 2000. Clinics in Laboratory Medicina; 20 (1): 3939
2. Raimondi SC. 1993. Blood; 81: 2237-2250
3. Porwit-MacDonald A, et al. 2000. Leukemia. 14:816-25.
4. Mrozek K, 2009. Hematology/ oncology Clinics of North America; 23(5): 991-1010.



## FENOTIPO Y ANALISIS CITOGENETICO MOLECULAR DE UNA PACIENTE FEMENINA CON TRISOMIA PARCIAL DEL CROMOSOMA 22.

Monica Díaz García<sup>1</sup>, Silvia del Carmen Arenas Díaz<sup>1</sup>, Ma. Teresa Bautista Tirado<sup>1</sup>, Estefanía González Díaz<sup>1</sup>, María de la Luz Arenas Sordo<sup>2</sup>, Norberto Leyva García<sup>1</sup>.

Medicina Genómica<sup>1</sup>. Genética<sup>2</sup>. Instituto Nacional de Rehabilitación.  
monydiga@yahoo.com.mx

*Palabras claves: duplicación 22q11, síndrome de micro duplicación, cromosoma 22.*

**Introducción.** La trisomía 22 es un hallazgo citogenético raro en nacidos vivos con una incidencia de 1/30000-50000. El primer reporte de trisomía 22 en un nacido vivo data de 1971 y se caracterizó por retardo mental severo, dismorfismo facial y retraso en el neurodesarrollo con una esperanza de vida limitada. Las entidades que involucran al cromosoma 22 comparten ciertas características clínicas. La implementación de técnicas citogenéticas moleculares como el FISH ha permitido diferenciar las alteraciones citogenéticas del cromosoma 22 como: translocaciones, disomías uniparentales, mosaicismo, trisomía total o parcial. Se presentan los hallazgos fenotípicos y el análisis citogenético molecular en una paciente con trisomía parcial del cromosoma 22.

**Métodos.** Se realizó la exploración física y el árbol genealógico a la paciente tomando en cuenta los antecedentes heredofamiliares y perinatales. Para el análisis citogenético se pidió autorización al tutor a través de la carta consentimiento informado. El análisis cromosómico se realizó en linfocitos de sangre periférica por la técnica de bandas GTG, se analizaron 25 metafases en un microscopio óptico. Se tomaron fotografías y se pareo el cariotipo usando el software IKAROS de Metasystems. Se realizó FISH utilizando sondas para detección de región 22q11.2: Sonda de Secuencia única para la región TUPLE1 locus (22q11.2) espectro rojo. Sonda de Secuencia única ARSA locus (22q13) espectro verde. Marca Vysis. Se analizaron 200 núcleos y 11 metafases con un microscopio de fluorescencia con filtros para triple banda a un aumento de 100X y software ISIS de Metasystems. Las alteraciones cromosómicas son reportadas de acuerdo con el sistema internacional de nomenclatura (ISCN 2016).

**Resultados.** Paciente femenina, padres no consanguíneos, al momento de la exploración tenía 1 año, T: 71.9 (P <3 -1.8 DE), PC 44 cm (P 3-10), cardiopatía congénita, retraso global del desarrollo y del crecimiento, microcefalia, cráneo con ligera dolicocefalia, fontanela anterior abierta, cabello delgado y escaso, cara ovalada, frente abombada, cejas arqueadas y escasas, ojos grandes, pestañas superiores largas, curvas y abundantes, inferiores poco pobladas, nariz central, puente y dorso recto, base ancha, narinas antevertidas, punta bulbosa, filtrum largo y marcado,

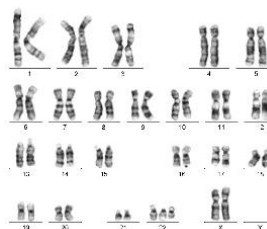
labios delgados, comisuras horizontales, cavidad oral con adoncia total, paladar hendido. Pabellones auriculares ligeramente en retroposición sin dismorfias. Tórax prominente carinatum, tetelelia, extremidades superiores íntegras, hipotónicas, manos con pliegues palmares aberrantes de forma bilateral, pies con pliegue halucal prominente, piel con mosaicismo pigmentario en axilas.



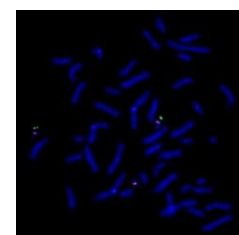
**Figura 1.** Paciente con dismorfias faciales

En el estudio citogenético, las bandas GTG mostraron una trisomía parcial del cromosoma 22 la cual fue corroborada con FISH utilizando la sonda TUPLE1.

Cariotipo: **47,XX,+der(22)t?(?:22q13). ish 22q11.2(TUPLE1x3), 22q13(ARSAx2).nuc ish 22q11.2(TUPLE1x3),22q13(ARSAx2).**



**Cariotipo bandas GTG**



**FISH. Sonda TUPLE1**

**Conclusiones.** Los hallazgos citogenéticos en este paciente nos permite sugerir que se trata de una trisomía parcial del cromosoma 22 de línea pura. Sin embargo, no podemos descartar que exista un mosaicismo o tetrasomías en otro tipo de tejido. Además de que se debe realizar el cariotipo a los padres para determinar si fue heredada o *de novo*.

### Bibliografía.

- Heinrich T, et al. Live-born trisomy 22: patient report and review. Mol Syndromol **2013**; 3(6):262-269.  
Basaran N, et al. A rare case: mosaic trisomy 22. Ann Genet. **2001**; 44(4):183-186.  
Crowe CA, Schwartz S, Black CJ, Jaswaney V. Mosaic trisomy 22: a case presentation and literature review of trisomy 22 phenotypes. Am J Med Genet. **1997**; 71(4):406-413.  
Vaglio A, et al. A 21 years' follow-up of a girl patient with a pseudodicentric bisatellited chromosome 22 associated with partial trisomy 22pter--22q12.1: clinical, cytogenetic and molecular observations. Eur J Med Genet. **2008**; 51(4):332-342.



## ESTUDIO CITOGÉNÉTICO EN ABORTOS ESPONTÁNEOS DEL PRIMER TRIMESTRE DE GESTACIÓN, RELACIONADO CON APOPTOSIS

Fenton N. E. Patricia, Cruz M. Vicente, Chiñas L. Silvet, Toledo L. Edith, Herrera H. Mónica(1)  
Pérez-Campos Eduardo, Pina-Canseco Socorro ( 2 ) Fenton N. Bertha ( 3 )

1.- Servicio de Genética. Hospital General “ Dr. Aurelio Valdivieso” Servicios de Salud Oaxaca.  
2.- Centro de Investigación Facultad de Medicina UNAM\_UABJO.Universidad Autónoma “ Benito Juárez” de Oaxaca. 3.- Laboratorio de Glicobiología, División de Estudios de Posgrado. Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez” UMSNH.  
patricia.fenton.n@gmail.com

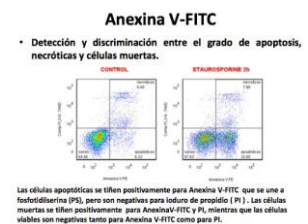
*Aborto, Alteraciones cromosómicas, apoptosis*

**INTRODUCCION:** El aborto espontáneo es definido como la interrupción no voluntaria del embarazo. Se presenta en el 10 al 15 % de las gestaciones reconocidas clínicamente .En aproximadamente 60% de todas las pérdidas se encuentran anomalías cromosómicas como causa de la pérdida gestacional.( 1). Se ha demostrado que la apoptosis ocurre en los embarazos normales, y se hace más evidente en casos de abortos espontáneos, La muerte celular por apoptosis juega un papel crucial en el desarrollo y en la homeostasis de los tejidos.(2)

**OBJETIVO GENERAL:** Describir las anomalías cromosómicas encontradas en los Abortos espontáneos de Primer trimestre y comparar el grado de apoptosis que existe entre las muestras con alteración cromosómica y las muestras sin alteraciones cromosómicas.

**MATERIAL Y METODOS:** Se obtuvieron muestras de 121 de abortos espontáneos en 74 muestras fue posible realizar el cariotipo;(3 ) y de éstas, a 20 se les realizó la técnica de Anexina V-FITC para identificar Apoptosis.( 4)

**RESULTADOS:** De las 74 muestras con crecimiento celular, observamos cariotipo normal en 37 (50%) y en 37 muestras cariotipo anormal(50%).En las 37 muestras con cariotipo anormal, los resultados fueron: trisomías 50%,poliploidias 23%, monosomías 18% y mosaicos 9%. El kit Anexina V-FITC se aplicó a 20 muestras y no encontramos diferencias en cuanto al porcentaje de apoptosis en casos con cariotipo normal comparadas con casos con cariotipo anormal. Sin embargo, encontramos diferencias individuales en el comportamiento de las células dependiendo del tipo de alteración que presentaron, principalmente en los casos con poliploidías, las cuales mostraron un porcentaje mayor de apoptosis y menor de células necróticas, siendo estadísticamente significativa  $p < 0.0116$ .



### Resultados de Anexina

- Las diferencias que encontramos en el porcentaje de células, dependiendo de la alteración cromosómica :

Anormalidad	Media de porcentaje celular		
	Células Apoptóticas	Células Necróticas	Células Viables
Promedio	23.3 %	18.5%	58.7%
Monosomías	23 %	23.9%	56 %
Trisomías	23,3%	21.4%	57%
Poliploidias ***	33.2%	7.7%	59%

\*\*\* Siendo significativa, al tener un  $p$ -valor de 0.0116.

**CONCLUSIONES:** El presente trabajo es el primer estudio citogenético en abortos tempranos realizado en el estado de Oaxaca. Se encontró una correlación directa y significativa ( $p < 0.0116$ ) entre alteraciones cromosómicas (poliploidias) y un mayor porcentaje de apoptosis y menor número de células necróticas.

### BIBLIOGRAFÍA.

- Lisker R. GENETICA CLÍNICA. Capítulo 1 Importancia de la Genética en Medicina. Manual Moderno, 2012, 1-9.
- Celestinos A.; Sánchez R., A. Muerte celular programada o apoptosis: significado biológico y diagnóstico durante el desarrollo embrionario.2012. TECNO VET: Año 8 N°2.
- Castro J, Llano I, Aguinaga M, et al.Estandarización del procedimiento de toma de muestra y cultivo para estudio citogenético de tejido de abortos del primer trimestre del embarazo. Revista de Perinatología y Reproducción humana. Enero-Marzo, 2010 Volumen 24, Número 1 pp 20-27 .
- Koopman, G, et al. Annexin V for Flow Cytometric Detection of Phosphatidylserine expression on B Cells Undergoing Apoptosis.Blood.1994;84:1415-142.

## CARACTERIZACIÓN DE LA DELECCIÓN 7q11.23 MEDIANTE FISH Y ACGH EN PACIENTES CON SÍNDROME WILLIAMS-BEUREN

Luis E. Figuera<sup>1</sup>, Azubel Ramírez-Velazco<sup>1,3</sup>, Ana I. Vásquez-Velázquez<sup>1</sup>, Thania Aguayo-Orozco<sup>3</sup>, Luis F. Jave Suárez<sup>2</sup>, Adriana Aguilar Lemarroy<sup>2</sup>, Luis A. Torres-Reyes<sup>2</sup>, Patricio Barros Núñez<sup>1</sup>, Saturnino Delgadillo Pérez<sup>4</sup>, Ma. Guadalupe Domínguez Quezada<sup>1</sup>.

1-División de Genética CIBO-IMSS, Guadalajara Jalisco, 2- División de inmunología CIBO-IMSS, 3- Doctorado en Genética Humana, CUCS-U de G, Guadalajara Jalisco. 4-Hospital de Pediatría, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco. madq67@yahoo.com.mx, [luisfiguera@yahoo.com](mailto:luisfiguera@yahoo.com)

*Palabras clave:* Síndrome Williams-Beuren, delección 7q11.23, microdelecciones.

**Introducción.** El síndrome Williams-Beuren (SWB) (OMIM: 194050) afecta principalmente al desarrollo del sistema nervioso central. El SWB es causado por una delección en 7q11.23 que abarca ~28 genes; su incidencia es de 1/20 000-50 000 nacidos vivos.<sup>1</sup> La delección de ~1.5 Mb es la más común (90% de los casos) mientras que el 8% presenta una pérdida de 1.84 Mb; el 2% restante presenta una delección atípica que, en contraste con las típicas, puede o no incluir al gen *ELN*.<sup>1-4</sup> **Objetivo:** Determinar la frecuencia, el tamaño del segmento perdido y los genes implicados en las delecciones 7q11.23 detectadas mediante FISH y aCGH en pacientes con SWB. **Material.** Reporte de 47 pacientes y revisión de la literatura. **Métodos.** Se estudiaron 47 pacientes con >3 puntos según los criterios de la Asociación Americana de Pediatría. De cada paciente se obtuvieron las preparaciones cromosómicas de los cultivos de linfocitos y se tiñeron con bandas G. En los estudios de FISH se utilizaron sondas comerciales. Los microarreglos se realizaron en 26 pacientes con la plataforma Agilent. **Resultados.** De los 47 pacientes con SWB, solo el caso 43 tiene una inversión pericéntrica del cromosoma X y una delección en 7q11.23 y los demás tuvieron cariotipo normal. La delección en 7q11.23 detectada mediante FISH se observó en el 66% de los pacientes. De los 47 el 43% es de género femenino y el 57% masculino. En el análisis parcial de los datos clínicos y los resultados obtenidos por FISH (ver Tabla 1), se observó un mayor puntaje en los pacientes con delección; 8.29 puntos en promedio, en comparación con los pacientes sin delección con 5.81 puntos en promedio. El fenotipo facial estuvo presente en todos los pacientes, sin embargo, en los que tienen la delección, las características cardíacas tipo B fueron las más frecuentes, mientras que en los negativos, el comportamiento y desarrollo fue la más observada. Se analizaron 26 muestras con aCGH y se determinó el tamaño de la delección en 18 pacientes, destacando 17 delecciones típicas (incluyendo tres con puntos de ruptura no comunes) y una delección atípica <1.5Mb. Los otros 8 pacientes no tuvieron la delección

7q11.23. Los resultados de aCGH fueron congruentes con los de FISH. El fenotipo del SWB en el caso 43 se deben solo a la delección 7q11.23, ya que en la aCGH fue normal respecto a los cromosomas X.

Característica	Con delección	Sin delección	Total
Crecimiento	4/31	4/16	8/47 (17%)
Comportamiento y desarrollo	17/31	14/16	31/47 (66%)
Fenotipo facial	31/31	16/16	47/47 (100%)
Cardiovasculares tipo A	19/31	2/16	21/47 (45%)
Cardiovasculares tipo B	26/31	5/16	31/47 (66%)
Anormalidades del tejido conectivo	8/31	5/16	13/47 (28%)
Anormalidades del calcio sérico	3/31	2/16	5/47 (11%)

**Conclusiones.** La frecuencia de la delección 7q11.23 detectada por FISH es baja (66%) comparada con la reportada (>95%). Se detectó una delección atípica de 1.2Mb. Las características clínicas se acentúan más en pacientes con delección 7q11.23 típica.

**Agradecimientos.** A los médicos genetistas que participaron en el diagnóstico clínico. Este trabajo fue apoyado por FIS/IMSS/PROT/MD14/1352.

### **Bibliografía.**

1. Broadbent H, et al. 2014. J Neurodev Disord. 6(1):18.
2. Morris CA. 2010. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 154C(2):203–208.
3. Pérez LA, et al. 1996. Am J Hum Genet. 59(4):781-792.
4. Hobart H, et al. 2010. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 154C(2):220–228.

## SÍNDROME DE DELECIÓN 5p, DESCRIPCIÓN DE UN CASO ATÍPICO

García Esquivel Lidia, Patiño Félix Xochitl y Ojeda Salazar Saulo R.

Laboratorio de Citogenética, UAMH y CS de la UAZ.

lidia.garcia.e11@hotmail.com.

*Palabras clave: delección. 5p-, maullido de gato*

**Introducción.** La delección 5p es una enfermedad congénita, caracterizada en el RN por llanto agudo que asemeja al maullido de gato, (por laringomalacia, hipoplasia de la epiglotis, y relajación de los pliegues ariepiglóticos), el cual se modifica con el tiempo. Descrito en 1963 por Lejeune y Cols, presenta retardo mental, alteraciones craneofaciales y delección terminal o intersticial del brazo corto del cromosoma 5. (1). Frecuencia 1:15,000-50, 000 mv, más afectado sexo femenino (66%), 88 % son de novo.

**Objetivo.** Descripción y revisión de un caso.

**Material y Métodos.** Femenino de 2/12 de edad, producto del II embarazo resuelto por cesárea, padres sanos no consanguíneos de 27 él y 23 años respectivamente a su nacimiento. **EF:** Talla 47 cm, peso 2, 200 gramos, PC 36 cm, (3ra percentila), llanto agudo, hipotnía, hipoactiva, plagiocefalia occipital, implantación baja de cabello en frente, facies redonda, hipertriosis facial, pabellones auriculares de implantación baja, hélix adherido rotado posteriormente, ptosis palpebral, fisuras antimongoloides, puente nasal deprimido, nariz ancha, plana e hipoplásica, boca en forma de carpa, paladar ojival, encías hipertróficas, micrognatia, teletelia, diastasis de rectos, ombligo cutáneo, luxación de cadera bilateral, disrrafia en piel sacrocoxigea, tejido nervioso no está expuesto, acortamiento de miembro pélvico derecho, pliegue palmar único en mano derecha, clinodactilia de 5tos, braquidactilia.

**Resultados.** El llanto característico, las alteraciones craneofaciales y el resultado citogenético permiten elaborar el diagnóstico de delección 5p. La heterocigocidad para los genes delecionados en ausencia de afectados y de alteración estructural fundamenta ocurrencia de novo.

**Conclusiones.** A mayor pérdida de genes mayor gravedad y cuantía de las malformaciones. Durante la vida peso, talla y perímetro craneal permanecen inferiores a la media. Secundario a pérdida de genes en la región **5p15.2-p15.3**. El segmento 5p15.31-p15.33 corresponde a retraso en el lenguaje, locus del gen DAT1 (transportador de dopamina tipo 1), las regiones relacionadas al tipo de llanto contienen genes implicados en la fisiología de la laringe, retraso mental y dismorfias faciales incluyen: Semaphorine F (SEMAF) y el delta-catenina (CTNND2) ambos participan en el desarrollo cerebral. La delección del gen (TERT; 187270) de la telomerasa transcriptasa inversa, comprometido en el crecimiento celular, está involucrado en los cambios fenotípicos de este síndrome, otros autores proponen que un campo de desarrollo craneal originado en la notodorda también está involucrado (3). El defecto de la piel a nivel sacro caracterizado por ausencia localizada de la epidermis, dermis y tejido celular subcutáneo se ha relacionado con teratógenos químicos y biológicos (2), genes alterados presentes en 5p quizá participen en esa alteración.

### Bibliografía.

1. Lejeune J, Lafourcade J, Berger R, Vialatte J, Boeswillwald M, Seringe P, Turpin R. Trois cas de délétion partielle du bras court d'un chromosome 5. C.R. Acad Sci [D] 1963; 257: 3098-3102.
2. Atherton DJ, Moss C. Congenital absence of skin. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. Rook's Textbook of Dermatology. Vol I. Oxford: Blackwell Science; 2004. p.15.106-15.114
3. Kjaer, I., Niebuhr, E. Studies of the cranial base in 23 patients with cri-du-chat syndrome suggest a cranial developmental field involved in the condition. Am. J. Med. Genet. 82: 6-14, 1999.

## FRECUENCIA DE ALTERACIONES CROMOSOMICAS EN PACIENTES CON TRANSTORNOS REPRODUCTIVOS.

Gloria Beatriz García Castañeda, Carmen Quezada Espinoza, Liliana Nayeli Romero Gutiérrez, Marisol Ibarra Ramírez, Laura Elia Martínez de Villarreal.

Departamento de Genética, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José E. González”  
UANL. Monterrey, México.

globeatgc@hotmail.com

*Palabras Claves: Cariotipo, Infertilidad, Aborto*

**Introducción.** Un 15% de las parejas presentan trastornos reproductivos, estas alteraciones cromosómicas están presentes del 5 al 8 % de los pacientes con infertilidad y en un 3 a 8 % en parejas con abortos recurrentes<sup>1</sup>, por lo que la solicitud de un estudio citogenético debería formar parte de la evaluación de estos padecimientos.

El propósito de este estudio es analizar la frecuencia y tipo de alteraciones cromosómicas en los cariotipos solicitados por infertilidad o abortos recurrentes en el Departamento de Genética del Hospital Universitario UANL.

**Material:** se usaron medios PbMax, Colcemid (10ug/ml), Tripsina (1:250), Wright, Giemsa, microscopio Olympus y un analizador de imágenes (Cytovision)

**Metodología:** Se trata de un estudio retrospectivo y observacional. Se analizaron los resultados de los cariotipos GTG solicitados en personas con infertilidad y abortos recurrentes durante el periodo 2005 a Agosto 2017 en el laboratorio de Citogenética de la Facultad de Medicina y el Hospital Universitario, U.A.N.L y se obtuvo la frecuencia de estas alteraciones numéricas y estructurales en los dos grupos.

**Resultado.** Se realizaron un total de 1,305 cariotipos de los cuales 899 pacientes (68.8%) fueron referidos por abortos recurrentes y 406 (31.1%) por infertilidad. Se encontraron 113 casos con alteraciones cromosómicas, 2.14% en el grupo de infertilidad y 6.51% en el grupo de abortos recurrentes. En el grupo con infertilidad se encontraron 8 casos de translocaciones recíprocas balanceadas (0.61%), 4 inversiones (0.30%), 16 alteraciones numéricas de los cromosomas sexuales (1.22%) y para el grupo de abortos recurrentes se encontraron 29 casos de translocaciones recíprocas balanceadas (2.2%), 15 inversiones (2.1%), 36 alteraciones numéricas de los

cromosomas sexuales (2.7%), 1 caso de delección (0.1%), 2 de material adicional (0.15%). El 78% son mujeres referidas por abortos recurrentes y el 22 % por infertilidad, en cambio en los hombres el 64.5% son referidos por aborto y 35.5% por infertilidad.

**Conclusiones.** Los resultados encontrados en el presente trabajo, son similares a los reportados por la literatura en el grupo de pacientes con abortos recurrentes, sin embargo la frecuencia de alteraciones cromosómicas en el grupo con infertilidad es mayor a lo reportado. A pesar de la llegada de las nuevas tecnologías de citogenética molecular, alteraciones cromosómicas balanceadas que son las más frecuentes en estos grupos de paciente, soporta la evidencia de que el estudio citogenético convencional continua siendo una herramienta importante como parte de la evaluación diagnóstica en las parejas con infertilidad o abortos recurrentes pues permite establecer la etiología de estas alteraciones y establecer riesgos de recurrencia, con el objetivo de brindar un adecuado asesoramiento genético.

**Agradecimiento.** Al todo el personal involucrado del Depto de Genética, Facultad de Medicina UANL.

### **Bibliografía.**

1. Carlo Foresta, et.al. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples. *European Journal of Human Genetics* (2002) 10, 303 ± 312
2. Mayumi Sugiura-Ogasawara, M.D., et.al. Poor prognosis of recurrent aborters with either maternal or paternal reciprocal translocations. *Fertility and sterility* vol. 81, no. 2, february 2004.
3. Mayumi Sugiura-Ogasawara, et. al. Subsequent pregnancy outcomes in recurrent miscarriage patients with a paternal or maternal carrier of a structural chromosome rearrangement. *J Hum Genet* (2008) 53:622–628.

## ESTUDIO CITOGENÉTICO MEDIANTE *FISH* EN PACIENTES CON PROBABLE SÍNDROME DE DELECCIÓN 22q11.2. UTILIZANDO LA SONDA TUPLE1.

Estefanía González Díaz<sup>1</sup>, Mónica Díaz García<sup>1</sup>, Silvia del Carmen Arenas Díaz<sup>1</sup>, Ma. Teresa Bautista Tirado<sup>1</sup>, María de la Luz Arenas Sordo<sup>2</sup>, Norberto Leyva García<sup>1</sup>.

Medicina Genómica<sup>1</sup>. Genética<sup>2</sup>. Instituto Nacional de Rehabilitación.

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

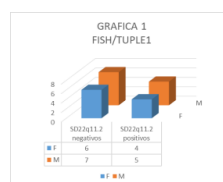
*Palabras claves:* SD22q11.2, DiGeorge síndrome, Velo-cardio-facial síndrome.

**Introducción.** El síndrome de delección 22q11.2 (**SD22q11.2**) es el más frecuente de los síndromes por microdelección, con una frecuencia de 1:2000 a 4000 recién nacidos vivos a nivel mundial y 1:3800 recién nacidos vivos en población hispana. Hasta la fecha el espectro fenotípico del **SD22q11.2** es variable y se le han asociado más de 180 características clínicas. En México solo existe un reporte, de pacientes con **SD22q11.2** confirmados con *FISH* utilizando la sonda TUPLE1. En el INR en los años 2015-2016 acudieron a la consulta de genética pacientes con facies sugestiva, anomalías palatinas y fueron diagnosticados como probable **SD22q11.2**, por lo cual se les realizó el estudio cromosómico con la técnica de *FISH*, utilizando la sonda comercial TUPLE1. Se presentan resultados

**Métodos.** A los pacientes se les realizó su historia clínica, exploración física y árbol genealógico. Si presentaban dismorfias faciales características del **SD22q11.2** y alteraciones palatinas se pedía el estudio citogenético. Para la realización del análisis citogenético se solicitó la autorización a través de la carta de consentimiento informado. El estudio cromosómico se realizó en linfocitos de sangre periférica por la técnica de bandas GTG (se analizaron 25 metafases) y la técnica de *FISH* utilizando la sonda de secuencia única para la región TUPLE1 que hibrida en la banda **22q11.2**, y ARSA prueba que localiza la banda (q13.3) espectro verde que se utiliza como testigo. Se tomaron fotografías. Se analizaron 200 núcleos y 11 metafases con un microscopio de fluorescencia. Los hallazgos cromosómicos son reportados de acuerdo con el ISCN 2016.

**Resultados.** En los años 2015-2016 fueron enviados 22 pacientes con probable **SD22q11.2** al laboratorio de citogenética, solo 9 (41%) fueron confirmados con la **microdelección 22q11.2** (GRAFICA 1), mediante la técnica de *FISH*

utilizando la sonda de secuencia única TUPLE1; femeninos y 5 masculinos con una edad promedio de 8.8 años. En la exploración física los 9 pacientes con SD22q11.2 presentaron dismorfias faciales y alteraciones palatinas (GRAFICA 2).



**Conclusiones.** El síndrome SD22q11.2 presenta gran expresividad y penetrancia variable, por lo que resulta importante investigar en los padres mediante el análisis citogenético, *FISH*, si la alteración del paciente es heredada en forma AD o es *de novo*. A pesar que las malformaciones congénitas de corazón se reportan en un alto porcentaje de los casos, en nuestra muestra ninguno de los pacientes presentó algún tipo de malformación, esto puede ser debido al tipo de paciente que refieren al Instituto Nacional de Rehabilitación. Conocer el tipo de herencia asociada a malformaciones congénitas mayores de corazón resulta fundamental para un asesoramiento genético adecuado y el pronóstico de los pacientes.

### Bibliografía.

- Márquez-Ávila CS, et al. Velocardiofacial syndrome in Mexican patients: Unusually high prevalence of congenital heart disease. *J Intern. Pediatric Otorhinolaryngology*. **2015**; 79:1886–1891.
- Repetto GM, et al. Clinical features of chromosome 22q11.2 microdeletion syndrome in 208 Chilean patients. *Clin Genet* **2009**; 76:465–470.
- Shprintzen RJ. Velo-cardio-facial syndrome. *Progress in Pediatric Cardiology* **2005**; 20:187–193.
- Lindsay EA. Chromosomal microdeletions: dissecting del22q11 syndrome. *Nature reviews. Genetics* **2001**; 2(11):858–868



## RETINOBLASTOMA Y DELECIÓN 13q: PRESENTACIÓN DE 2 CASOS NO RELACIONADOS

Rosa Martha Lara Enríquez<sup>1</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Linda Beatriz Muñoz Martínez<sup>1</sup>, Ariadna Berenice Morales Jiménez<sup>1</sup>, Alicia Beatriz Cervantes Peredo<sup>2</sup>, Verónica Fabiola Morán Barroso<sup>1</sup>.

1) Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2) Servicio de Genética Hospital General de México Doctor Eduardo Liceaga / Facultad de Medicina, UNAM.

[romalaen@hotmail.com](mailto:romalaen@hotmail.com) / [yfmoran@himfg.edu.mx](mailto:yfmoran@himfg.edu.mx)

*Palabras clave: retinoblastoma, delección 13q, translocación, trisomía 9p*

**Introducción:** Las deleciones cromosómicas tienen una incidencia de 0.5/10,000 recién nacidos vivos (RNV), se asocian a defectos congénitos y discapacidad intelectual (DI).<sup>1</sup> El síndrome de delección 13q (Sdel13q, MIM613884) es poco frecuente y se caracteriza por retinoblastoma (rb), dismorfias faciales y grados variables de DI. El fenotipo depende de la localización y extensión de la delección, de acuerdo a su tamaño se clasifica en: Grupo 1 delq12.2-q31, Grupo 2 del proximal hasta q32 y Grupo 3 delq33-q34.<sup>2,3</sup> El rb es el tumor intraocular más frecuente en la infancia, con frecuencia de 1/15,000 RNV.<sup>4</sup> Es causado por la pérdida de heterocigocidad de *RBI* localizado en 13q14.2 y 5-15% de los casos presentan una delección 13q.<sup>3,5</sup>

**Objetivo:** Describir las características clínicas y citogenéticas de 2 pacientes con Sdel13q y compararlos con la literatura.

**Caso clínico 1 (P1):** Femenina de 1 año 4 meses, producto de gesta 2, madre con enfermedad hipertensiva del embarazo y polihidramnios. Obtenida a término vía abdominal, peso 3160g (p25), talla 49cm (p10-25), Apgar 8. Al nacimiento presentó dificultad respiratoria y enterocolitis necrotizante IA, hospitalizada por 2 semanas. Referida a los 18 días por síndrome dismórfico, sindactilia de ambos pies y antecedente de alteración en la mecánica de la deglución secundaria a insuficiencia velopalatina. La exploración oftalmológica inicial fue normal y a los 6 meses se observó leucocoria y se diagnosticó rb unilateral izquierdo. EF: peso 7460gr (<p5), talla 69cm (<p5). Braquicefalia, frente corta con hipertriosis, cejas arqueadas y pobladas, fisuras palpebrales ascendentes, puente nasal alto, punta redonda, columna corta, *filtrum* largo y ancho, labios delgados, pabellones auriculares de implantación baja, sindactilia cutánea de 2do-4to orjejo bilateral. Laringomalacia, hipoacusia conductiva izquierda secundaria a otitis media y hernia diafragmática derecha asintomática. El cariotipo con bandas GTG fue 46,XX,del(13)(q12.3q31)[25] y normal en sus padres. El FISH con mezcla 6 (ToTel Vysion, Abbott, Abbott

Park, Ill, USA) fue: 46,XX,del(13)(q12.3q31).ish del(13)(13q14-,D13S327+)[10] y demostró delección de *RBI*.

**Caso clínico 2 (P2):** Femenina de 3 años 6 meses, hermano finado a los 3 años por rb unilateral. Madre de 42 años y padre de 43 años. Producto de gesta 4, obtenida a término vía abdominal, peso 3090gr (p10-25), talla 51cm (p50). Referida a los 10 meses por leucocoria y exotropía, se diagnosticó rb bilateral y se realizó enucleación bilateral. EF actual: peso 12.9kg (p5), talla 89cm (p5). Braquicefalia, frente amplia, puente nasal alto, punta redonda, *filtrum* largo, pabellones auriculares de implantación baja y en retroposición. El cariotipo inicial mostró una delección en 13q14, el cariotipo del padre fue normal y el de la madre: 46,XX,t(9;13)(p22p23;q13q14)[25]. Se realizó FISH en la paciente con mezcla 6 y en su madre con las mezclas 6 y 9 (ToTel Vysion, Abbott, Abbott Park, Ill, USA) demostrando una translocación intersticial balanceada en la madre y la presencia del derivativo del 13 en la paciente con fórmula 46,XX,der(13)t(9;13)(p22p23;q13q14)mat [25].ish der(13)t(9;13)(13q14-,D13S327+)[10], lo que implica monosomía 13q13-q14 y trisomía 9p22-p23.

**Discusión y conclusiones:** Por la región implicada en la delección del cromosoma 13 nuestras pacientes corresponden al Grupo 1 del Sdel13q, el cual se caracteriza por dismorfias menores, DI leve a moderada y susceptibilidad a rb.<sup>3</sup> El fenotipo facial es heterogéneo e incluye cejas prominentes, nariz bulbosa, *filtrum* largo y labios delgados,<sup>5</sup> observados en nuestras pacientes. En casos con deleciones de 19-45 Mb se ha reportado sindactilia en pies<sup>3</sup> como en la P1. La P2 es producto de la segregación adyacente 1 materna. En ambas pacientes el riesgo de heredar a su descendencia la delección constitutiva 13q es del 50%, con penetrancia del 90% para rb.

**Bibliografía** 1)Swerdlow A. et al. 2008. Br J Cancer. 2008; 98:1929, 2)Bagherizadeh E. et al.2014. Indian J Hum Genet. 20:203 3)Mitter D. et al.2011. Eur J Hum Genet.19:947, 4)Ortiz M. et al.2016. J Child Neurol. 31:227, 5)Caselli R. et al.2007. J Hum Genet. 52:535.

## ALTERACIONES CROMOSÓMICAS ENCONTRADAS EN EL LABORATORIO DE CITOGENÉTICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE. REPORTE DE 5 AÑOS.

Mónica Sarai López Martínez, María de la Concepción Adriana Yerena de Vega, Liliana García Ortiz, María del Carmen Chima Galán, Yuritzi Santillán Hernández. Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE. Email: dramslopezm@outlook.com

*Palabras clave: Citogenética, cariotipo, síndrome de Down.*

**Introducción.** A principios del siglo pasado se inició el estudio de la citogenética, que en sus inicios consistió en la observación de “cuerpos coloreados” en el interior del núcleo celular. En México la técnica más difundida es la citogenética convencional. El objetivo del presente estudio es conocer la frecuencia de las alteraciones cromosómicas encontradas en cariotipos realizados en el laboratorio de Citogenética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en un periodo de 5 años y establecer la correlación clínica-citogenética.

**Materiales y métodos.** Estudio retrospectivo, descriptivo. Se incluyeron resultados de cariotipos efectuados en sangre periférica del 1° de Enero del 2007 al 31 de diciembre del 2011 en pacientes derivados por el servicio de Genética Médica, con el fin de presentar la estadística y la correlación clínica-citogenética.

**Resultados.** Se incluyeron 1048 resultados; 51% masculinos y 49% femeninos. Edad promedio de  $15.8 \pm 15.6$  años. Cariotipos con resultado normal 778 (72.92%). Con alteración 270 (25.30%). Motivo de envío más frecuente con resultado normal: infertilidad de la pareja 120 (15.42%). El porcentaje más alto con alteraciones se encontró en el grupo de edad <1 año (28.4%). 162 (60%) casos con alteraciones fueron numéricas, siendo la más frecuente el síndrome de Down 148 (14.1%). Las alteraciones estructurales más comunes fueron las translocaciones 34 (3.2%). El índice de concordancia Kappa más alto fue para síndrome de Down (0.620, 91.9%).

Tabla 1: *Universo estudiado*

Universo Estudiado	Casos	Porcentaje
Normales	778	72.92%
Alterados	270	25.30%
Eliminados	19	1.78%
Total	1067	100%

Tabla 2: *Porcentaje de cariotipos anormales e índice de concordancia Kappa para motivos de envío a estudio citogenético con frecuencia superior a 5% en la población estudiada.*

Motivo de envío (n)	% de Cariotipos anormales	Índice de Concordancia Kappa
Síndrome de Down	91.9	0.620
Síndromes de Turner	35.7	0.051
Síndrome de Klinefelter	0.4	0.05
Síndrome de Edwards	0.7	0.010
Síndrome de Patau	0.4	0.005
Retraso mental	7.7	-0.080
Pérdida gestacional recurrente	7.7	-0.080
Estudio de infertilidad	21	-0.183

**Conclusiones.** Se encontraron alteraciones en 1 de cada 4 casos (25.7%). Las alteraciones numéricas fueron las más frecuentes con 7 de cada 10 casos, las estructurales en 3 de cada 10 casos. El síndrome de Down y las translocaciones fueron las alteraciones más comunes. Por motivo de envío, la correlación clínica-citogenética más alta fue para el síndrome de Down (0.62, 91.9%). El resto de los resultados alterados tiene un índice Kappa menor; por ende, es importante la correcta evaluación y derivación de los pacientes por parte del Médico Genetista a estudio citogenético.

### Bibliografía:

1. Aguinaga M, et al. 2005. Perinatol Reprod Hum. 19:95-105.
2. Romero-Tovar S, et al. 2009. Ginecol Obstet Mex, 77(3):128-35.
3. González-Zamora J.F., Villegas-Álvarez F. 2005. Cir Pediatr. 18:196-199.



## REPORTE DE UN CASO DE SÍNDROME DE DELECIÓN 6p POR REARREGLO COMPLEJO

Linda Getzemani Medina Valdez<sup>1</sup>, Constanza García Delgado<sup>1</sup>, Gabriela Azucena Arenas Pérez<sup>1</sup>, Ana Yolotl Aparicio Onofre<sup>1</sup>, Ariadna Berenice Morales Jiménez<sup>1</sup>, Alicia Beatriz Cervantes Peredo<sup>2</sup>, Verónica Fabiola Morán Barroso<sup>1</sup>.

1) Departamento de Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2) Servicio de Genética, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga/Facultad de Medicina, UNAM  
[lindagetzemani@gmail.com](mailto:lindagetzemani@gmail.com); [vfimoran@himfg.edu.mx](mailto:vfimoran@himfg.edu.mx)

Palabras clave: *delección 6p, displasia ósea, anillo cromosómico, rearreglo cromosómico complejo*

**Introducción.** Las deleciones terminales de la región 6p23-pter son poco frecuentes, las manifestaciones clínicas asociadas son discapacidad intelectual (DI), hipoplasia medio facial, hipertelorismo, defecto en el desarrollo de la cámara ocular anterior, hipoacusia y cardiopatías.<sup>1,2</sup> La mayoría de los casos se deben a la segregación de translocaciones balanceadas o deleciones *de novo*.<sup>2</sup> Los cromosomas en anillo derivados de rearreglos cromosómicos complejos son poco frecuentes y suelen ser inestables lo que lleva a un fenotipo característico.<sup>3</sup>

**Objetivo:** Describir a una paciente con dismorfias y malformaciones congénitas asociadas a un rearreglo cromosómico complejo.

**Caso clínico.** Femenina de 10 meses de edad, producto de G1 de madre de 21 años, padre de 50 años, 15 medios hermanos paternos, sanos. USG al 5° mes de gestación con acortamiento de miembros inferiores. Obtenida a término por vía abdominal por presentación pélvica, peso 2600g (<p10), talla 47cm (p10). Pie equino varo derecho y displasia de desarrollo de cadera bilateral en tratamiento. Referida para evaluación con reporte de cariotipo anormal. Retraso en el desarrollo psicomotor. EF: peso 7500g (p5), talla 71cm (p25), braquicefalia, fontanela anterior 3x2cm, frente amplia, frontal prominente, implantación folicular anterior alta, hipertelorismo, telecanto y epicanto interno bilateral. Puente nasal ancho, punta bulbosa, comisuras labiales descendentes, labio inferior evertido, micrognatia. Pabellones auriculares de implantación baja con hélix antevertido y pits; tórax con soplo sistólico. Displasia de desarrollo de cadera bilateral y extremidades inferiores cortas. Valoraciones: RMN de cráneo con asimetría interhemisférica, hipoplasia de cuerpo calloso y aumento de cisterna magna. Embriotoxón posterior bilateral, hipermetropía y atrofia óptica leve. Audición normal bilateral, y persistencia de conducto arterioso 4x7x10mm.

**Estudios citogenéticos:** El cariotipo con bandas GTG de la paciente fue: 46,XX,der(6)t(6;13)(p23;q14)r(13)(p12q14)[25], y el de la madre fue normal. Se realizó FISH en la *proposita* con mezcla 6 (ToTelVysion, Vysis, Abbott Park Ill, USA) que mostró: 46,XX,der(6)t(6;13)(p23;q14)r(13)(p12q14).ish der(6)t(6;13)(6PTEL48-,D13S327+,6QTEL54+) r(13)(13q14+,D13S327-), lo que indica que la región 6p23-pter se perdió.

**Discusión y conclusiones:** La paciente tiene una monosomía 6p23-pter derivada de un rearreglo complejo por t(6;13) no recíproca con formación de un anillo en el derivado del cromosoma 13. No fue posible establecer si el rearreglo ocurrió *de novo*. Sus características faciales, alteraciones estructurales del sistema nervioso central, óseas, oftalmológicas y cardíacas corresponden a las descritas en la monosomía 6p23-pter.<sup>4,5</sup> Si bien la paciente presenta un r(13), no hay pérdida de material cromosómico y tampoco se observó inestabilidad del anillo, por lo que su presencia no modifica el fenotipo.

**Conclusiones:** Nuestra paciente presenta síndrome por monosomía 6p23-pter derivado de un rearreglo cromosómico complejo, que incluyó la formación de un anillo. El fenotipo de la paciente es similar a los casos reportados en la literatura de monosomía 6p23-pter, el cual es poco frecuente. Este caso refleja la importancia de descartar una cromosomopatía en pacientes con malformaciones congénitas y retraso en el desarrollo psicomotor para establecer diagnóstico y otorgar asesoramiento genético.

### Bibliografía.

1) Am J Med Genet. 2005; 132A:175. 2) Eur J Hum Genet. 2004;12(9):718-28.3. 3) J Pediatr Genet. 2013; 2:147. 4) J Med Genet.2015;52:476. 5)Am J Med Genet. 2005;136A:162.

## ANÁLISIS DE MLPA Y CITOGENÉTICO EN UN PACIENTE CON AZOOSPERMIA Y/O INFERTILIDAD

Janeth Morales Ortiz<sup>1,2</sup>, Héctor Urueta Cuellar<sup>1</sup>, Karina Villalba<sup>1</sup>, Adrian Pérez Cabrera<sup>1</sup>, Juan Manuel Valdés Miranda<sup>1</sup>, Jaime Toral López<sup>3</sup>, Sergio Cuevas Covarrubias<sup>1,2</sup>, Luz María González Huerta<sup>1</sup>

1Hospital General de México, 2UAM Iztapalapa, 3 Centro Médico ISSEMyM  
janes.tza@hotmail.com, luzma\_13\_mx@yahoo.com

Palabras clave: *Azoospermia y/o infertilidad, Cromosoma Y.*

**Introducción.** La importancia del cromosoma “Y” en la espermatogénesis fue postulada por Tiepolo y Zuffardi, en 1976 identificaron a 6 hombres con azoospermia, cariotipo normal, pero con deleciones en el brazo largo del cromosoma “Y”, y es a partir de ese momento que se empezaron a establecer la presencia de factores genéticos relacionados con la infertilidad masculina (1). En la actualidad se observan alteraciones cromosómicas, como deleciones, translocaciones, duplicaciones e inversiones en el 6% de los hombres con infertilidad y su transmisión a la descendencia puede resultar en abortos espontáneos, malformaciones congénitas, infertilidad masculina y una diversidad de síndromes genéticos. Mientras el 10 a 13% de pacientes con azoospermia (ausencia completa de espermatozoides en el eyaculado), es portador de una microdelección del cromosoma Yq11. La identificación de microdeleciones AZFa y AZFb se asocia a síndrome de Sertoli solo y detención de la maduración, no existiendo posibilidad de encontrar gametos viables con ninguna técnica de recuperación espermática (3).

Identificar la ganancia o pérdida de material genético en el cromosoma “Y” de un paciente con azoospermia y/o infertilidad.

**Material.** Tubos de EDTA Vacutainer, Kit de extracción de ADN Invitrogen, Salsa de MLPA P360 Lot.B1. 1015.

**Métodos.** A partir de 3 ml de sangre periférica se extrajo ADN con una concentración de 75u/ml, se llevaron a cabo diluciones a 20 ng para después realizar la técnica de MLPA correspondiente. Realización de cariotipo bandas C.

### Conclusiones

Con la combinación de técnicas moleculares y citogenéticas se pudo determinar la deleción de genes implicados en la zona AZF implicada en diagnósticos de Azoospermia y/o infertilidad.

**Agradecimientos.** Al Hospital General de México en el área de genética en el laboratorio de biología molecular.

### Bibliografía.

1. Gorrita Pérez Yelina, Gorrita Pérez Remigio R. Microdeleciones del cromosoma Y como causa de infertilidad masculina. Artículo de revisión. Págs. 1-15.
2. Palma C. Christian et al. 2014. Infertilidad masculina. Rev. Medica Clínica las Condes, 25(1) 122-128.
3. Higinio Estrada Juárez et al. 2012. MLPA (amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples) en el diagnóstico perinatal rápido de las principales aneuploidías. Revista Medigraphic. Volumen 26. Número 3. Págs. 172-179.
4. Calleja Macías Itzel Evelyn. 2000. Determinación de factores genéticos en infertilidad masculina idiopática. Facultad de medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León. Pág.1-73

## MASCULINO CON TALLA BAJA ASOCIADA A CROMOSOMA X EN ANILLO

Luz María Muñoz Muñoz<sup>1</sup>, Silvina Noemí Contreras Capetillo<sup>2</sup>, Doris del Carmen Pinto Escalante<sup>2</sup>  
<sup>1</sup>Universidad Autónoma de Yucatán Facultad de Medicina, <sup>2</sup>Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi, luzm.02@hotmail.com, silvina.contreras@correo.uady.mx

**Palabras clave:** *Cromosoma en anillo, talla baja, SHOX*.

**Introducción.** El cromosoma en anillo ocurre por la ruptura de ambos brazos de un cromosoma y la unión de los dos extremos sobrantes. El fenotipo asociado a los cromosomas en anillo depende del cromosoma involucrado (autosómico o sexual) y del tamaño de la pérdida de ADN. En general, el fenotipo cursa con retraso mental, talla baja y/o dismorfias. El cromosoma en anillo del X, describe el 5% de las pacientes con Síndrome de Turner y se asocia invariablemente con talla baja. Raramente se describe en hombres. Aquí se reporta a un masculino con talla baja pre y postnatal en quien se detectó cromosoma X en anillo.

**Material y métodos.** Se evaluó un masculino de 2 años de edad por talla baja prenatal y postnatal. Se realizó historia clínica genética y cariotipo de bandas GTG de 550 bandas de resolución.

**Resultados.** El paciente tiene padres sanos, no consanguíneos y una hermana sana. Nació vía cesárea a las 35 SDG por oligohidramnios con peso: 1800 g (p>3); talla: 40 cm (p<3) y PC: 29 cm (p<3). Se egresó del hospital al 6to día por ganancia de peso. A los 2 años es evaluado por el Servicio de Genética. Se detecta talla baja pre y postnatal, proporcionada y desarrollo neuromotor normal. A la exploración física destacan cejas anchas, puente nasal prominente e hipoplasia tenar. Los estudios de tamiz metabólico ampliado, tamiz auditivo, biometría hemática, química sanguínea, perfil tiroideo, reacciones febriles, examen general de orina y gasometría son normales. Se solicitó cariotipo el cual reportó 46, Y, r(X) (p22q28) [50]. (Figura 1).

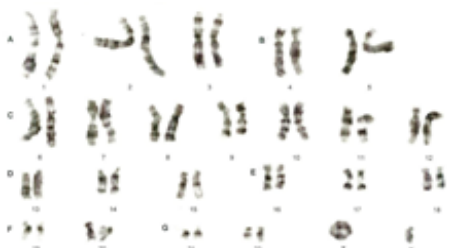


Figura 1.- Cariotipo 46, Y, r(X) (p22q28)

**Discusión.** El cromosoma X en anillo se reporta frecuentemente en mujeres, pero raramente en varones. En estos, suele describirse en mosaico con línea celular 46, XY o como 47, XY, r(X). Se considera que la nulisomía para las regiones distales Xp y Xq no son compatibles con la vida lo que puede

explicar que solo existan dos reportes de pacientes masculinos con anillo del cromosoma X en hemicigosidad. Ogata et al., 1990, reportaron un masculino con talla baja pre y postnatal como única manifestación clínica y Ellison et al., 2002, además se detectaron dismorfias menores (Tabla 1). En este último, se realizó la caracterización molecular donde se detectó rompimiento de Xp en las últimas 300 kb hacia el telómero y de Xq en los últimos 500-600 kb hacia el telómero. Las pruebas de dosis génica para el gen *SHOX* demostraron dos copias para este gen en este reporte lo que resultó paradójico debido a que la ausencia de *SHOX* (Xp22.3) se asocia a talla baja sindrómica o aislada, aunque no se pudo descartar un efecto de posición para este gen. El paciente aquí descrito presenta únicamente talla baja pre y postnatal con una velocidad de crecimiento normal. Ambos padres tienen cariotipo normal por lo cual sugiere un anillo del X de *novo*, sin embargo, un mosaico de baja frecuencia, no puede ser descartado en la madre. La caracterización de los puntos de ruptura de este paciente, podrá ayudar a definir la relación fenotipo-genotipo.

Tabla 1.- Reportes de caso encontrados hasta 2002

Edad	Fenotipo	Cariotipo
14 meses	Talla baja pre y postnatal proporcionada	46, Y, r(X)(p22.2q27)
15 años	Talla baja pre y postnatal. Displasia de orejas, epicanto bilateral. Manos con clinodactilia del 5to dedo y pliegue transversal	46, Y, r(X)(p22.33q28)

### Bibliografía.

- Li X. Sex chromosomes and sex chromosome abnormalities. 2011. Clin Lab Med 4: 463.-479
- Ellison JW, et al. Molecular characterization of a ring X chromosome in a male with short stature. 2002. Hum Genet, 4: 322-326
- Ogata T, Matsuo N, Shimizu N. A ring X chromosome, 46, Y, r(X)(p22.33q28), as a cause of extreme short stature in a male. 1990. Am J Med Genet A, 2: 241-244.
- McGinniss M.J., Brown, D.H., Burke, L.W., Mascarello, J.T., Jones, M. C. 1997, Ring chromosome X in a child with manifestations of Kabuki syndrome. Am J Med Genet., 70: 37-42

## ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE FRECUENCIA DE TRANSLOCACIONES CROMOSÓMICAS ENCONTRADAS EN PACIENTES DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO “DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”. (REVISIÓN DE 30 AÑOS DE SERVICIO).

Mónica Alexandra Notario Hernández<sup>1</sup>, Daniela Pamelí Reyes Hoy<sup>1</sup>, Araceli Valencia Hernández<sup>2</sup>, Miriam Margot Rivera Angles<sup>2</sup>, Rubicel Díaz Martínez<sup>2</sup>, 1. Estudiantes, Universidad del Valle de México, Campus Villahermosa, 2. Servicio de genética, Hospital Regional de Alta Especialidad del Niño (HRAEN) “Dr. Rodolfo Nieto Padron”, [mnotario17@hotmail.com](mailto:mnotario17@hotmail.com), [valencia.arc@gmail.com](mailto:valencia.arc@gmail.com)

*Palabras claves: translocaciones, cromosomas, cariotipo*

**Introducción.** Una translocación es una anomalía resultante de un intercambio de material genético entre dos cromosomas que pueden detectarse citológicamente a través del estudio del cariotipo. Se producen cuando dos cromosomas no homólogos intercambian segmentos cromosómicos<sup>(1)</sup>. Estos reordenamientos son causa principal de abortos recurrentes o nacidos muertos con malformaciones, infertilidad donde en algún miembro de la pareja o en ambos pueda existir una translocación no identificada<sup>(2)</sup>. La forma usual es la translocación recíproca simple o de dos vías: sólo dos cromosomas, usualmente autosomas, están involucrados, con un punto de ruptura en cada uno<sup>(3)</sup>. Las translocaciones pueden estar equilibradas o desequilibradas (esto último resulta en cromosomas derivados y pérdida o ganancia de material). Alrededor de 1 persona por cada 500 tiene una translocación<sup>(4)</sup>.

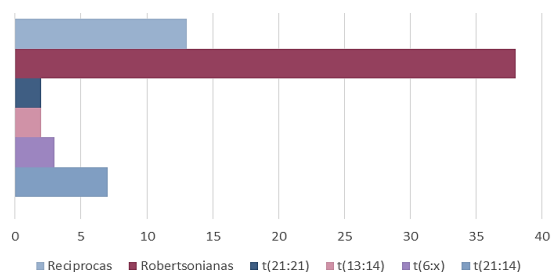
El objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia de translocaciones cromosómicas encontradas en una población de pacientes que acudieron al laboratorio de citogenética del hospital del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”.

**Material y Métodos.** Se trata de un estudio retrospectivo descriptivo donde se estudiaron a 6720 pacientes captados y registrados en una base de datos electrónica del laboratorio de citogenética, HRAEN, durante 31 años de servicio, a los que se les realizó el estudio de cariotipo registrados desde el año 1986 a 2017, tomando como límite de análisis el 26 de mayo de 2017. El análisis estadístico de los datos se realizó en Microsoft Office Excel 2010. Para su estudio se clasificaron en:

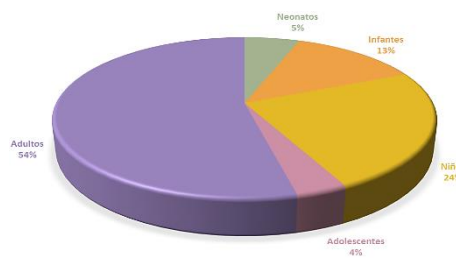
- TRANSLOCACIONES RECÍPROCAS
- TRANSLOCACIONES ROBERTSONIANAS

**Resultados.** Del total de casos analizados las translocaciones más frecuentes fueron las robertsonianas (38), seguidas de las recíprocas con 13 casos, en el análisis se dedujo que existían translocaciones heredadas de padres a hijos con un total de 4 casos. Las translocaciones robertsonianas son las anomalías estructurales más frecuentes con un 73% en contraste con las recíprocas que correspondieron solo al 27%. Se encontró que de las robertsonianas, las relacionadas al cromosoma 21 se presentaban con más frecuencia en nuestra población la translocación más frecuentemente encontrada fue la

rob(14;21)(q10;q10) con un 22%, seguida de la rob(21;21)(q10;q10) con 16% y en tercer lugar la rob(13;14)(q10;q10) con el 12%.



**Ilustración 1 Frecuencia de translocaciones cromosómicas encontradas en HRAEN.**



**Ilustración 2 Edades de diagnóstico citogenético.**

**Conclusión.** En base a los resultados obtenidos en nuestro estudio se establecieron las siguientes conclusiones: en la población que se evaluó en el estudio las translocaciones robertsonianas más frecuentes, a diferencia de lo reportado en la literatura es la rob(14;21)(q10;q10), lo cual sospechamos es debido a la población evaluada en el laboratorio de genética (pacientes con sospecha de una afección genética) del HRAEN. **Agradecimientos.** Al servicio de Genética del HNRNP por brindarnos el apoyo y conocimiento.

### Bibliografía

- Gersen, S., & Keagle, M. 2013. The Principles of Clinical Cytogenetics. 1st ed., pp. 159-165.
- Castillo Ruiz V., Uranga Hernández R., Zafra de la Rosa G. and Verson, C. 2014. Genética clínica. México: Manual Moderno, p.121.
- Gardner, R., Sutherland, G. and Shaffer, L. 2012. Chromosome abnormalities and genetic counseling. 4th ed., p.142.
- Keymolen K, Van Berkel K, Vorrsselmans A, Staessen C, Liebaers I. Pregnancy outcome in carriers of Robertsonian translocations. Am J Med Genet A. 2011. 155A(10):2381-5.

### **EDUCACIÓN Y ARTE**

Clave	Mampara	Trabajo
EA 2	39	CONOCIMIENTO Y ACTITUD DE ESTUDIANTES DE MEDICINA HACIA LA JUSTIFICACIÓN E INVESTIGACIÓN DEL USO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA HUMANA. <b>María Patricia Saldaña Guerrero</b> , Carolina Zugaide Cuevas, Ángel Daniel Sánchez González, Mariana Leyva Ramírez, Teresita Romero Ogawa, Martha Elba González Mejía. <b>Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.</b>

## CONOCIMIENTO Y ACTITUD DE ESTUDIANTES DE MEDICINA HACIA LA JUSTIFICACIÓN E INVESTIGACIÓN DEL USO DE LA INFORMACIÓN GENÉTICA HUMANA

María Patricia Saldaña Guerrero<sup>1</sup> (salgopat@yahoo.com.mx)<sup>1</sup>, Carolina Zugaide Cuevas<sup>2</sup>, Ángel Daniel Sánchez González<sup>2</sup>, Mariana Leyva Ramírez<sup>2</sup>, Teresita Romero Ogawa<sup>1</sup>, Martha Elba González Mejía<sup>1</sup> Docentes-Investigadoras<sup>1</sup> de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla. Estudiantes<sup>2</sup> de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Palabras clave: justificación, investigación, información genética.

**Introducción:** la información genética, derivada de las investigaciones del genoma humano puede ser mal utilizada pudiendo afectar la intimidad personal y generando, muchas veces hasta discriminación (1,2).

**Objetivo:** recabar información sobre los conocimientos y actitudes de alumnos de la Facultad de Medicina de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla acerca de la justificación e investigación del uso de la información genética humana en diferentes momentos escolares: antes y después de cursar la asignatura de Genética Médica.

**Material:** se aplicó a los alumnos que cursaban Genética Médica en verano y otoño del 2017, el cuestionario utilizado por la Human Genetics Commission que incluye cuatro apartados relacionados con: Justificación del uso de la información Genética, Actitudes hacia la realización de pruebas genéticas, Actitudes hacia la investigación relacionados con la Genética y conocimiento sobre etiología genética de algunas enfermedades. Se contestó de manera anónima y se evaluó con escala dicotómica y de Likert con estadística descriptiva.

**Método:** tipo de estudio: Observacional, Transversal, Prospectivo y Descriptivo.

**Sujetos:** la muestra fue de 114 alumnos (65 hombres y 48 mujeres) de la facultad de Medicina, antes de tomar el curso de Genética Médica y 47 alumnos (16 hombres y 31 mujeres) después de tomar dicho curso. Todos ellos participaron según los criterios de inclusión.

**Resultados:** según distribución de sexo antes de cursar la asignatura era de 43 % mujeres y 57% hombres, con edad promedio de 21.5 años. Con lo que respecta a justificar el uso de la información genética, tanto hombres como mujeres en el 84.03% están a favor. En cuanto a las actitudes hacia la realización de análisis genéticos el 62.82% de los hombres estuvieron a favor y el 71.42% de mujeres. En lo que se refiere si están de acuerdo o no hacia la investigación genética se encontró que tanto hombres como mujeres el 47.48%. Por último el conocimiento o creencia percibida acerca de lo que es hereditario contestaron que tanto el Catarro (93%), Sida (75%) y la Orientación sexual (77%) no eran enfermedades de tipo genético. La Depresión (67%), Enf. Cardiovascular (73%) y la Diabetes (74%) principalmente tenían herencia genética. Contestaron

que completamente era de tipo hereditario la Fibrosis quística (46%), Huntington (53%), color de ojos (70%).

Después de cursar la asignatura el 66 % eran mujeres y 34% hombres, con edad promedio de 21.6 años. También tanto hombres como mujeres 85.81% están a favor del uso de la información genética. En cuanto a las actitudes hacia la realización de análisis genéticos el 61.40% de los hombres estuvieron a favor y el 66.12% de mujeres. En lo que se refiere si están de acuerdo o no hacia la investigación genética se encontró que tanto hombres como mujeres el 51.34% están a favor. Por último el conocimiento o creencia percibida acerca de lo que tiene implicaciones hereditarias como la fibrosis quística (60%), Huntington (60) y color de ojos (62%).

### Conclusiones

Los alumnos que cursaron la asignatura demostraron mayor conocimiento sobre lo hereditario. En general piensan muy similar antes y después del curso, hombres y mujeres, tienen idea de las implicaciones éticas que pudieran surgir.

### Bibliografía

- 1.- Ordoñana Martín, Carrillo Verdejo E, López García S, Fernández Soria M. Actitudes de estudiantes universitarios hacia la investigación y el uso de información genética humana. Rev. Enfermería Global. Vol. 5, Núm. 2. 2006.
- 2.- Sánchez Urrutia Ana Victoria. Información genética, intimidad y discriminación. Acta bioeth. [Internet]. 2002 [citado 2017 Sep. 08]; 8(2): 255-262. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-569X2002000200007&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2002000200007&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S1726569X2002000200007>
- 3.- Solar Cayón José Ignacio. Información genética y derecho a no saber. Universidad de Cantabria. Proyecto Consolider-Ingenio «El tiempo de los derechos», CSD 2008-00007, financiado por el Ministerio de Economía y Competitividad del Gobierno de España. 2013
- 4.- Franco Agudelo Saúl. El genoma humano y su impacto en la salud pública. Rev Cubana Salud Pública [Internet]. 2003 Dic [citado 2017 Sep. 11]; 29(4). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662003000400010&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662003000400010&lng=es)

### ESTUDIOS GENÓMICOS Y ENFERMEDADES COMPLEJAS (EG)

Clave	Mampara	Trabajo
EG 8	40	LA EXPRESIÓN DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN NEURONAL PAS DOMINIO 4 (NPAS4) ES AFECTADA DE FORMA TEMPRANA EN UN MODELO ANIMAL DE EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL. <b>Jorge Durán González</b> , Valeria Peralta Leal. <b>Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales, Universidad Autónoma de Tamaulipas.</b>
EG 9	41	ALTA PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS MAYAS: IMPACTO DE LA VARIANTE R230C DE <i>ABCA1</i> . <b>Barbara Itzel Peña-Espinoza</b> , María de los Ángeles Granados-Silvestre, María Guadalupe Ortiz-López, Marta Menjivar. Laboratorio de Genómica de la Diabetes, <b>Facultad de Química en la Unidad Académica de Ciencia y Tecnología de la UNAM en Yucatán</b> , Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química Universidad Nacional Autónoma de México, Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México.
EG 10	42	IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A DIABETES TIPO 2 POR MEDIO DE SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO EN FAMILIAS DE ORIGEN MAYA. <b>Katy Sánchez-Pozos</b> , María Guadalupe Ortiz-López, Bárbara Itzel Peña-Espinoza, Jerome Verleyen, Verónica Jiménez-Jacinto, María de los Ángeles Granados-Silvestre, Alejandro Sánchez-Flores, Marta Menjivar. Laboratorio de Diabetes, <b>Facultad de Química, Unidad Académica de Ciencias y Tecnología de la UNAM en Yucatán (PC&amp;TY)</b> , Mérida, Yucatán, Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México, Unidad Universitaria de Secuenciación Masiva y Bioinformática, Instituto de Biotecnología, UNAM, Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, UNAM



## La expresión del Factor de Transcripción Neuronal PAS dominio 4 (NPAS4) es afectada de forma temprana en un modelo animal de epilepsia del lóbulo temporal.

Jorge Durán González, Valeria Peralta Leal

Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales, Universidad Autónoma de Tamaulipas

[jduran@uat.edu.mx](mailto:jduran@uat.edu.mx)

*Palabras clave: Epilepsia, Factor de Transcripción, expresión génica.*

**Introducción:** La epilepsia es un grupo de enfermedades crónicas del cerebro caracterizadas por convulsiones espontáneas y recurrentes. La incidencia de este grupo de enfermedades en países desarrollados es de 50-100 por cada 100,000 individuos por año. La forma más común de epilepsia la del Lóbulo Temporal y estudios recientes han confirmado que en esta forma de epilepsia los factores genéticos tienen gran relevancia. (1, 2). La actividad del factor de Transcripción Neuronal PAS dominio 4 (NPAS4) ha sido asociada al desarrollo de sinapsis inhibitorias, regulación de procesos de aprendizaje y memoria, así como modulación del factor neurotrófico del cerebro, además, los modelos knock-out del gen NPAS4 muestran reducción en la expectativa de vida e importante neurodegeneración(3,4).

**Material y Metodos:** En el presente estudio se utilizó el modelo animal de epilepsia inducido por pilocarpina. Posterior al desarrollo del cuadro epiléptico, se extrajo el hipocampo y se obtuvieron ARN y proteínas para su posterior cuantificación. La información obtenida fue valorada por análisis de varianza (ANOVA).

**Resultados:** Los valores de ARN y proteína del factor de transcripción NPAS4 mostraron una elevación significativa en la etapa aguda y posterior al desarrollo de epilepsia. Sin embargo, los valores de ARN/Proteína no siguen el mismo patrón en el estado crónico del modelo de epilepsia, en el que los niveles de ARN aumentan con el tiempo mientras que los niveles de la proteína asemejan a los del estado pre epiléptico.

**Conclusiones:** La información obtenida indica que el factor de transcripción NPAS4 constituye un marcador molecular temprano y es modulado por actividad epiléptica en el cerebro. La progresión del modelo implica la presencia recurrente de eventos epilépticos, donde la diferencia en los niveles de expresión del ARN y la proteína resultante en el estadio crónico del modelo podría poner de manifiesto un desbalance en el que la expresión del gen aumenta por excitación oscilatoria de las convulsiones sin lograr afectar el fenotipo cuantitativo de la proteína.

### Bibliografía

- 1.- Ottman R, Risch N. (2012) Genetic Epidemiology and Gene Discovery in Epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, editors. Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US).
- 2.- Salzmann A., and Alain Malafosse A. ( 2012) Genetics of Temporal Lobe Epilepsy: A Review Article . Epilepsy Research and Treatment Volume 20. Article ID 863702
- 3.- Gill R, Chang PK, Prenosil GA, Deane EC, McKinney RA. (2013) Blocking brain-derived neurotrophic factor inhibits injury-induced hyperexcitability of hippocampal CA3 neurons. Eur. J. Neurosci., 38(11):3554-66
- 4.- Ooe N, Motonaga K, Kobayashi K, Saito K, Kaneko H. (2009) Functional characterization of basic helix-loop-helix-PAS type transcription factor NXF in vivo: putative involvement in an "on demand" neuroprotection system. J. Biol. Chem., 284(2):1057-1063.

## ALTA PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO EN NIÑOS MAYAS: IMPACTO DE LA VARIANTE R230C DE ABCA1

<sup>1</sup>Barbara Itzel Peña-Espinoza, <sup>2</sup>María de los Ángeles Granados-Silvestre, <sup>3</sup>María Guadalupe Ortíz-López, <sup>1,2</sup>Marta Menjívar.

<sup>1</sup>Laboratorio de Genómica de la Diabetes, Facultad de Química en la Unidad Académica de Ciencia y Tecnología de la UNAM en Yucatán, <sup>2</sup>Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química Universidad Nacional Autónoma de México, <sup>3</sup>Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México. Correo electrónico: [laqb.bitzel@gmail.com](mailto:laqb.bitzel@gmail.com). Asesor principal: [menjivar@unam.mx](mailto:menjivar@unam.mx)

Palabras clave: Síndrome metabólico, Mayas, ABCA1.

**Introducción.** El síndrome metabólico (SM) agrupa factores de riesgo para presentar enfermedad cardiovascular y diabetes, entre éstos se encuentran: hipertensión, dislipidemia, obesidad visceral e intolerancia a la glucosa. El SM está condicionado por factores ambientales y genéticos propios de cada población<sup>1</sup>. En México el SM es un problema nacional de salud, sin embargo, hasta el momento no hay estudios que aborden la herencia genética asociada al desarrollo de SM en grupos indígenas mexicanos y mucho menos en su población infantil. Los indígenas mexicanos representan aproximadamente el 11% de la población total en el país siendo la población Maya el segundo grupo más grande<sup>2</sup>. La variante rs9282541 de ABCA1 ha sido asociada a diabetes y concentraciones bajas de C-HDL en población adulta mexicana<sup>3,4</sup>. El objetivo de este estudio fue determinar la asociación del polimorfismo de ABCA1 (rs9282541, R230C) con el SM y/o sus componentes en niños Mayas y mestizos de la Península de Yucatán

**Material y Métodos.** El presente trabajo es un estudio transversal en el que se incluyeron 508 niños de 9 a 13 años de edad de la península de Yucatán. Cuenta con la aprobación del Comité de Ética en Investigación Humana del Hospital Juárez de México; con la autorización de los padres y/o tutores a través de un consentimiento informado, además del asentimiento verbal de los niños. La evaluación clínica consistió en la medición de parámetros antropométricos: altura, peso, circunferencia de cintura de acuerdo con métodos estandarizados. Se realizaron las mediciones de parámetros bioquímicos y hormonales en el Laboratorio de Endocrinología Molecular del Hospital Juárez de México por métodos comerciales y de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Todos los métodos se basan en los criterios establecidos por la National Committee for Clinical Laboratory Standard (NCCLS) garantizando la precisión intraanálisis e interanálisis. El diagnóstico de SM se estableció de acuerdo a la definición de Ferranti. A partir de una muestra de sangre total se realizó la extracción de ADN genómico de acuerdo al método de Miller et al<sup>5</sup>. La genotipificación del polimorfismo R230C de ABCA1 se llevó a cabo utilizando sondas TaqMan (viiia7 Applied Biosystems). Para la asociación entre la variante R230C de ABCA1 y el SM se utilizó un modelo de regresión logística ajustada por edad, género e IMC. Los datos fueron procesados con el paquete estadístico SPSS versión 22.

**Resultados:** La frecuencia de SM en los niños Mayas fue del 41.3%, aunado a la presencia de bajo peso (8%) y sobrepeso-obesidad (29%), mientras que los niños mestizos presentaron una frecuencia del 50% de SM con un 53% de sobrepeso-obesidad. La frecuencia del alelo de riesgo del polimorfismo rs9282541 de ABCA1 fue del 18%, lo cual coincide con lo reportado en estudios previos realizados en la población adulta de mestizos mexicanos. La variante rs9282541 fue asociada con mayores concentraciones de glucosa en los niños Mayas. Así mismo, en los niños mestizo la variante R230C se asoció con bajas concentraciones de HDL-C. Al mezclar la población maya y mestiza de la Península de Yucatán interesantemente se encontró asociación de la R230C con el SM (OR= 3.076, IC95% 1.16-8.13 P= 0.023).

**Conclusiones.** Este estudio revela una alta prevalencia de SM en la población estudiada y sugiere que la variante R230C del gen ABCA1 juega un papel importante en el desarrollo de SM en niños Mayas y mestizos de la península de Yucatán.

### Agradecimientos.

PAPIIT-DGAPA IN221014 y IN231511, CONACYT: 261067.

### Referencias.

1. Melka, M.G., et al., Clustering of the metabolic syndrome components in adolescence: role of visceral fat. *PLoS One*, 2013. 8(12): p. e82368.
2. Martínez-Cortés G, Salazar-Flores J, Fernández-Rodríguez LG, Rubi-Castellanos R, Rodríguez-Loya C, Velarde-Félix JS, et al. Admixture and population structure in Mexican-Mestizos based on paternal lineages. *J Hum Genet*. 2012;57(9):568-74.
3. Acuna-Alonzo V, Flores-Dorantes T, Kruit JK, Villarreal-Molina T, Arellano-Campos O, Hunemeier T, et al. A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans. *Hum Mol Genet*. 2010;19(14):2877-85.
4. Lara-Riegos JC, Ortiz-Lopez MG, Peña-Espinoza BI, Montufar-Robles I, Pena-Rico MA, Sanchez-Pozos K, et al. Diabetes susceptibility in Mayas: Evidence for the involvement of polymorphisms in HHEX, HNF4alpha, KCNJ11, PPARgamma, CDKN2A/2B, SLC30A8, CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 and SLC16A11 genes. *Gene*. 2015;565(1):68-75.
5. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16(3):1215.

## IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS ASOCIADAS A DIABETES TIPO 2 POR MEDIO DE SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO EN FAMILIAS DE ORIGEN MAYA

<sup>1</sup>Katy Sánchez-Pozos, <sup>2</sup>María Guadalupe Ortiz-López, <sup>1</sup>Bárbara Itzel Peña-Espinoza, <sup>3</sup>Jerome Verleyen, <sup>3</sup>Verónica Jiménez-Jacinto, <sup>4</sup>María de los Ángeles Granados-Silvestre, <sup>3</sup>Alejandro Sánchez-Flores, <sup>1,4</sup>Marta Menjivar.

<sup>1</sup>Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, Unidad Académica de Ciencias y Tecnología de la UNAM en Yucatán (PC&TY), Mérida, Yucatán, <sup>2</sup>Laboratorio de Endocrinología Molecular, Hospital Juárez de México, <sup>3</sup>Unidad Universitaria de Secuenciación Masiva y Bioinformática, Instituto de Biotecnología, UNAM, Cuernavaca, Morelos, <sup>4</sup>Laboratorio de Diabetes, Facultad de Química, UNAM  
menjivar@unam.mx

*Palabras clave: Población Maya, secuenciación de exoma completo, variantes genéticas*

**Introducción.** Se ha sugerido que el componente genético Amerindio confiere gran susceptibilidad para desarrollar enfermedades como diabetes tipo 2 (DT2) en población mexicana [1]. A pesar de los esfuerzos con estrategias convencionales en la búsqueda del origen genético de la diabetes en México, son escasas las variantes genéticas asociadas a DT2 en población mexicana cuando se comparan con las descritas en población Europea debido a la subestructura genética poblacional en el país. En un trabajo reciente, realizado por nuestro grupo de trabajo, se describió la gran prevalencia de DT2 en la Península de Yucatán después de visitar más de 25 comunidades rurales (25%) [2]. La población Maya es uno de los grupos indígenas con la más alta proporción de componente Amerindio en México. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo es identificar variantes genéticas asociadas a DT2 en familias de origen Maya por medio de secuenciación de exoma completo.

**Material y métodos.** El estudio se llevó a cabo en dos etapas, en la primera etapa se reclutaron familias indígenas Maya con presencia de tres generaciones, y con al menos un integrante diagnosticado con DT2 en cada generación y en una sola línea parental. En la segunda etapa, se reclutaron individuos Mayas con diagnóstico previo de DT2 (casos) y sin DT2 (controles). Se tomaron muestras de sangre total en ayuno de 12 horas para determinaciones bioquímicas y extracción de DNA. Se realizó un análisis de ancestría para determinar componente Amerindio. Para la secuenciación de exoma, se prepararon las bibliotecas exónicas y se llevó a cabo la secuenciación en un equipo HiSeq2000 (Illumina). Las lecturas fueron alineadas y se hizo el llamado de variantes con SAMtools. Se realizó un análisis de intersección para identificar las variantes genéticas compartidas por los diabéticos en las familias de origen Maya (Bedtools). Las variantes dañinas o deletéreas se eligieron con dos programas de predicción del cambio en la proteína (Polyphen y SIFT). Finalmente con las variantes potenciales se llevó a cabo un estudio de asociación en casos y controles, utilizando regresión logística con el programa SPSS v21.

**Resultados.** En la primera etapa se reclutaron dos familias y cuatro tríos y se llevó a cabo la secuenciación de exoma de 24 individuos. Todos los individuos presentaron un 98% de componente Amerindio. El análisis de intersección arrojó 20 variantes no sinónimas compartidas entre los pacientes diabéticos, de las cuales se eligieron 4 las variantes: rs1799999 en PPP1R3A, rs9624 en TPPP2, rs3732083 en GPR1 y rs1801702 en APOB. Se realizó la regresión logística con las 4 variantes, en 216 casos y 216 controles, pareados por edad y género, utilizando como covariable el IMC (Tabla 1).

**Tabla 1.** Análisis de asociación en casos y controles de las variantes identificadas por secuenciación de exoma en familias de origen Maya

SNP/gen	Cromosoma	Alelo	Cuenta alélica			P	OR IC95%
			Controles	Casos			
rs1801702 APOB	2	C G	284 (65.7) 148 (34.2)	278 (65.3) 148 (34.7)	0.751	0.940 (0.642 – 1.378)	
rs9624 TPPP2	14	G T	291 (66.7) 145 (33.3)	291 (66.7) 145 (33.3)	0.848	1.038 (0.712-1.512)	
rs3732083 GPR1	2	C T	248 (56.9) 188 (43.1)	249 (57.1) 187 (40.1)	0.774	0.924 (0.538 – 1.587)	
rs1799999 PPP1R3A	7	A C	178 (41.2) 254 (58.8)	206 (47.2) 230 (52.8)	<b>0.040</b>	<b>1.610 (1.020 – 2.550)</b>	

Los valores de P y de OR fueron calculados por regresión logística utilizando un modelo dominante, ajustado por IMC, género y edad. Los alelos en negrita son los alelos de riesgo asociados a DT2.

**Conclusiones.** Por primera vez la variante rs1799999 en PPP1R3A es asociada con DT2 en población indígena Maya. Estos hallazgos revelan la existencia de variantes propias de susceptibilidad a DT2 en la población mexicana, su conocimiento permitirá diseñar nuevas directrices en el tratamiento de la población afectada.

**Agradecimientos.** Esta investigación fue apoyada por PAPIIT-DGAPA IN231511.

### Bibliografía

- Stoddard P HM, Vargas Bustamante A, Schillinger D. (2011) The influence of indigenous status and community indigenous composition on obesity and diabetes among Mexican adults. Soc Sci Med 73(11):1635-43.
- Lara-Riegos JC, Ortiz-Lopez MG, Pena-Espinoza BI, Montufar-Robles I, Pena-Rico MA et al. (2015) Diabetes susceptibility in Mayas: Evidence for the involvement of polymorphisms in HHEX, HNF4alpha, KCNJ11, PPARGgamma, CDKN2A/2B, SLC30A8, CDC123/CAMK1D, TCF7L2, ABCA1 and SLC16A11 genes. Gene 565(1):68-75.

## ASPECTOS ÉTICOS, LEGALES, SOCIALES Y ASESORAMIENTO GENÉTICO

Clave	Mampara	Trabajo
ELSA 1	43	PROGRAMA DE DIAGNÓSTICO PRESINTOMÁTICO EN ENFERMEDAD DE HUNTINGTON, A 22 AÑOS DE SU IMPLEMENTACIÓN. <b>Adriana Ochoa Morales</b> , Leticia Martínez Ruano, Mireya Chávez Oliveros, Yaneth Rodríguez Agudelo, Ana Luisa Sosa Ortiz, Catherine Boll, Astrid Rasmussen, David José Dávila Ortiz de Montellano, Alejandra Camacho Molina. <b>Departamento de Genética, INNNMVS.</b> Departamento de Neuropsicología, INNNMVS. Laboratorio de Demencia, INNNMVS. Laboratorio de Investigación Clínica, INNNMVS. Clínica de Inmunología y Artritis, Fundación de Investigación Médica de Oklahoma
ELSA 2	44	OBESIDAD MATERNA COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CONEXIÓN ANÓMALA TOTAL DE VENAS PULMONARES EN SU DESCENDENCIA. <b>Maryangel Perea-Cabrera</b> , Evelyn G Alvarado-Terrones, Miguel Klünder-Klünder, Begoña Segura-Stanford, Julio R Erdmenger-Orellana, Arturo Lopez-Yañez Blanco, Elizabeth Hernández-Carbajal, Javier T Granados Riverón, Leonardo J Mejía-Marín, Norma A Balderrabano-Saucedo, Alejandra Contreras-Ramos, Guadalupe Díaz-Rosas, Rocío Sánchez-Urbina. Laboratorio de Investigación en Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental, <b>Hospital Infantil de México Federico Gómez.</b> Departamento de Cardiología, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Departamento de Investigación en Salud Comunitaria, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética y Bioinformática, Hospital Infantil de México Federico Gómez. Laboratorio de Investigación en Cardiopatías Congénitas, Hospital Infantil de México Federico Gómez

## PROGRAMA DE DIAGNÓSTICO PRESINTOMÁTICO EN ENFERMEDAD DE HUNTINGTON, A 22 AÑOS DE SU IMPLEMENTACIÓN

Adriana Ochoa Morales<sup>1</sup>, Leticia Martínez Ruano<sup>1</sup>, Mireya Chávez Oliveros<sup>2</sup>, Yaneth Rodríguez Agudelo<sup>2</sup>, Ana Luisa Sosa Ortiz<sup>3</sup>, Catherine Boll<sup>4</sup>, Astrid Rasmussen<sup>5</sup>, Dr. David José Dávila Ortiz de Montellano<sup>1</sup>, Alejandra Camacho Molina<sup>1</sup>

1. Departamento de Genética, INNNMVS 2. Departamento de Neuropsicología, INNNMVS 3. Laboratorio de Demencia, INNNMVS 4. Laboratorio de Investigación Clínica, INNNMVS 5. Clínica de Inmunología y Artritis, Fundación de Investigación Médica de Oklahoma

[ochoa2205@yahoo.com.mx](mailto:ochoa2205@yahoo.com.mx)

Palabras clave: Diagnóstico predictivo, enfermedad de Huntington

**Introducción:** La enfermedad de Huntington (EH) es un padecimiento neurodegenerativo de inicio tardío, caracterizado por movimientos involuntarios, alteraciones de conducta y demencia. En 1983 se localizó el gen en el brazo corto del cromosoma 4 y en 1993 se clonó el gen en la región 16.3. Una vez que se logró realizar el estudio molecular de la enfermedad se inició el programa de diagnóstico presintomático. Dicho Programa se implementó, siguiendo los lineamientos internacionales, en el Instituto Nacional de Neurología (INNN) en 1995. En él participa un equipo interdisciplinario (genética, psiquiatría, neurología, neuropsicología y trabajo social).

Desde entonces al brindar el asesoramiento genético se informa a los sujetos en riesgo de la posibilidad de participar en el Programa. El proceso está abierto tres veces al año.

**Objetivo:** Describir las características sociodemográficas, las razones por las que participan y los resultados moleculares de los sujetos en riesgo que solicitan DP.

**Material y Métodos:** Hasta el momento han ingresado al programa 163 sujetos pertenecientes a 89 familias, 101 mujeres y 62 hombres. La base de datos del programa de DP (1995-2017) se analizó mediante estadística descriptiva.

**Resultados:** En relación a la mutación, el 61% de los sujetos tuvieron un resultado negativo; el 38% de los que resultaron positivos (23) ya presentaban síntomas de la enfermedad. Con respecto al número de repetidos obtenidos, la media del alelo normal fue de 19 repetidos y la del alelo mutado fue de 44, el 61% fue por herencia materna. Los datos sociodemográficos muestran un promedio de edad de 35 años (R 18-66) y una escolaridad media de 14 años, (R 5-20) cabe destacar que más del 50% tenía estudios superiores. Con respecto a la situación familiar, el 53% se encontraba soltero; el 47% ya tenía descendencia al momento de solicitar el estudio (R 1-5 hijos) y 6 sujetos con resultado positivo tuvieron descendencia después de recibir su resultado. Las principales razones por las que las personas participan en el DP son: 1) dar certeza a los hijos sobre si están o no en riesgo (70%), 2) poder recibir tratamiento médico a

tiempo (58%), 3) dejar de sentir incertidumbre (52%) y 4) decidir tener descendencia (52%).

**Discusión y Conclusiones:** A pesar de que el programa de diagnóstico presintomático para la enfermedad de Huntington ya tiene más de dos décadas en funcionamiento, hay un número mínimo de personas interesadas en solicitarlo. Actualmente se tienen registradas 689 familias, con una descendencia aproximada de 6000 individuos, lo que significa que en México el 3% de los sujetos en riesgo solicita DP, a diferencia de reportes europeos en donde al 20% de la población en riesgo se le realiza. En el programa hay una relación 2:1 entre mujeres-hombres que han participado, similar a lo reportado en la literatura.

A pesar de que una de las principales razones para solicitar DP es planear la descendencia, 6 personas con resultado positivo se embarazaron, todos los embarazos llegaron a término, en las sesiones de seguimiento todos los sujetos manifestaron sentimientos de culpa. A todas las personas con resultado positivo que ya presentaban síntomas se les propuso apertura de expediente en el INNN.

HACEMOS UN RECONOCIMIENTO ESPECIAL Y NUESTRO AGRADECIMIENTO A LA **DRA. ELISA ALONSO VILATELA** QUIEN FUE PIONERA Y FUNDADORA DEL PROGRAMA DE DIAGNÓSTICO PRESINTOMÁTICO EN MÉXICO.

### BIBLIOGRAFÍA

Alonso ME, Ochoa A, Sosa AL, Rodríguez R, Chávez M, et al. Presymptomatic Diagnosis in Huntington's Disease: The Mexican Experience. *Genet Test & Mol Biomarkers*. 2009;13:717-720  
 Bouchéhoul H, Clément SF, Vauthier D, Cazeneuve C, Noel S, et al. Prenatal testing in Huntington disease: after the test, choices recommence. *Eur J Hum Genet*. 2016;24:1535-1540  
 Baig SS, Strong M, Rosser E, Taverner NV, Glew R, et al. 22 years of predictive testing for Huntington's disease: the experience of the UK Huntington's Prediction Consortium. *Eur J Hum Genet*. 2016;24:1396-402

## OBESIDAD MATERNA COMO FACTOR DE RIESGO PARA EL DESARROLLO DE CONEXIÓN ANÓMALA TOTAL DE VENAS PULMONARES EN SU DESCENDENCIA

Maryangel Perea-Cabrera <sup>a</sup>, Evelyn G Alvarado-Terrones <sup>a</sup>, Miguel Klünder-Klünder <sup>c</sup>, Begoña Segura-Stanford <sup>b</sup>, Julio R Erdmenger-Orellana <sup>b</sup>, Arturo Lopez-Yañez Blanco <sup>a</sup>, Elizabeth Hernández-Carbajal <sup>d</sup>, Javier T Granados Riverón <sup>d</sup>, Leonardo J Mejía-Marín <sup>a</sup>, Norma A Balderrabano-Saucedo <sup>e</sup>, Alejandra Contreras-Ramos <sup>a</sup>, Guadalupe Díaz-Rosas <sup>a</sup>, Rocío Sánchez-Urbina <sup>a</sup>.

a. Laboratorio de Investigación en Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental, Hospital Infantil de México Federico Gómez. b. Departamento de Cardiología, Hospital Infantil de México Federico Gómez. c. Departamento de Investigación en Salud Comunitaria, Hospital Infantil de México Federico Gómez. d. Laboratorio de Investigación en Genómica, Genética y Bioinformática, Hospital Infantil de México Federico Gómez. e. Laboratorio de Investigación en Cardiopatías Congénitas, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

[maryanmed@hotmail.com](mailto:maryanmed@hotmail.com), [rs\\_urbina@yahoo.com.mx](mailto:rs_urbina@yahoo.com.mx)

*Palabras clave: Obesidad Materna, Conexión Anómala Total De Venas Pulmonares, Cardiopatía Congénita.*

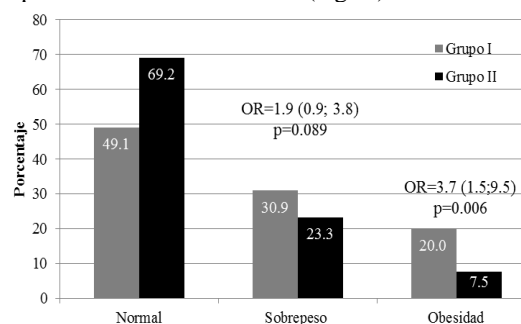
**Introducción.** La conexión anómala total de venas pulmonares (CATVP) es la alteración estructural donde las venas pulmonares no tienen una conexión con el atrio izquierdo y se conectan directamente a los sistemas de venas o drenan en el atrio derecho. La prevalencia internacional es de entre 1.5% al 3.6% (1) la mayoría de los casos son de presentación aislada (68%) (2). En México es una de las cardiopatías congénitas (CC) complejas más frecuente con una incidencia de 7.9 veces más en población hispana que en población anglosajona (3). La etiología y factores de riesgo materno asociados a su desarrollo, aún no se conocen con certeza (4), sin embargo, la mayoría de los casos se presentan de forma esporádica y sin asociación a una causa en particular, por lo que nuestro objetivo fue determinar si la presencia de obesidad materna pregestacional puede estar asociada al desarrollo de la CATVP en su progenie modificando así el asesoramiento genético.

**Material.** Se conformaron dos grupos de estudio. En el grupo I, incluimos a 55 binomios madre-hijo con diagnóstico de CATVP por ecocardiografía y evaluación clínica para determinar la presentación aislada no asociada a otra malformación extra cardíaca de la CC. En el grupo II Se incluyeron 152 binomios madre-hijo sanos, con embarazo de término (37-40 SDG), sin antecedentes de adicciones, preclamsia, diabetes mellitus tipo 1, 2 o gestacional.

**Métodos.** Se realizó historia clínica completa y genealogía a ambos grupos (I y II) y se registraron los datos perinatales. La comparación entre los grupos se realizó mediante la prueba *t* de Student para variables continuas y prueba  $\chi^2$  para variables categóricas. La prevalencia de sobrepeso y obesidad se calculó en cada uno de los grupos. Para evaluar la magnitud de la asociación entre la obesidad y el desarrollo de CATVP se calcularon Odds ratios (OR) mediante regresión logística multivariada ajustada por edad materna, antecedentes heredofamiliares, número de embarazos y sexo de los pacientes. El análisis estadístico se realizó utilizando STATA / SE 8.0.

**Resultados.** Se observó en los pacientes del grupo I una mayor prevalencia del sexo masculino, un mayor número de semanas de gestación y un peso menor al nacimiento ( $p > 0.05$ ), las madres del grupo I tienen un número más elevado de embarazos antes de la gestación del caso índice ( $p = < 0.05$ ), así como una tendencia de las mujeres del grupo a tener una edad mayor al embarazo ( $p = 0.09$ ). El Índice de Masa Corporal (IMC) antes del embarazo fue mayor, comparado con el grupo II ( $p < 0.05$ ).

Las mujeres con obesidad antes del embarazo presentan mayor probabilidad de tener un hijo con CATVP comparado con las mujeres que tuvieron un hijo sano (Fig. 1), ajustado por la edad de las mujeres al embarazo, el número de gestaciones y el sexo de los pacientes OR= 3.7 IC95% (Fig. 1) .



**Fig 1. Riesgo para las madres de pacientes con CATVP de acuerdo al índice de masa corporal pregestacional.**

**Conclusiones:** La presente evidencia, propone a la obesidad materna antes del embarazo como un factor de riesgo en población mexicana para el desarrollo de CATVP en su descendencia.

### Bibliografía:

- Stein P. 2007, AORN J; 85(3):509-20; quiz 21-4.
- Raisher BD, Downton SB, Grant JW.1991. Am J Med Genet.; 40(1):105-6.
- Evans WN, Acherman RJ, Ciccolo ML, et al. 2015, Congenit Heart Dis; 10(2):137-41.
- Bleyl SB, Botto LD, Carey JC, et al. 2006, Am J Med Genet A; 140(21):2368-73.

### ENFERMEDADES METABÓLICAS

Clave	Mampara	Trabajo
EM 3	45	PERFIL PROTEÓMICO COMO HERRAMIENTA EN LA BÚSQUEDA DE MARCADORES MOLECULARES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES TIROIDEAS. <b>Ramírez Valles Eda Guadalupe</b> , Chacón Favela Rogelio Harón, Barraza Salas Marcelo, Urtiz Estrada Norma. <b>Universidad Juárez del Estado de Durango, Facultad de Ciencias Químicas</b>
EM 4	46	HOMOCISTINURIA CLÁSICA. EXPERIENCIA EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO. <b>Vianney Cortés-González</b> , Cristina Villanueva-Mendoza. <b>Asociación para Evitar la Ceguera en México, Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”</b>
EM 5	47	EL POLIMORFISMO RS822396 DEL GEN <i>ADIPOQ</i> COMO FACTOR DE RIESGO PARA SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN MEXICANA: RESULTADOS PRELIMINARES. <b>Rubio-Chávez Lidia A</b> , Rubio-Chávez Keren-Hapuc L, Rosales-Gómez Roberto C, Ramos-Núñez Julia L, Garcia-Cobian Teresa A, Sánchez-Corona José, Gutiérrez-Rubio Susan A. Laboratorio del Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica, Departamento de Fisiología, <b>Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara</b>
EM 6	48	ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO: EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL SERVICIO DE GENÉTICA DEL HOSPITAL GENERAL, CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”. <b>Eugenia Dolores Ruiz Cruz</b> , Coral Leyva Hernández, Laura Santana Díaz, Félix Julián Campos García, Edgar Fabricio Ricárdez Marcial, Miguel Arturo Márquez Gutiérrez. <b>Departamento de genética, UMAE, Hospital General, CMN la Raza, IMSS, UMAE Mérida Yucatán, IMSS.</b>
EM 7	49	ANÁLISIS CLÍNICO, BIOQUÍMICO Y MOLECULAR DE GALACTOSEMIA: LA IMPORTANCIA DEL TAMIZ NEONATAL. <b>Iris Gisell Tirado Torres</b> , Shadai Chávez Lopez, G. Arely López Uriarte, Alejandra Sánchez Peña, María del Rosario Torres Sepúlveda, Edgar R. De la Rosa Marban, José Lugo Trampe, Laura E. Martínez de Villarreal. Departamento de Genética, <b>Hospital Universitario, UANL</b> , Laboratorio de Bioquímica, HU, UANL, Laboratorio de Biología Molecular, HU, UANL
EM 8	50	ESTATUS EPILEPTICO COMO MANIFESTACION DE ACIDEMIA METILMALONICA POR DEFECTO DE COBALAMINA C DE PRESENTACIÓN TARDÍA, REPORTE DE CASO Y REVISION DE LA LITERATURA. <b>Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez</b> , David José Dávila Ortiz de Montellano, Iris Enriqueta Martínez Juárez, Laura Hernández Vanegas, Gabriela Arango Salazar, Marcela Vela Amieva, Leticia Belmont Martínez, Sara Guillén López, Ixiu del Carmen Cabrales Guerra, Alejandra Camacho Molina. Servicios de: Neurogenética, Clínica de Epilepsia del <b>Instituto Nacional de Neurología “Manuel Velasco Suárez”</b> , Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría.



## PERFIL PROTEÓMICO COMO HERRAMIENTA EN LA BÚSQUEDA DE MARCADORES MOLECULARES PARA EL DIAGNÓSTICO DE LAS ENFERMEDADES TIROIDEAS

Ramírez Valles Eda Guadalupe, Chacón Favela Rogelio Harón, Barraza Salas Marcelo, Urtiz Estrada Norma

Universidad Juárez del Estado de Durango, Facultad de Ciencias Químicas  
[edagramirez@yahoo.com](mailto:edagramirez@yahoo.com)

*Palabras clave: Cancer, tiroides, biomarcador*

**Introducción.** El sistema endócrino se asegura de una correcta comunicación entre varios órganos del cuerpo para mantener constante la homeostasis. El sistema endócrino es un complejo sistema de glándulas que producen y secretan hormonas directamente a la circulación sanguínea y estas tienen larga vida. Casi todos los órganos y células del cuerpo son afectados por el sistema endócrino, este sistema controla el metabolismo y los niveles de energía, balance de electrolitos, el crecimiento, el desarrollo y la reproducción (Rachdaoui N, Sarkar DK., 2013). Una disfunción en el sistema endocrino trae como consecuencia el desarrollo de anomalías tiroideas e incluso el desarrollo de cáncer tiroideo y actualmente no existe una prueba diagnóstica temprana para detectar estos padecimientos, en base a esto el objetivo del presente trabajo es obtener el perfil proteómico de las principales enfermedades que afectan a la glándula tiroidea y con base en él encontrar un posible biomarcador que ayude a un diagnóstico más certero, así como un mejor seguimiento para los pacientes que cursan estas afecciones

**Material.** El equipo utilizado para este trabajo fue, PROTEAN IEF Cell Bio-Rad; Fotodocumentador Bio-Rad ChemiDoc XRS. Los reactivos utilizados fueron, Kit Bio-Rad para eliminación de albúmina e inmunoglobulinas Aurum Serum Protein Mini Kit control: 310014566, número de catálogo: 732-6701; Kit Bio-Rad para eliminación de contaminantes iónicos y detergentes ReadyPrep 2-D Cleanup kit control: BK112207, número de catálogo: 163-2130; Tiras para separación de proteínas por isoelectroenfoque Bio-Rad ReadyStrip IPG Strip de rango de pH lineal de 3-10 control: 400096713, número de catálogo: 163-2000; marcador de peso molecular Precision Plus Protein Dual Color Standards marca Bio-Rad control: 350002800, número de catálogo: 161-0374; wicks para electrodos para el sistema PROTEAN IEF Bio-Rad lote:

BR44769, número de catálogo 165-4071; Software PDQuest BioRad.

**Métodos.** La electroforesis en segunda dimensión involucró dos etapas: primero, la reducción y segundo, la alquilación de los grupos sulfhidrilos; una vez que las proteínas fueron equilibradas se separaron con base en su peso molecular en geles de poliacrilamida al 10%, la corrida de la electroforesis se realizó primeramente a 90V por un periodo de 15 minutos, después se pausó el programa para aumentar el voltaje a 120 V por un periodo aproximado de 60 minutos adicionales.

**Resultados.** Con base en los resultados obtenidos, se observa la expresión diferencial de 19 y 16 proteínas para los padecimientos de hipotiroidismo y cáncer de tiroides respectivamente (Fig.1), además, se presume la presencia de una proteína diferencial para los pacientes con hipotiroidismo, correspondiendo a un miembro de la familia de la glutatión s-transferasa.

**Conclusiones.** Podemos concluir que los posibles biomarcadores para el grupo de pacientes que cursan hipotiroidismo pudieran corresponder a: Glutatión S-Transferasa, Complemento C3-B, upa 8 y 9. Mientras que para el grupo de pacientes que presentan cáncer de tiroides pudiéramos asociar a las proteínas: Tripsina 1 alfa, Proteína 4 de unión a retinol, Transtiretina, Peroxiredoxina-5.

### **Bibliografía.**

1. Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3(3):249-259.
2. Cheng SY, Leonard JL, Davis PJ. Molecular Aspects of Thyroid Hormone Actions. *Endocr 2010 Rev.* 31: 139-170.
3. Farwell AP, Dubord-Tomasetti SA, Pietrzykowski AZ, Leonard JL. Dynamic nongenomic actions of thyroid hormone in the developing rat brain. *Endocrinology.* 2006; 147:2567-2574.
4. Faustino L, Pires R, Lima AC, Cordeiro A, Souza L y Ortega-Carvalho T. Liver glutathione S-transferase  $\alpha$  expression is decreased by 3,5,3-triiodothyronine in hypothyroid but not in euthyroid mice. *Exp Physiol.* 2011. 96(8): 790-800

## HOMOCISTINURIA CLÁSICA. EXPERIENCIA EN EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO

Vianney Cortés-González<sup>1</sup>, Cristina Villanueva-Mendoza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Asociación para Evitar la Ceguera en México, Hospital “Dr. Luis Sánchez Bulnes”  
vianney.cortes@hotmail.com

*Palabras clave: homocistinuria, metionina, subluxación de cristalino*

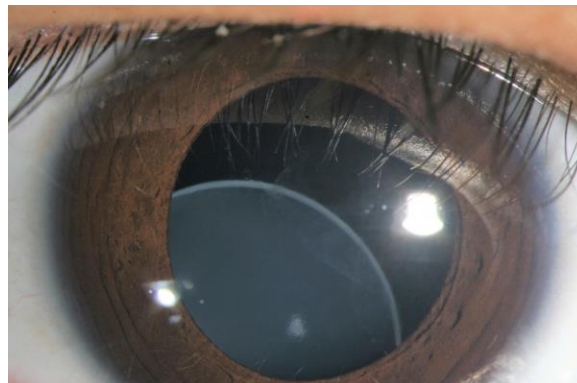
**Introducción:** La homocistinuria clásica (OMIM 236200) es un padecimiento raro con una incidencia que varía desde 1:1800 a 1: 900,000 recién nacidos<sup>1</sup>. Se debe a la deficiencia de cistationina beta sintasa (CBS), esta deficiencia impide la conversión de homocisteína a cistationina lo que conlleva a la elevación de homocisteína total en plasma (tHcy) con niveles bajos de cistina o cisteína total, elevación plasmática de metionina, disminución de cistationina y anomalía de la proporción de cistationina/metionina<sup>2</sup>. La presentación clínica es variable desde una enfermedad sistémica en la infancia hasta adultos asintomáticos; principalmente presentan subluxación de cristalino y miopía, discapacidad intelectual, hábito marfanoide, osteoporosis y eventos tromboembólicos<sup>1,2</sup>. El objetivo es describir las características clínicas y demostrar la variabilidad fenotípica de los pacientes con Homocistinuria Clásica de la Asociación para Evitar la Ceguera en México.

**Material.** Pacientes con diagnóstico de Homocistinuria Clásica.

**Métodos.** Se diseñó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. De acuerdo a la base de datos del Servicio de Genética se hizo el análisis descriptivo de todos los pacientes con diagnóstico de Homocistinuria Clásica que fueron atendidos durante el periodo de 2011 a 2017.

**Resultados.** Se analizaron un total de 8 pacientes, 2 de ellos eran hermanos. De acuerdo al sexo, 4 fueron femeninos y 3 masculinos; el rango de edad fue de 6 a 31 años con un promedio de 18.6 años; el 62% (5/8) presentó desarrollo psicomotor anormal, el 25% (2/8) con hábito marfanoide, el 87% (7/8) presentó subluxación de cristalino o antecedente de subluxación, el 62% (5/8) cursó con miopía alta, el 13% (1/8) tuvo antecedente de tromboembolia y el 37% (3/8) de los pacientes presentaron algún dato clínico asociado a alteraciones psiquiátricas. Los pacientes contaban con tamiz metabólico con cifras elevadas de metionina y el 87% con niveles de homocisteína total en plasma con un rango de 183  $\mu\text{mol/L}$  a 309  $\mu\text{mol/L}$  con un promedio de 241  $\mu\text{mol/L}$ . El 100% de los pacientes con prueba

terapéutica con piridoxina (Vitamina B6) se catalogaron como no respondedores.



*Figura 1. Foto de segmento anterior de ojo izquierdo: bajo dilatación farmacológica se observa la subluxación de cristalino inferonasal en un paciente con diagnóstico de Homocistinuria clásica.*

**Conclusiones.** La homocistinuria clásica es una enfermedad rara que siempre se debe de sospechar en pacientes con subluxación de cristalino inferior con o sin discapacidad intelectual y en aquellos que no cumplan con los criterios para Síndrome de Marfan. En los pacientes estudiados el diagnóstico inicialmente se sospechó por la posición de la subluxación del cristalino. La importancia de la confirmación diagnóstica radica en el tratamiento oportuno para la disminución de riesgos asociados a la enfermedad.

**Agradecimientos.** A la unidad de Errores Innatos del Metabolismo del Instituto Nacional de Pediatría y al Laboratorio Recordati por el apoyo para el diagnóstico bioquímico de los pacientes.

### **Bibliografía.**

- Morris A, Kožich V, Santra S, Andria G, Ben-Omran T. Guidelines for the diagnosis and management of cystathionine beta-synthase deficiency. 2017. *J Inherit Metab Dis* 40:49-74.
- Huemer M, Kožich V, Pinaldo P, Baumgartner M, Merinero B, et al. Newborn screening for homocystinurias and methylation disorders: systematic review and proposed guidelines. 2015. *J Inherit Metab Dis* 39:1007-1019.

## EL POLIMORFISMO RS822396 DEL GEN *ADIPOQ* COMO FACTOR DE RIESGO PARA SÍNDROME METABÓLICO EN POBLACIÓN MEXICANA: RESULTADOS PRELIMINARES.

Rubio-Chávez Lidia A, Rubio-Chávez Keren-Hapuc L, Rosales-Gómez Roberto C, Ramos-Núñez Julia L, García-Cobian Teresa A, Sánchez-Corona José, Gutiérrez-Rubio Susan A. Laboratorio del Instituto de Terapéutica Experimental y Clínica, Departamento de Fisiología, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Contacto: [susan.gutierrez@academicos.udg.mx](mailto:susan.gutierrez@academicos.udg.mx).

*Palabras clave: ADIPOQ, Síndrome metabólico, rs822396*

**Introducción:** El gen *ADIPOQ* codifica para la adiponectina, la cual participa en procesos metabólicos (oxidación de ácidos grasos, homeostasis en la glucosa, sensibilidad a la insulina) e inmunológicos como (antiinflamatorios por inhibición transcripcional de NF-κB). El polimorfismo rs822396 (-3971 A/G) ha sido asociado previamente ha sido asociado a los componentes del síndrome metabólico (SM) en poblaciones caucásicas y asiáticas. Nuestro objetivo es evaluar la asociación el polimorfismo rs822396 con el desarrollo de síndrome metabólico en población Mexicana.

**Material:** Se han captado un total de 200 personas con sus datos bioquímicos, antropométricos y clínicos. De éstas 79 fueron pacientes con SM de acuerdo con los criterios de Panel de Tratamiento del Colesterol en Adultos III (ATPIII).

**Método:** Se obtuvo sangre completa de los participantes de la cual se aisló el ADN. La detección del polimorfismo se realizó por PCR-RFLP con enzima MseI que detecta el alelo A. Se realizó electroforesis en poliacrilamida al 8% (20:1) teñida con nitrato de plata.

**Resultados:** El 77% de los participantes fueron mujeres y 23 hombres; 39% de la población mexicana captada tiene SM, 41% tiene alguna alteración metabólica y solo 2 de cada 10 personas de nuestra población es considerada “sana” (cuadro 1).

Cuadro 1. *Datos generales del Universo de Estudio*

	Casos n (%)	Controles n (%)	Población general n (%)
Total	79	39	82
Femenino	53 (67)	32 (82)	69 (84)
Masculino	26 (33)	7 (18)	13 (16)

Las medias y medianas de las edades de los grupos son: grupo caso su media es de 54.14 y mediana 54 años, grupo PG media 45 y mediana de 47 años y grupo control media de 32.02 y mediana de 31. Lo que nos confirma que al avanzar la edad crece el riesgo de tener SM.

En el cuadro 2 se muestra el análisis de asociación del polimorfismo en los grupos de casos y controles.

Cuadro 2. *Análisis de asociación del polimorfismo rs822396 en los grupos de estudio*

SNP rs822396	Casos	Control	$\chi^2$ (p)	OR (CI 95%)
AA	51	28		1
AG	25	10	0.52 (0.47)	1.373 (0.57-3.26)
GG	3	1	0.18 (0.66)	1.64 (0.16-16.58)
GG+GA	28	11	0.62 (0.43)	1.39 (0.60-3.22)
A	127	66		1
G	31	12	0.63 (0.42)	1.34 (0.64-2.78)
EHW	1.00	1.00		

**Conclusiones:** no se encontró ni asociación hasta el momento del polimorfismo rs822396 con el SM. Es necesario aumentar el tamaño de la muestra y analizar la asociación con los componentes del SM.

**Agradecimientos:** se agradece a la Universidad de Guadalajara por el financiamiento y préstamo de instalaciones y equipo.

### Referencias:

- Choo, J.; Yoon, S.-J.; Ryu, H.; Park, M.-S.; Lee, H.S.; Park, Y.M.; Lim, D.-S. The Seoul Metropolitan Lifestyle Intervention Program and Metabolic Syndrome Risk: A Retrospective Database Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016, 13, 667
- Ghoshal K, Bhattacharya M. Adiponectin: Probe of the molecular paradigm associating diabetes and obesity. *World J Diabetes* 2015; 6(1): 151-166.
- Ramya K., Ayyappa K.A., Ghosh S., Mohan V., Radha V. Genetic association of *ADIPOQ* gene variants with type 2 diabetes, obesity and serum adiponectin levels in south Indian population. *Gene*. 2013;532:253–262. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.012.
- Xu A, Vanhoutte PM. Adiponectin and adipocyte fatty acid binding protein in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012;302:H1231-H1240.

## ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO: EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL SERVICIO DE GENÉTICA DEL HOSPITAL GENERAL, CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”.

Eugenia Dolores Ruiz Cruz <sup>1</sup>, Coral Leyva Hernández<sup>1</sup>, Laura Santana Díaz<sup>1</sup>, Félix Julián Campos García<sup>2</sup>, Edgar Fabricio Ricárdez Marcial<sup>1</sup>, Miguel Arturo Márquez Gutiérrez<sup>1</sup>.

1. Departamento de genética, UMAE, Hospital General, CMN la Raza, IMSS, 2. UMAE Mérida Yucatán, IMSS.

Correo: draeugenia.ruiz@gmail.com

*Palabras claves: Error innato del metabolismo, Tamiz metabólico.*

**Introducción:** Los Errores Innatos del Metabolismo (EIM) constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades ocasionadas por alteraciones bioquímicas en la estructura, función o cantidad de una proteína dando como resultado una alteración en la fisiología celular. Individualmente los EIM son raros pero colectivamente constituyen un amplio grupo de enfermedades. Los EIM representan una importante causa de discapacidad en el mundo, forman parte de las enfermedades raras de difícil diagnóstico y se considera que un alto porcentaje no se identifican por los métodos convencionales. Son un problema de salud pública, con alto impacto social y económico, debido a que se trata de padecimientos crónicos que implican altos gastos en las instituciones de salud.

La Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional “La Raza”, es un centro de tercer nivel y por lo tanto referencia de los casos con probables Errores Innatos del Metabolismo. Anualmente, éstos representan una de las 10 primeras causas de consulta en el servicio de Genética Médica. El Objetivo de este trabajo es informar la experiencia de 10 años con los errores innatos del metabolismo en el Hospital General, CMN la Raza.

**Material.** Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, en el que se incluyeron a todos los pacientes que acudieron al servicio de genética médica, del la UMAE, Hospital General Gaudencio González Garza, CMN la Raza, de enero del 2007 a diciembre del 2016, con sospecha clínica de error innato del metabolismo, excluyendo hipotiroidismo congénito, hiperplasia suprarrenal congénita e hipercolesterolemia familiar. Se revisaron expedientes para documentar el tipo de EIM, las manifestaciones clínicas y bioquímicas que apoyaran el diagnóstico de cada paciente. La información obtenida se capturó y procesó en programa excel, se realizó el análisis de datos utilizando estadística descriptiva.

**Resultados.** El servicio de genética proporciona un promedio de 400 consultas mensuales incluyendo interconsultas, consultas subsecuentes y primera vez. 1 de cada 15 solicitudes fueron por sospecha de este

grupo de entidades, sólo en 2 de cada 1,000 se confirmó el diagnóstico, se identificaron 12 grupos de EIM, entre ellos los más frecuentes fueron las enfermedades por depósito lisosomal (36%), seguidas por las aminoacidopatías y acidemias orgánicas. La edad de diagnóstico fue muy variable, pero aproximadamente el 66% de los casos fueron niños menores de 6 años, la mortalidad también fue mayor en este grupo de edad.

**Conclusiones.** La frecuencia de EIM es equiparable a otras instituciones de salud en el país, el diagnóstico más frecuente fueron las enfermedades lisosomales, probablemente por ser centro de referencia nacional en el IMSS, en los pacientes pediátricos el diagnóstico de aminoacidopatías y acidemias orgánicas en la mayoría fue realizado tardíamente, esto puede evidenciar la necesidad de incorporar en la institución el tamiz metabólico neonatal ampliado. Comparando nuestra frecuencia anual con los reportes de otras instituciones nacionales como; el Instituto Nacional de Pediatría, Universidad Autónoma de Nuevo León y el Hospital del niño Poblano, encontramos que en los resultados crudos no hay diferencia, pero hay que tomar en cuenta que existe un sesgo de selección ya que nosotros excluimos fibrosis quística, hiperplasia suprarrenal congénita, hipotiroidismo congénito e hipercolesterolemia familiar, que al ser entidades muy frecuentes pueden modificar la cifra total de casos por año.

### **Bibliografía.**

1. Pampols T. Chapter 23. Inherited Metabolic Rare Disease. Rare Diseases Epidemiology, Advances in Experimental Medicine and Biology. 1aed. Barcelona: Springer. 2010. p397-431.
2. Velazquez A, Vela-Amieva M, Ciceron-Arellano I, Ibarra González I, Pérez-Adrada ME, et al. Diagnosis of Inborn Errors of metabolism. Arch Medic Research 2000; 31:145-150
3. Torres-Sepúlveda MR, Martínez-de Villarreal LE, Esmer Carmen, González-Alanís R, Ruiz-Herrera C, Sánchez-Peña A. et al. Tamiz metabólico neonatal por espectrometría de masas en tándem: dos años de experiencia en Nuevo León, México. Salud pública Méx 2008;50:200-206

## ANÁLISIS CLÍNICO, BIOQUÍMICO Y MOLECULAR DE GALACTOSEMIA: LA IMPORTANCIA DEL TAMIZ NEONATAL

Iris Gisell Tirado Torres<sup>1</sup>, Shadai Chávez Lopez<sup>1</sup>, G. Arelló López Uriarte<sup>1</sup>, Alejandra Sánchez Peña<sup>1</sup>, María del Rosario Torres Sepúlveda<sup>2</sup>, Edgar R. De la Rosa Marban<sup>3</sup>, José Lugo Trampe<sup>3</sup>, Laura E. Martínez de Villarreal<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Departamento de Genética, Hospital Universitario, UANL, <sup>2</sup>Laboratorio de Bioquímica, HU, UANL, <sup>3</sup>Laboratorio de Biología Molecular, HU, UANL. [dra.irisgiselltt@gmail.com](mailto:dra.irisgiselltt@gmail.com)

*Palabras clave:* galactosemia, tamiz metabólico neonatal, EIM

**Introducción.** La galactosemia es un error innato del metabolismo de la galactosa<sup>1</sup>, causado por variantes patogénicas en homocigosis de *GALT* (9p13.3), *GALK1* (17q25.1) o *GALE* (1p36.11) que presenta un patrón de herencia autosómico recesivo. La incidencia en EUA es de 1:48,000<sup>2</sup> para la forma clásica y en Nuevo León es de 1:42,264 RNV. Se presentan 6 casos detectados mediante tamiz neonatal, 3 casos detectados al nacimiento y 3 con sintomatología referidos para su estudio.

**Material.** 1.-Toma de la muestra (Papel Filtro Whatman 903<sup>TM</sup>, Lanceta BD Microtainer®). 2.-Determinación de Galactosa total (Kit Galactosa total y Fluorómetro Victor 2D Perkin Elmer®) 3.-Prueba de Beutler (Filtro de membrana S&S #1 impregnado con sulfato de amonio, cámara de luz UV) 4.-Secuenciación Sanger (ABI PRISM® 310 Genetic Analyzer - Applied Biosystems)

**Métodos.** Como parte del programa de tamiz metabólico ampliado del estado de Nuevo León, se eligieron aquellos con galactosa total >10mg/dL en una primera muestra, para realizar una prueba de actividad enzimática de *GALT* (Beutler) y posteriormente el análisis molecular para *GALT*, *GALE* y *GALK* por secuenciación Sanger. Finalmente se hizo una evaluación clínica completa, se brindó asesoramiento genético y tratamiento dietético.

**Discusión y conclusiones:** La galactosemia presenta heterogeneidad de locus, se reporta que la mayoría de los casos son causados por variantes en *GALT*<sup>4</sup>, sin embargo, en esta muestra se encontró con mayor frecuencia variantes en *GALK1*, una de ellas es una variante patogénica inédita. El cuadro clínico agudo de galactosemia produce disfunción hepática, cerebral y renal, que sin restricción dietética puede tener consecuencias fatales en los afectados. La detección de galactosemia en 2 de los casos presentados fue tardía, el P1 presentaba falla hepática mientras que el P5 tiene un trastorno del aprendizaje que inició su estudio a partir del diagnóstico en un hermano asintomático detectado por tamiz, estos dos casos describen tanto la forma aguda de la enfermedad como las complicaciones crónicas. Por lo anterior, resaltamos la importancia de establecer un programa de tamiz neonatal, para disminuir la mortalidad y el riesgo de complicaciones secundarias a galactosemia en individuos afectados.

**Agradecimientos.** A los servicios de Salud del Estado de Nuevo León.

### Bibliografía.

1. Elsas LJ 2nd, Lai K. 1998. Genet Med. 1(1):40-8.
2. NNBS and Genetics Resource Center. National newborn screening status report.2014.
3. Hatam N, et al. 2017. IranJPublicHealth. 46(1):112-9
4. Timson DJ. 2016. Gene.589(2):133

### Resultados.

	P1	P2	P3	P4	P5	P6
<b>Género</b>	M	M	M	M	M	F
<b>Edad al Diagnóstico</b>	1 mes	RN	RN	RN	7 años	RN
<b>AHF</b>	Endogamia				Hermano afectado	
<b>Clínica al diagnóstico</b>	Ictericia, sepsis, Insuf. hepática	Ninguna	Ictericia, hipoactividad	Ninguna	Trastorno de aprendizaje	Ninguna
<b>Galactosa total (normal &lt;10mg/dL)</b>	98.8	22	15.6	23.7	14.4	28.5
<b>Beutler (actividad GALT)</b>	Sin actividad	Normal	Disminución	Normal	Normal	Ligeramente disminuida
<b>Análisis molecular</b>	<i>GALT</i> : homocigoto p.Gln207Tre	<i>GALK1</i> : Gly373Ala/ c.1118delC	<i>GALK1</i> : SNP rs35008831	<i>GALK1</i> : homocigoto p.Gli386Arg	<i>GALK1</i> : homocigoto p.Gli386Arg	<i>GALK1</i> p.Asp385Asn/p.Gly373Ala fs*
<b>Comorbilidad</b>	Hipotiroidismo congénito, catarata bilateral					



## ESTATUS EPILEPTICO COMO MANIFESTACION DE ACIDEMIA METILMALONICA POR DEFECTO DE COBALAMINA C DE PRESENTACIÓN TARDÍA, REPORTE DE CASO Y REVISION DE LA LITERATURA.

Francisco Gabino Zúñiga Rodríguez<sup>1</sup>, David José Dávila Ortiz de Montellano<sup>1</sup>, Iris Enriqueta Martínez Juárez<sup>2</sup>, Laura Hernández Vanegas<sup>2</sup>, Gabriela Arango Salazar<sup>2</sup>, Marcela Vela Amieva<sup>3</sup>, Leticia Belmont Martínez<sup>3</sup>, Sara Guillén López<sup>3</sup>, Ixiu del Carmen Cabrales Guerra<sup>1</sup>, Alejandra Camacho Molina<sup>1</sup>.

Servicios de: Neurogenética<sup>1</sup>, Clínica de Epilepsia<sup>2</sup> del Instituto Nacional de Neurología “Manuel Velasco Suárez”, Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz del Instituto Nacional de Pediatría<sup>3</sup>.

[tanner\\_66@hotmail.com](mailto:tanner_66@hotmail.com)

*palabras clave: estatus epiléptico, acidemia metilmalónica, cobalamina.*

**Introducción:** La academia metilmalónica (AMM) es un error congénito del metabolismo del propionato, autosómico recesivo, causado por el déficit de la enzima Metil-malonil-CoA mutasa. El defecto de Cobalamina C esta causado por mutaciones en el gen *MMACHC* con locus 1p34.1, la metilcobalamina y la adenosilcobalamina no se sintetizan y conlleva a elevación de homocisteína plasmática, ácido metilmalónico tanto en plasma como orina y niveles bajos en plasma de Metionina. La AMM tiene una incidencia aproximada de 1:50,000 nacidos vivos, se manifiesta en el periodo neonatal como deterioro agudo del estado general, acidosis metabólica e hiperamonemia, en estadios tardíos las manifestaciones neurológicas incluyen: hipotonía, discapacidad intelectual, crisis convulsivas, distonia, atrofia óptica y como manifestaciones psiquiátricas alucinaciones y ataques psicóticos. A continuación se presenta un caso de AMM de presentación tardía.<sup>1</sup>

**Material y métodos:** Femenino de 25 años de edad, originaria y residente de Petaquillas, Guerrero, producto de la cuarta gesta de padres no consanguíneos ni endogámicos, embarazo normoevolutivo. Presentó retraso en el desarrollo psicomotriz y lenguaje, tuvo aprovechamiento escolar regular hasta la primaria y bajo en secundaria. El padecimiento inició a los 18 años con alucinaciones visuales y auditivas durante el primer trimestre de la primera gesta al que se agregaron crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas (CCTCG) con evolución a estatus epiléptico, tuvo manejo hospitalario en el INNNMVS durante 3 meses y posterior manejo ambulatorio, 5 años después ha presentado dos cuadros de agudización grave; el primero al cursar el segundo embarazo con CCTCG que progreso a estatus epiléptico con posterior deterioro del estado

de alerta que requirió manejo hospitalario durante 4 meses. El segundo posterior a colecistectomía con sepsis al que se agregó estatus epiléptico que requirió manejo hospitalario durante 4 meses en hospital de residencia y 1 mes en el INNNMVS. El 31 de marzo del presente comenzó con alucinaciones auditivas y descontrol de CCTCG cada 5 minutos ingresada el 6/04/2017. Valorada por el Servicio de Neurogenética donde se sospechó de error innato del metabolismo, por lo que se solicitó tamiz metabólico y ácidos orgánicos.

**Resultados:** IRM de encéfalo: leucoencefalopatía, atrofia corticosubcortical generalizada. EEG: Moderada a severa disfunción generalizada con predominio hemisférico derecho y moderada actividad epiléptica frontotemporal bilateral. Amonio sérico: 110.41 ug/dL, VCN: Severa polineuropatía sensitivo-motora por degeneración axonal, bandas oligoclonales: Positivas. Tamiz metabólico y ácidos orgánicos: Acidemia metilmalónica. Homocisteína sérica: >50 umol/L. Inició manejo dietético, ácido fólico, vitamina B6 y betaína hasta el momento con reducción en la frecuencia de crisis convulsivas.

**Conclusiones:** El presente caso demuestra la importancia de considerar a los errores innatos del metabolismo en pacientes adultos que puedan cursar con cuadro clínico que incluyan discapacidad intelectual, CCTCG de difícil control, estatus epiléptico y alteraciones psiquiátricas como alucinaciones tanto visuales como auditivas o brotes psicóticos, para un diagnóstico y manejo interdisciplinario oportuno.

**Bibliografía:**

1.-Huemer M, Scholl-Bürgi S, Hadaya K, Kern I, Beer R, Seppi K, et al.2014.Orphanet Journal of Rare Diseases, 9:161.

### FARMACOGENÉTICA Y TRATAMIENTO

Clave	Mampara	Trabajo
FT 4	51	FRECUENCIAS DE LAS VARIANTES rs1128503, rs1045642 Y rs20325832 DEL GEN <i>ABCB1</i> EN POBLACIONES INDÍGENAS MEXICANAS. <b>Alma Faviola Favela-Mendoza</b> , Ingrid Fricke Galindo, Alberto Ortega Vázquez, Héctor Rangel-Villalobos, Marisol López López. <b>Cuciénega-UdeG</b> ; Depto. de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) Unidad Xochimilco
FT 5	52	ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DEL GEN <i>BDNF</i> EN PACIENTES CON TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR. <b>Sandra Hernández Muñoz</b> , Beatriz Camarena Medellin, Alejandro Aguilar García, Claudia Becerra Palars, Deni Álvarez Icaza González, Consuelo Martínez Medina, Lucia Munch Anguiano. Departamento de Farmacogenética, Dirección de Servicios Clínicos, Procuraduría de atención a víctimas de delitos, Clínica de Trastornos del Afecto, Clínica de Genética Psiquiátrica. <b>Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz</b>
FT 6	53	FRECUENCIAS ALELICAS DE TRES PRINCIPALES TRANSPORTADORES DE METFORMINA: <i>SLC22A1</i> (rs594709), <i>SLC22A3</i> (rs2076828), <i>SLC47A1</i> (rs2289669) EN POBLACIÓN DE ASCENDENCIA MAYA. <b>Julio Lara-Riegos</b> , Nina Valadez-González, Lorena Ruíz-García, Andrea Bellavista-Caballero, Mario Alberto Ramírez-Camacho, Julio Torres-Romero, Guadalupe García-Escalante. Laboratorio de Bioquímica y Genética Molecular. <b>Facultad de Química</b> . Centro de Información de Medicamentos. Facultad de Química. Laboratorio de Hematología. CIR Unidad Biomédicas. Departamento de Salud Reproductiva y Genética. CIR Unidad Biomédicas. <b>Universidad Autónoma De Yucatán</b>
FT 7	54	ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE LA OCURRENCIA DE REACCIONES ADVERSAS Y CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CARBAMZEPINA EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS CON EPILEPSIA. <b>Marisol López López</b> , Ingrid Fricke Galindo, Helgi Jung Cook, Irma Susana Rojas Tomé, Alberto Ortega Vázquez, Yerye Gibrán Mayén Lobo, Nancy Monroy Jaramillo, Iris Martínez Juárez, Adrián Llerena. Depto. de Sistemas Biológicos, <b>Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) Unidad Xochimilco</b> ; Lab. de Neuropsicofarmacología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNN); Depto. de Neurogenética, INNN; Lab. de Investigación Clínica, INNN, México, D.F.; CICAB/Escuela de Medicina Universidad de Extremadura, España.
FT 8	55	DISTRIBUCION DE LAS VARIANTES ALÉLICAS rs35742686 (*3), rs3892097 (*4), rs5030655 (*6) Y rs5030865 (*14) DEL GEN <i>CYP2D6</i> PARA METABOLIZADORES POBRES EN POBLACIÓN ABIERTA DE YUCATÁN. <b>López-González</b> , Paola Nicté; López-González, MJ; Acosta-Tun, A; Muñoz-Santos, E; Sosa-Escalante, JE; Pérez-Mendoza, G; González-Herrera, L. <b>DIMYGEN</b> . Laboratorio de Genética. Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi" Unidad Biomédica. Universidad Autónoma de Yucatán.



## FRECUENCIAS DE LAS VARIANTES rs1128503, rs1045642 Y rs2032582 DEL GEN *ABCB1* EN POBLACIONES INDÍGENAS MEXICANAS.

*Alma Faviola Favela-Mendoza*<sup>1</sup>, Ingrid Fricke Galindo<sup>2</sup>, Alberto Ortega Vázquez<sup>2</sup>, Héctor Rangel-Villalobos<sup>1</sup>, Marisol López López<sup>2</sup>.

1.Cuciénege-UdeG; 2. Depto. de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) Unidad Xochimilco

E-mail: [favy\\_favela@yahoo.com.mx](mailto:favy_favela@yahoo.com.mx)

Palabras Claves: Frecuencias *ABCB1* e indígenas mexicanos

**Introducción.** El gen *ABCB1* codifica para la p-glicoproteína 1, una proteína de membrana que controla el flujo de fármacos antiepilépticos como felbamato, gabapentina, lamotrigina, fenitoína y topiramato hacia el exterior de las células del cerebro. Actualmente, las variantes genéticas más comunes relacionadas con resistencia al tratamiento y a la posible aparición de eventos adversos son rs1128503 (C1236T), rs2032582 (G2677T/A) y rs1045642 (C3435T). Existen algunos reportes en población mexicana, sin embargo, estos son limitados ya que la mayoría no incluye a las tres variantes y se enfocan en mestizos<sup>1-5</sup>.

**Objetivo.** Determinar las frecuencias de las variantes rs1128503, rs1045642 y rs2032582 del gen *ABCB1*, en nueve poblaciones indígenas mexicanas.

**Materiales y métodos.** Siguiendo las consideraciones éticas se genotiparon las variantes rs1128503, rs1045642 y rs2032582 de *ABCB1* en 226 muestras de DNA pertenecientes a nueve poblaciones indígenas mexicanas (tarahumaras de Chihuahua, mayos de Sinaloa y Sonora, huicholes Jalisco y San Sebastián, purépechas de Angahuan, nahuas de Puebla, tojolobales de Chiapas, mayas de Felipe Carrillo Puerto), mediante qPCR utilizando sondas TaqMan. Se utilizó estadística descriptiva para la estimación de frecuencias alélicas, genotípicas y la heterocigosidad. El desequilibrio de ligamiento, los haplotipos, y el equilibrio Hardy-Weinberg EHW) se realizó mediante pruebas exactas utilizando los programas GDA, Arlequin, GenAlex y SNPAnalyzer.

**Resultados.** En las 226 muestras analizadas la heterocigosidad promedio fue 47.19%, manteniendo el equilibrio Hardy-Weinberg ( $p > 0.01$ ; corrección de Bonferroni). La distribución de alelos y genotipos para cada variante se muestra en la Tabla 1. El análisis de resultados mostró 12 haplotipos siendo de mayor frecuencia el TTT (34.6%), y con menor frecuencia los haplotipos CCT, CTA, y TTA (0.20% cada uno) (Tabla 1). Se formaron de tres a nueve haplotipos cuando se analizó por población. La estimación del desequilibrio de ligamiento arrojó de manera general que los tres *loci* rs1128503, rs1045642 y rs2032582 están ligados en las nueve poblaciones ( $n=226$ ) y en cada población individual. La población de mayos de Sonora presentó un bloque entre las variantes rs1128503 y el rs1045642, mientras que, para los nahuas de Puebla y tojolobales el

bloque está formado por los tres *loci* (Figura 1).

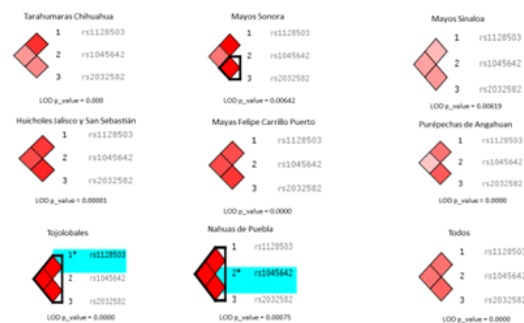
**Conclusiones.** Se estimó la distribución alélica, genotípica y haplotípica de las variantes rs1128503, rs1045642 y rs2032582 de *ABCB1*, las cuales se mantuvieron EHW en las nueve poblaciones indígenas. Las frecuencias obtenidas son coherentes con las reportadas en otras poblaciones de mestizos mexicanos. Se observaron diferencias ( $p < 0.05$ ) en el desequilibrio de ligamiento para los tres *loci*.

**Agradecimientos.** Se agradece a la administración del CUCIénege-UdeG, a la UAM-X y a CONACyT proyecto No. 167261, por el apoyo para la realización del trabajo.

**Tabla 1.** Distribución de alelos, genotipos y haplotipos para las variantes rs1128503, rs1045642 y rs2032582 del gen *ABCB1*, en poblaciones indígenas mexicanas.

	Frecuencias (n=226)					
	Alelos	Genotipos		Haplotipos		
rs1128503	T	0.542	TT	0.340	TTT	0.346
	C	0.457	TC	0.402	CCG	0.329
			CC	0.256	TCG	0.128
rs1045642	T	0.415	TT	0.194	CCA	0.079
	C	0.584	TC	0.442	CTG	0.035
			CC	0.362	TCT	0.034
rs2032582	T	0.391	TT	0.163	TTG	0.021
	A	0.092	TA	0.084	TCA	0.008
			AA	0.013	CCT	0.007
	G	0.515	GT	0.371	CCT	0.002
			GA	0.075	CTA	0.002
		GG	0.292	TTA	0.002	

**Figura 1.** Desequilibrio de ligamiento representado en bloques para las variantes rs1128503, rs1045642 y rs2032582 del gen *ABCB1* en poblaciones indígenas mexicanas.



### Bibliografía.

- Tovilla C., et al. 2014. Revista Brasileira de Psiquiatria; 36:227–232.
- Vargas G., et al. 2014. Mol Biol Rep.; 41(10):7023-9.
- Ortega A., et al. 2015. Pharmacogenomics J.; 16(3):286-92.
- González V. 2016. Pharm Res; 33:2644–2652.
- Escalante D., et al. 2014. Front Neurol.; 5: 184.

## Estudio farmacogenético del gen BDNF en pacientes con trastorno depresivo mayor

Sandra Hernández Muñoz<sup>1</sup>, Beatriz Camarena Medellín<sup>1</sup>, Alejandro Aguilar García<sup>1</sup>, Claudia Becerra Palars<sup>2</sup>, Deni Álvarez Icaza González<sup>3</sup>, Consuelo Martínez Medina<sup>4</sup>, Lucia Munch Anguiano<sup>5</sup>.

<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, Ciudad de México. Correo electrónico: [sanher90@hotmail.com](mailto:sanher90@hotmail.com), [camare@imp.edu.mx](mailto:camare@imp.edu.mx)

*Palabras clave: depresión, BDNF, respuesta.*

**Introducción.** El episodio depresivo mayor (TDM), es un trastorno del estado del ánimo, en donde se producen cambios de humor, en un periodo de al menos dos semanas. Evidencias clínicas, han sugerido que el TDM puede deberse a la atrofia neuronal del factor neurotrófico derivado del cerebro BDNF, provocando disminución de la expresión del BDNF en pacientes con depresión <sup>(1)</sup>.

El gen *BDNF* se localiza en el 11p14.1, se ha descrito la sustitución de Valina por Metionina (G119A) en el exón 8 del *proBDNF*. Diversos hallazgos han sugerido que los portadores del Val66 se asocian con mejor respuesta antidepressiva<sup>(2)</sup>; en otro reporte no encontraron asociación entre las variantes y la respuesta a fluoxetina. Otro hallazgo reporto asociación entre los homocigotos Val66 y el TDM <sup>(3)</sup>.

El objetivo es identificar asociación entre las variantes del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* y su asociación con la respuesta al tratamiento con fluoxetina en pacientes con trastorno depresivo mayor.

**Material.** Escalas clinimétricas de MADRS y HAM-D. Kit de extracción ADN. Sonda TaqMan C\_11592758\_10, Master Mix Genotyping.

**Métodos.** Se seleccionaron 151 pacientes con TDM (DSM-IV) y se les inicio tratamiento con fluoxetina en 20mg. En la valoración inicial se les aplico las escalas clinimétricas de MADRS y la HAM-D, también se les tomo 5ml de sangre periférica para el análisis genético. En la segunda visita (a las 8 semanas) se volvió aplicar los instrumentos clinimétricos y se interrogó respecto al apego al tratamiento.

Se considero como respondedores aquellos pacientes en los que la puntuación del HAMD y MADRS disminuyo el 50% o más en la 8va semana del tratamiento. Análisis genético: se llevó a cabo la genotipificación mediante el método fluorogénico 5'-exonucleasa.

**Resultados.** De los pacientes diagnosticados el 69% (104) respondieron y el 31% (47) no respondieron al tratamiento durante las ocho semanas. El grupo de respondedores presento una reducción promedio de 76±14 de la escala de MADRS en comparación con los no respondedores 34±22 (t=11.34 p=0.0000). En cuanto a la gravedad de los síntomas de depresión se observaron diferencias entre los respondedores con 75±13 y los no respondedores 31±0 (t=13.5 p=0.0000).

Cuando se realizó el análisis de las frecuencias alélicas de Val66Met no se encontraron diferencias significativas en los genotipos entre los grupos (X<sup>2</sup>=0.47 p=0.786), tampoco se encontraron en los alelos (x<sup>2</sup>=0.16 p=0.688). Cuando se realizó la comparación del TDM con un grupo control, se encontraron diferencias significativas en los genotipos (x<sup>2</sup>=29.8 p=0.0000), en donde se observó mayor frecuencia del alelo Val66 en los TDM (90%) en relación al grupo control (75%).

Tabla 1. *Análisis por portación de alelos en pacientes que no presentaron estresores relacionados al inicio del episodio depresivo*

Genotipo	Portador Val	No portador Val
<b>Respondedor (11)</b>	10 (0.91)	1 (0.09)
<b>No respondedor (11)</b>	6 (0.55)	5 (0.45)

**Conclusiones.** Se encontró asociación entre el TDM y las variantes del gen BDNF. Sin embargo no se encontró asociación entre el gen y la respuesta al tratamiento en el trastorno depresivo mayor.

**Agradecimientos.** Fossis-Conacyt 261459.

**Bibliografía.** <sup>1</sup>Kim Y, Lee H, Won S, Park E, Lee H, et al 2007. Progr. Neuro. Psych. Biol. Psych;31:78-85.

<sup>2</sup>Hwang J, Tsai S, Hong C, Yang C, Lirng J et al.2006. Neurobiol Aging;27:1834-1837

<sup>3</sup>Lin E, Chen P, Chen L, Yen S. 2008. Pharmacogenomics Pers Med;1:1-6.

## FRECUENCIAS ALELICAS DE TRES PRINCIPALES TRANSPORTADORES DE METFORMINA: SLC22A1 (rs594709), SLC22A3 (rs2076828), SLC47A1 (rs2289669) EN POBLACIÓN DE ASCENDENCIA MAYA.

Julio Lara-Riegos<sup>1\*</sup>, Nina Valadez-González<sup>3</sup>, Lorena Ruíz-García<sup>3</sup>, Andrea Bellavista-Caballero<sup>1</sup>, Mario Alberto Ramírez-Camacho<sup>2</sup>, Julio Torres-Romero<sup>1</sup>, Guadalupe García-Escalante<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Laboratorio de Bioquímica y Genética Molecular. Facultad de Química.

<sup>2</sup> Centro de Información de Medicamentos. Facultad de Química.

<sup>3</sup> Laboratorio de Hematología. CIR Unidad Biomédicas.

<sup>4</sup> Departamento de Salud Reproductiva y Genética. CIR Unidad Biomédicas.

\*Correspondencia: julio.lara@correo.uady.mx.

*Palabras clave: SLC, Metformina, Población maya.*

**Introducción.** Variaciones en genes que codifican para proteínas que transportan metformina podrían contribuir a la variabilidad individual sobre la respuesta a esta. La metformina es absorbida de manera gastrointestinal y hepática en gran medida por transportadores de cationes orgánicos (OCTs) de la familia 22 de transportadores de solutos (SLC22) y excretada a nivel renal por las proteínas de eliminación de toxinas y fármacos (MATEs,) de la familia 47 de transportadores de solutos (SLC47) que son altamente expresados en el hígado (1). Actualmente, no existe algún fármaco antidiabético que cubra la mayoría de los defectos fisiopatológicos de la diabetes, por lo que resulta importante realizar estudios farmacogenéticos y farmacogenómicos de aquellos que ayuden a prevenir el deterioro progresivo de la célula  $\beta$ , que favorezca la pérdida o evite el aumento de peso, que incremente la sensibilidad de la insulina y que además disminuya el riesgo cardiovascular y de hipoglucemias. Por lo que el objetivo del presente trabajo pretende conocer y comparar las frecuencias alélicas de los transportadores de metformina, medicamento de primera línea en el tratamiento de la DT2, en población de ascendencia maya y diferentes poblaciones.

**Material.** La extracción de ADN se realizó por un método modificado de Miller et al (2). La integridad de ADN se verificó por electroforesis horizontal utilizando un gel de agarosa al 1.5 % a 90 V por 90 min en tampón 1X de TBE. La concentración de ADN se determinó con un espectrofotómetro a 260/280 nm. La genotipificación se realizó RT-PCR empleando sondas TaqMan®, validadas.

**Métodos.** Se tomaron muestras de sangre periférica a 100 individuos no emparentados de ascendencia maya; previo consentimiento informado.

**Resultados.** Los resultados son presentados en la tabla 1. La frecuencia del alelo G, relacionado a una disminución a la respuesta a metformina, en el transportador SLC22A3 presentó las mayores

diferencias entre los transportadores estudiados cuando se comparó con las poblaciones europeas, africanas y asiáticas.

**Tabla 1.** Comparación de frecuencias alélicas entre población de ascendencia maya y poblaciones del Proyecto 1000 Genomas.

		Frecuencias alélicas (%)				
SNP/Gen		MYA	AMR	EUR	AFR	EAS
rs594709	A	78	78	58	71	74
SLC22A1	G	22	22	42*	29	26
rs2076828	C	80	69	57	52	46
SLC22A3	G	20	31	43*	48*	54*
rs2289669	A	54	49	42	2	48
SLC47A1	G	47	51	58	98*	52

Ancestría: MYA, ascendencia Maya; AMR, Americana; EUR, Europea; AFR, Africana; EAS, Este Asiático. Alelos con menor respuesta a metformina. \*P<0.05 ascendencia Maya vs poblaciones del proyecto 1000 Genomas.

**Conclusión.** La variación principalmente en el SLC22A3 en población de ascendencia maya representaría una respuesta diferencial al tratamiento con metformina, basado en la frecuencia del alelo; sin embargo, no se descarta una interacción entre los diferentes polimorfismos, lo que abre una oportunidad a realizar análisis de haplotipos y farmacocinéticos que examinen la correlación entre estos polimorfismos y la respuesta glucémica a la metformina y sus reacciones adversas.

### Bibliografía

1. Takane H, Shikata E, Otsubo K, Higuchi S, Ieiri I. Polymorphism in human organic cation transporters and metformin action. *Pharmacogenomics*. 2008;9(4):415-22.
2. Miller SA, Dykes DD, Polesky HF. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res*. 1988;16(3):1215.

## ESTUDIO FARMACOGENÉTICO DE LA OCURRENCIA DE REACCIONES ADVERSAS Y CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS DE CARBAMAZEPINA EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS CON EPILEPSIA

Marisol López López<sup>1</sup>, Ingrid Fricke Galindo<sup>1</sup>, Helgi Jung Cook<sup>2</sup>, Irma Susana Rojas Tomé<sup>2</sup>, Alberto Ortega Vázquez<sup>1</sup>, Yerye Gibrán Mayén Lobo<sup>1</sup>, Nancy Monroy Jaramillo<sup>3</sup>, Iris Martínez Juárez<sup>4</sup>, Adrián LLerena<sup>5</sup>. mlopez@correo.xoc.uam.mx.

<sup>1</sup>Depto. de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana (UAM) Unidad Xochimilco; <sup>2</sup>Lab. de Neuropsicofarmacología, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNN); <sup>3</sup>Depto. de Neurogenética, INNN; <sup>4</sup>Lab. de Investigación Clínica, INNN, México, D.F.; <sup>5</sup>CICAB/Escuela de Medicina Universidad de Extremadura, España.

Palabras clave: carbamazepina, farmacogenética, *NR1I2*.

**Introducción.** La carbamazepina (CBZ) es un fármaco antiepiléptico de primera línea en el tratamiento de crisis complejas, parciales y tónico-clónicas generalizadas, además de ser uno de los tres fármacos más prescritos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNNMVS) para el tratamiento de la epilepsia. Durante su uso se ha descrito que existe variabilidad interindividual en el metabolismo y la ocurrencia de reacciones adversas (RAMs) a CBZ. Estudios farmacogenéticos han reportado el impacto de variantes en genes que codifican para enzimas metabolizadoras (p. ej., *CYP3A5*, *EPHX1*, *NR1I2*), transportadores (p. ej., *ABCC2*, *RALBP1*), sitios diana (*SCN1A*, *SCN2A*, *GABRA1*) de CBZ y alelos de *HLA* en la terapia con este fármaco<sup>1</sup>.

El objetivo de este trabajo fue evaluar el impacto de variantes en estos genes así como de factores no genéticos en la ocurrencia de reacciones adversas (RAMs) y las concentraciones plasmáticas (Cp) de CBZ.

**Sujetos y métodos.** Cumpliendo con los requerimientos éticos se estudiaron 126 pacientes de la Clínica de Epilepsia del INNNMVS de acuerdo a los criterios de selección de estudio. 33 de estos pacientes refirieron antecedentes familiares de epilepsia. Del grupo total de pacientes la edad promedio fue  $35.9 \pm 11.7$  (17-64 años), 74 eran mujeres (58.7%). 120 pacientes estaban bajo tratamiento con CBZ en dosis de 100 a 1500 mg (dosis promedio 652 mg), 16 en monoterapia y 104 en tratamiento combinado con otros antiepilépticos como fenitoína, lamotrigina, ácido valproico, y levetiracetam. Seis pacientes presentaron RAMc a CBZ. Las variantes de los genes estudiados se

determinaron por sondas Taqman® y los alelos de *HLA* se determinaron por MicroSSP. La estimación de haplotipos se realizó con el software Haploview. Para el análisis estadístico se incluyó prueba exacta de Fisher, t de Student, U de Mann-Whitney y prueba de correlación de Pearson o Spearman.

**Resultados.** Se encontró que el co-tratamiento y el diplotipo de *SCN1A* rs2298771/rs3812718 se relacionan con la ocurrencia de RAMs a CBZ y el alelo *HLA-A\*31:01* con RAMs de tipo cutáneo al mismo fármaco. Asimismo, se observó un impacto de las variantes rs1051740 c.337T>C de *EPHX1* y rs3814055 c.-1135C>T de *NR1I2* en la variación de los requerimientos de dosis para alcanzar respuesta al tratamiento con CBZ, mientras que las Cp de CBZ se encontraron influenciadas por la dosis y el co-tratamiento, así como con las variantes *CYP3A5\*6* y rs2276707 c.827-17C>T de *NR1I2*.

**Conclusiones.** Se observó que la dosis y el co-tratamiento antiepiléptico son los principales factores no genéticos que afectan la ocurrencia de RAMs y los niveles de CBZ, como se ha descrito en la literatura. Asimismo, se identificaron variantes en *EPHX1*, *SCN1A* y, de manera relevante, en *NR1I2* así como al alelo *HLA-A\*31:01* como potenciales biomarcadores farmacogenéticos.

**Agradecimientos.** Proyecto de CONACyT No. 167261.

### Bibliografía.

1. Puranik YG, Birbaum AK, Marino S, Ahmed G, Cloyd JC, et al. 2013. *Pharmacogenomics* 14:1285-1306.

## DISTRIBUCION DE LAS VARIANTES ALÉLICAS rs35742686 (\*3), rs3892097 (\*4), rs5030655 (\*6) Y rs5030865 (\*14) DEL GEN CYP2D6 PARA METABOLIZADORES POBRES EN POBLACIÓN ABIERTA DE YUCATÁN

López-González, Paola Nicté<sup>a</sup>; López-González, MJ. <sup>a</sup>; Acosta-Tun, A. <sup>a</sup>; Muñoz-Santos, E. <sup>a</sup>;  
Sosa-Escalante, JE. <sup>a</sup>; Pérez-Mendoza, G. <sup>b</sup>; González-Herrera, L. <sup>b</sup>

<sup>(a)</sup> DIMYGEN Laboratorio S.C.P. Calle 78 # 578 x 13-1 y 128

Residencial Pensiones VI etapa, C.P. 97217. [dimygen@gmail.com](mailto:dimygen@gmail.com)

<sup>(b)</sup> Laboratorio de Genética. Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” Unidad Biomédica.

Universidad Autónoma de Yucatán, Calle 96 S/N x Av. Jacinto Canek y Calle 47

Paseo de las Fuentes. C.P. 97225 [lizabeth@uady.mx](mailto:lizabeth@uady.mx)

*Palabras clave: Metabolizadores pobres, Farmacogenética, CYP2D6.*

**Introducción.** El gen *CYP2D6* (locus 22q13.2) es responsable del metabolismo oxidativo del 25% de los medicamentos recetados: antidepresivos, antipsicóticos, antiarrítmicos y tamoxifeno (1,2). *CYP2D6* es altamente polimórfico con más de 90 variantes alélicas, asociadas con la mayor o menor actividad para metabolizar determinados sustratos. De acuerdo a esto, las personas pueden clasificarse en cuatro fenotipos: metabolizadores pobres, intermedios, rápidos o ultra-rápidos. Los metabolizadores pobres tienen dos alelos nulos responsables de la ausencia de actividad enzimática, por lo tanto, una dosis alta o normal de medicamento conlleva a efectos secundarios indeseables y/o toxicidad.

Determinar la distribución de las variantes alélicas del gen *CYP2D6* con actividad de metabolizador pobre rs35742686 (\*3), rs3892097 (\*4), rs5030655 (\*6) y rs5030865 (\*14) en población de Yucatán.

**Material.** Kit de extracción de ADN genómico de Promega®, TaqMan® FAST Universal PCR Master Mix de ThermoFisher® y sondas TaqMan con códigos de identificación C\_\_32407232\_50 para \*3, C\_\_27102431\_D0 para \*4, C\_\_32407243\_20 para \*6 y c\_30634117d\_30 para \*14 de la marca Applied Biosystems.

**Métodos.** Extracción de ADN en sangre periférica → PCR en tiempo real (StepOne®) por discriminación alélica con sondas TaqMan → \*3 N=301, \*4 N=273, \*6 N=228 y \*14 N=216 → Estimación de frecuencias genotípicas y alélicas → Equilibrio de Hardy-Weinberg (HW) y análisis estadístico (SNPstats).

**Resultados.** Las frecuencias genotípicas se distribuyeron de acuerdo al equilibrio de las poblaciones para \*3, \*4 y \*6 ( $p > 0.05$ ), excepto \*14 ( $p =$  no determinada). Los genotipos encontrados para \*3 fueron: 98% para homocigotos silvestres, 2% para heterocigotos, en ausencia (0%) de

mutantes. Para \*4 se encontraron los tres genotipos: 84% para silvestres, 15% para heterocigotos y 1% para mutantes. Para \*6 se encontró 99% de silvestres, 1% ( $n=3$ ) de heterocigotos y 0% de mutantes. Para \*14 se obtuvo un 100% en homocigotos silvestres. La frecuencia alélica de \*3 y \*6 fue de 1%, para \*4 fue de 9% y para \*14 un 0%. Hasta el momento, este sería el segundo estudio que reporta presencia del alelo mutante rs5030655 (\*6), el primero es de un grupo étnico Mayos ( $N=44$ ) encontrada en un individuo (3).

**Conclusiones.** La frecuencia alélica para metabolizadores pobres \*3, \*4, \*6 y \*14 fue de 1%, 9%, 1% y 0%, respectivamente. Se determinó ausencia de homocigotos para los alelos mutantes en los polimorfismos \*3, \*6 y \*14, en la población abierta de Yucatán. La identificación de genotipos metabolizadores pobres de *CYP2D6* representan una guía útil en la farmacoterapia individualizada para la población estudiada.

**Agradecimientos.** A la empresa DIMYGEN Laboratorio S.C.P. y al equipo de trabajo por la confianza proporcionada. Al Fondo de Emprendedores del Estado de Yucatán (FONDEY), Proyecto Clave No. 15143.

### Bibliografía

1. National Center of Biotechnology Information. [Internet] *CYP2D6* cytochrome P450 family 2 subfamily D member 6. [citado el 3 sep 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/1565>.
2. Ingelman-Sundberg, M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (*CYP2D6*): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *The Pharmacogenomics Journal*. 2005; 5, 6–13.
3. Lazalde-Ramos, B. P.; Martínez-Fierro, M.; Galaviz-Hernández, C.; Garza-Veloz, I.; Naranjo, M. E. G.; *et al.* “*CYP2D6* gene polymorphisms and predicted phenotypes in eight indigenous groups from northwestern Mexico”, *Pharmacogenomics. Future Medicine Ltd*. 2014; 15(3), pp. 339–348.

### GENÉTICA Y CÁNCER

Clave	Mampara	Trabajo
GC 5	56	VARIANTES DE LA VIA WNT Y EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA. <b>Pablo Ruiz-Flores</b> , Manuel Antonio Martínez-Sifuentes, Yolanda Jaramillo-Rodriguez, Perla Karina Espino-Silva, Benjamin Ortiz-Sanchez, Tania Gonzalez-Cortés, Rebeca Perez-Morales, María Torres-Español, Angel Carracedo-Alvarez, Francisco Lopez-Marquez, Patricia Nava-Hernandez, Jorge Haro-Santa Cruz. <b>Centro de Investigación Biomédica, Universidad Autónoma de Coahuila, Torreón, Mexico</b> ; División de Investigación en Salud, UMAE 71, IMSS, Torreón, Mexico; Facultad de Ciencias Químicas Universidad Juarez del Estado de Durango; Grupo de Medicina Xenómica, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España
GC 6	57	CARACTERIZACIÓN DE ALTERACIONES SOMÁTICAS EN EL GEN <i>CDH1</i> EN PACIENTES MEXICANOS CON CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO Y MIXTO. <b>Andrea Rebeca Bustos-Carpinteyro</b> , Carla Oliveira, Abel Sousa, Patricia Oliveira, Hugo Pinheiro, Joana Carvahlo, María Teresa Magaña-Torres, María Guadalupe Flores-Miramontes, Adriana Aguilar-Lemarroy, Luis Felipe Jave-Suarez, Josefina Yoaly Sánchez-López
GC 7	58	IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES EN <i>BRCA-1</i> Y <i>BRCA-2</i> EN CÁNCER DE MAMA MEDIANTE NGS. <b>Itzel Andrea Álvarez León</b> , Mónica V. Yurei Martínez García, Ma. del Refugio Rivera, Karina Villalba, Dora Gaminio, Jaime Toral López, Sergio A. Cuevas, Luz María González Huerta. <b>Instituto Tecnológico de Milpalta, HGM, UNAM.</b>
GC 8	59	POLIMORFISMO rs1136201 DEL GEN <i>ERBB2</i> Y SU ASOCIACIÓN CON TROMBOCITOSIS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DEL OCCIDENTE DE MÉXICO. <b>Dalia Ivette Carrillo-Moreno</b> , Luis E. Figuera Villanueva, Carlos Iván Perales Mederos, Martha Patricia Gallegos-Arreola. <b>Doctorado en Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara</b> ; Laboratorio de Genética Molecular, División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), IMSS; División de Genética, CIBO, IMSS
GC 9	60	TAXANE RESISTANT METASTATIC BREAST CANCER CELLS RESPONSE TO DIFFERENT MICROTUBULE BINDING AGENTS AND POTENTIAL BIOMARKERS. <b>Jorge Gutiérrez</b> , Sichun Xu, and Zhixiang Wang. Department of Medical Genetics, <b>Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, AB</b>
GC 10	61	POLIMORFISMOS rs766432 Y rs1427407 DE <i>BCL11A</i> EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DEL ESTADO DE JALISCO. <b>Javalera D</b> , Medina-Mora Y, Del Toro-Arreola A, Franco-Topete R, Ocegüera-Villanueva A, Barragán-Ruiz A, Flores-Márquez R, Topete A, Daneri-Navarro A, Quintero-Ramos A. <b>Unidad de Microarreglos, Laboratorio de Inmunología, CUCS-UDG</b> ; HCG Dr. Juan I.

		Menchaca, Dpto. de Anatomía Patológica; IJC; IMSS-CMNO Hospital de Especialidades y Hospital de Gineco-Obstetricia
GC 11	62	EFECTO DE CURCUMINA EN LA VIABILIDAD DE LA LÍNEA CELULAR NB4 DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA. <b>Lucero Mendoza-Maldonado</b> , Elizabeth Torres-Anguiano, Uriel Santana-Bejarano, Lucina Bobadilla-Morales, Alfredo Corona-Rivera. <b>Lab. De Citogenética y Genómica, CUCS, UdeG</b> ; Unidad de Citogenética, Serv. De Hemato-Oncol. Ped., HCG "Dr. Juan I. Menchaca".



## VARIANTES DE LA VIA WNT Y EL RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Pablo Ruiz-Flores<sup>1</sup>, Manuel Antonio Martínez-Sifuentes<sup>1</sup>, Yolanda Jaramillo-Rodríguez<sup>2</sup>, Perla Karina Espino-Silva<sup>1</sup>, Benjamin Ortiz-Sanchez<sup>1</sup>, Tania Gonzalez-Cortés<sup>1</sup>, Rebeca Perez-Morales<sup>3</sup>, María Torres-Español<sup>4</sup>, Angel Carracedo-Alvarez<sup>4</sup>, Francisco Lopez-Marquez<sup>1</sup>, Patricia Nava-Hernandez<sup>1</sup>, Jorge Haro-Santa cruz<sup>1</sup>

1. Centro de Investigación Biomédica, Universidad Autónoma de Coahuila, Torreón, Mexico; 2. División de Investigación en Salud, UMAE 71, IMSS, Torreón, Mexico; 3. Facultad de Ciencias Químicas Universidad Juarez del Estado de Durango; 4. Grupo de Medicina Xenómica, Facultad de Medicina, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

[pblorui1047@gmail.com](mailto:pblorui1047@gmail.com)

*Palabras clave: cáncer de mama, vía WNT, genética.*

**Introducción.** El cáncer mama (CaMa) es la mayor causa de muerte en mujeres de entre 20 y 59 años, en todo el mundo. En México la mortalidad por CaMa ha aumentado de 58% en 1998 a 67% en el 2008; por lo que desde el 2006 ha sido la principal causa de muerte en mujeres mexicanas, teniendo un aumento sostenido los últimos años, lo que representa un reto para los sistemas de salud. Los factores genéticos de susceptibilidad juegan un papel importante para el desarrollo del CaMa, sin embargo, las mutaciones que se han descrito a la fecha, no explican en su totalidad la etiología del cáncer de mama. El análisis genético de la vía de señalización Wnt- $\beta$ -catenina es de gran importancia ya que esta vía juega un papel decisivo en los procesos de regulación, diferenciación, proliferación y muerte celular.

**Material y Métodos.** El DNA genómico se obtuvo a partir de muestras sanguíneas empleando los métodos de precipitación por gradiente de sales. El análisis genotípico se realizó en el CeGen (Centro Nacional de Genotipado) de la Universidad de Santiago de Compostela España, se utilizó el ensayo iPLEX™ de la plataforma MassARRAY® Agena Bioscience (Sequenom), con el uso de la espectrometría de masas MALDI-TOF. Se determinaron las frecuencias genotípicas y alélicas de cada uno de los genes. El equilibrio de Hardy-Weinberg para la población general sana fue determinado con el programa Gene Pop Versión 4.0.10. Para determinar los genotipos que confieren susceptibilidad genética, en el estudio de casos y controles, se utilizó la regresión logística no condicional ajustada por factores de confusión usando el programa gPlink, SPSS IMB y STATA 11.1

**Resultados.** La obesidad y sobrepeso están relacionados con el desarrollo, progresión y pronóstico del cáncer de mama. El tipo histológico más frecuente fue el CCI con el 83% de los casos, en cuanto a la clasificación molecular el tipo Luminal A con un 60%. Los resultados indican que la frecuencia de las mutaciones en el gen APC en pacientes con cáncer de mama de la Comarca Lagunera es baja, similar a otras poblaciones. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre las variantes polimórficas de los genes AXIN1, AXIN2 y WNT1 y el riesgo a cáncer de mama.

**Conclusiones.** Estos resultados pueden ser un efecto debido a variaciones genéticas entre las poblaciones, las diferencias en los tipos patológicos de los tumores y los parámetros de selección de los casos.

**Agradecimientos.** Agradecemos a la Universidad de Santiago de Compostela en España por las atenciones prestadas.

### Bibliografía.

1. Klug. W. S Cummings. M. R.; Conceptos de genética. 2008; 8va Edición Editorial Pearson México DF.
2. Hernández. A. O., Soto. D. S., González. M. E. A., Castelán. M. E.E., García. G. D., García. G. R.; Células Cebadas y sus Patrones de Expresión del Receptor c-Kit (CD117) como Probables Indicadores de Metástasis en el Adenocarcinoma de Mama en Humanos; Int. J. Morphol. 2012; 31(2): 600-605.
3. Wirtz, D. y cols. The physics of cancer: the role of physical interactions and mechanical forces in metastasis. Nature Reviews Cancer. 2011; 11(7): 512-522.
4. Martín. D. MT., Domingo. C. J.; Carcinogénesis; Salud pública de México. 2011; (53) 5 : 405-414.

## CARACTERIZACIÓN DE ALTERACIONES SOMÁTICAS EN EL GEN *CDHI* EN PACIENTES MEXICANOS CON CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO Y MIXTO

Andrea Rebeca Bustos-Carpinteyro<sup>1,2</sup>, Carla Oliveira<sup>3,4,5</sup>, Abel Sousa<sup>3,4</sup>, Patricia Oliveira<sup>3,4</sup>, Hugo Pinheiro<sup>3,4</sup>, Joana Carvahlo<sup>3,4</sup>, María Teresa Magaña-Torres<sup>2</sup>, María Guadalupe Flores-Miramontes<sup>6</sup>, Adriana Aguilar-Lemarroy<sup>6</sup>, Luis Felipe Jave-Suarez<sup>6</sup>, Josefina Yoaly Sánchez-López<sup>1</sup>

1) División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México; 2) Doctorado en Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México; 3) i3S Instituto de Investigação e Inovação em Saúde, Universidade do Porto, Rua Alfredo Allen, 208, 4200-135 Porto, Portugal. 4) IPATIMUP- Institute of Molecular Pathology and Immunology of the University of Porto, Rua Júlio Amaral de Carvalho, 45, 4200-465 Porto, Portugal. 5) Dept. Pathology and Oncology, Faculty of Medicine, University of Porto, 4200-465 Porto, Portugal. 6) División de Inmunología, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México. bio.arbc@gmail.com; yosal1795@yahoo.com

*Palabras clave: cáncer gástrico, secuenciación masiva, metilación*

**Introducción.** El cáncer gástrico (CG) representa la tercera causa de muerte por cáncer en México (1); se clasifica en tipo intestinal, difuso (CGD) y mixto (CGM) (2). El CGD se ha relacionado a la baja expresión de la molécula de adhesión celular E-Cadherina, codificada por el gen *CDHI* (3); los eventos en el gen *CDHI* asociados a CGD son mutaciones, pérdida alélica y metilación (4). El objetivo de este trabajo fue caracterizar las alteraciones somáticas presentes en el gen *CDHI* en pacientes mexicanos con cáncer gástrico difuso y mixto.

**Material.** Se capturaron muestras de tejido tumoral gástrico (n=17) de pacientes con CGD y CGM, de diferentes hospitales del IMSS de la zona metropolitana de Guadalajara, Jalisco.

**Método.** Se extrajo ADN para la identificación de mutaciones puntuales (secuenciación masiva), deleciones exónicas (MLPA), pérdida alélica (PCR-multiplex fluorescente) y metilación del gen *CDHI* (modificación con bisulfito y secuenciación).

**Resultados.** Se identificaron 17 variantes puntuales, cuatro de ellas no previamente reportadas. No se identificaron deleciones exónicas; sin embargo, dos casos presentaron pérdida alélica en el *locus* 16q22.1. La metilación del promotor del gen *CDHI* tuvo una frecuencia de 64.7% del total de la muestra; por histotipo la frecuencia fue de 63.6% y 66% para CGD y

CGM, respectivamente. En un paciente con CGD se identificaron tres eventos: una variante no polimórfica (c.-137C>A), LOH y metilación del promotor.

**Conclusiones.** La metilación es el evento de inactivación del gen *CDHI* más frecuente en los pacientes mexicanos con CGD y CGM analizados. No se observaron variantes patogénicas, sin embargo, la variante nueva c.-137C>A podría estar relacionada a cambios en la expresión de E-Cadherina, por lo que se requieren estudios adicionales para determinar su funcionalidad.

**Agradecimientos.** Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT), por el financiamiento: Ciencia Básica 2013-1-222972. Coordinación de Investigación en Salud (CIS, IMSS) por la beca del Programa para el Desarrollo Profesional en Investigación Internacional de Estudiantes de Posgrado. Fondo de Investigación en Salud (FIS, IMSS) por el financiamiento: FIS/IMSS/PROT/G13/1189.

### Bibliografía

1. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012, Country fact stat: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp>
2. Lauren P. 1965. Acta Pathol Microbiol Scand 64:31-49S.
3. Becker KF, Atkinson MJ, Reich U, Becker I, Nekarda H, et al. 1994. Cancer Res 54:3845-3852.
4. Berx G, van Roy F. 2009. Cold Spring Harb Perspect Biol 1:a003129.

## IDENTIFICACIÓN DE ALTERACIONES EN BRCA-1 Y BRCA-2 EN CÁNCER DE MAMA MEDIANTE NGS

Itzel Andrea Álvarez León UNAM, HGM, Mónica V. Yurei Martínez García Instituto Tecnológico de Milpalta, Ma. del Refugio Rivera HGM, Karina Villalba HGM, Dora Gaminio HGM, Jaime Toral López HGM, Sergio A. Cuevas UNAM, HGM, Luz María González Huerta HGM, Servicio de Genética, andreitz.al@gmail.com, luzma\_13\_mx@yahoo.com

*Palabras Clave: Cáncer de mama, NGS, histopatología*

**Introducción.** El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en la mujer y la segunda causa de muerte a nivel mundial (1), variaciones en la secuencia de oncogenes y genes supresores de tumor se han visto implicados en el desarrollo, progresión y respuesta al tratamiento y pronóstico. Con estos antecedentes es importante destacar cuales son las alteraciones de tipo histológico de cáncer de mama, perfil inmunohistoquímico, estatus de los receptores de estrógenos y progesterona, así como la identificación del genotipo involucrado, por lo que es de vital importancia la selección adecuada de las metodologías moleculares para un diagnóstico temprano y completo.

La secuenciación de nueva generación (NGS) es una técnica que promete un escaneo rápido y confiable, ya que lleva a cabo el análisis de BRCA1 y BRCA2 abarcando la región codificante, permitiendo la identificación de los arreglos en una sola corrida.

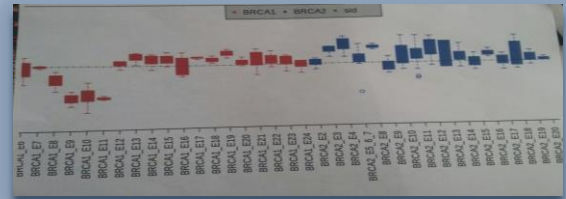
**Material y Métodos.** A partir de 3 ml de Sangre periférica obtenidos en tubo con EDTA se extrajo el ADN, verificando la concentración (>200ng) y calidad, mediante fluorimetría (QuiaCube). Se generaron las librerías de forma automatizada y la secuenciación total de los genes BRCA1 y BRCA2 – OncoPrint, Thermo Fisher- (Ion Chef/ Ion S5).

### Resultados.

*Tabla 1.- Datos importantes de la historia Clínica*

Edad de diagnóstico	45 años
Diagnóstico	Cáncer de mama
Enfermedades crónicas degenerativas	Negadas
Toxicomanías	Negadas
Antecedentes ginecológicos	Menarca 10 años, Menopausia aun no, G1, P0, C1, A0
Terapia hormonal de remplazo	Negada
Resultado histopatológico	Carcinoma canalicular infiltrante, papilomatosis, metástasis en ganglios linfáticos

Inmunohistoquímica	RE ES, RE PR, HER2/NEU, EGFR, negativo, Ki67 y CK5/6 positivo
Familiares afectados de 1er y 2º grado	Hermana finada a los 42 años por Ca mama, hermana con Ca mama diagnosticada a los 45 años
IMC	23.9



*Fig 1.- Gráfico que reporta una delección en BRCA1 de los exones 8,9,10,11*

**Conclusión.** NGS es una técnica de escaneo y/ o confirmatoria en enfermedades poligénicas o que involucren genes de tamaños considerables, así mismo en un futuro cercano se sugiere ser una herramienta molecular ya no tan restringida económicamente, ofreciendo como principal ventaja un genotipificado más amplio en menos tiempo lo cual beneficiaría enormemente a las pacientes y familiares, proporcionándoles un mejor tratamiento y asesoramiento genético.

**Agradecimientos.** Al Hospital General de México, Servicio de genética y patología

### Bibliografía

1.- Epidemiology of Breast Cancer. UpToDate Review, Version 18.3. <http://www.uptodate.com/contents/breast-cancer>.

## POLIMORFISMO rs1136201 DEL GEN *ERBB2* Y SU ASOCIACIÓN CON TROMBOCITOSIS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DEL OCCIDENTE DE MÉXICO.

Dalia Ivette Carrillo-Moreno<sup>1,2</sup>, Luis E. Figuera Villanueva<sup>3</sup>, Carlos Iván Perales Mederos<sup>2</sup>,  
Martha Patricia Gallegos-Arreola<sup>1\*</sup>.

1) Doctorado en Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara; 2) Laboratorio de Genética Molecular, División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO), IMSS; 3) División de Genética, CIBO, IMSS.  
dalia.ivettecm@gmail.com, \*marthapatriciagallegos08@gmail.com.

*Palabras clave: Trombocitosis, HER2, cáncer de mama*

**Introducción.** En México como en el mundo el cáncer de mama se ha ratificado como el tumor maligno de mayor impacto en el género femenino<sup>1</sup>. Recientemente la angiogénesis y respuestas inflamatorias presentes en el microambiente del tumor se han asociado con la progresión tumoral y metástasis<sup>2</sup>, un componente importante que participa en la homeostasis e integridad vascular son las plaquetas. Se ha reportado que un aumento en el número normal de plaquetas (trombocitosis), se asocian con un peor pronóstico en diversos tipos de cáncer, incluido el cáncer de mama<sup>3-4</sup>.

El objetivo de este trabajo fue determinar la relación del polimorfismo rs1136201 y la trombocitosis en pacientes con cáncer de mama del Occidente de México.

**Material.** Termociclador PTC-100, cámara de electroforesis OWL S35. Poliacrilamida 6%, AgNO<sub>3</sub> 2%, enzima *BsMAI*.

**Métodos.** La extracción del DNA genómico se realizó mediante el método de Miller, se incluyeron 400 pacientes con cáncer de mama y 227 controles de la población general. La genotipificación del polimorfismo rs1136201 se realizó mediante la técnica PCR-RFLP's, con un amplicón de 148 pb que fue sometido a digestión enzimática con *BsMAI*. Para su posterior identificación mediante electroforesis con geles de poliacrilamida teñidos con nitrato de plata. Se revisó la historia médica de las pacientes para analizar variables clínicas

**Resultados.** Las frecuencias genotípicas observadas para en el grupo de mujeres con cáncer de mama fueron: AA: 78.5%, AG: 20.8 % y GG 0.8%. No se observaron diferencias estadísticas comparadas con el grupo de población general. El 20% de las pacientes portadoras del Alelo G

(polimórfico) presentaban plaquetas elevadas (>400 miles/ $\mu$ l) comparadas contra el 34% de las pacientes portadoras del alelo A (silvestre) [OR=0.43 (I.C. 95% 0.22-0.84), p=0.013].  
**Discusión.** Una explicación a esta situación es que la presencia de polimorfismos tiene implicaciones funcionales sobre los niveles de expresión génica. Y aunque actualmente no se ha podido entender la relación exacta entre los niveles altos de plaquetas y la proteína HER2, se ha establecido que ambos factores tienen un papel importante en la progresión del cáncer de mama<sup>4</sup>.

**Conclusiones.** La presencia del alelo silvestre (A) confiere 2.32 veces más alto riesgo de presentar trombocitopenia. Sin embargo esta asociación aún no se comprende completamente, por lo que es necesario realizar más estudios.

**Agradecimientos.** A las enfermeras de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente por su colaboración en la toma de muestras así como al Instituto Mexicano del Seguro Social por el financiamiento a este proyecto.

### **Bibliografía.**

- 1.- Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI). Consultado en la página: <http://www.inegi.org.mx/default.aspx? 5/Julio/2017>
- 2.- Stravodimou A, Voutsadakis IA. 2013. Int J Breast Cancer. 2013.
- 3.- Zhu Y, Si W, Sun Q, Qin B, Zhao W, Yang J. 2017. *Oncotarget*.
- 4.- Huang X, Chen W, Zhang X, Wu C, Zhang C, et al. A 2017. *Disease Markers*. 2017:1053125.
- 5.- Gu ML, Yuan CJ, Liuy XM, Zhou YC, Di SH. et al. 2015. Asian Pac J Cancer Prev. 16:5537–5540.

## TAXANE RESISTANT METASTATIC BREAST CANCER CELLS RESPONSE TO DIFFERENT MICROTUBULE BINDING AGENTS AND POTENTIAL BIOMARKERS

Jorge Gutiérrez<sup>1</sup>, Sichun Xu<sup>1</sup>, and Zhixiang Wang<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Medical Genetics, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, AB

[jorgegutierrez.md@gmail.com](mailto:jorgegutierrez.md@gmail.com)

*Keywords: Breast Cancer, Taxane Resistance, Biomarkers*

**Introduction.** Breast cancer remains the most common and fatal cancer in women with more than a million new patients being diagnosed each year (1). Taxanes are a tubulin inhibitor drugs and are the first-line regimens for metastatic breast cancer (MBC); they work by binding onto the taxane domain on microtubules preventing their depolymerization, thus leading to mitotic arrest and eventually apoptosis (2, 3). Taxane resistance is a major problem for effective breast cancer treatment (4). Drug resistances, like Taxane resistance, accounts for 90% of deaths of patients with MBC (1).

In this research, we plan to explore the underlying mechanisms associated with Taxane resistance by examining potential biomarkers and observing how these resistant cells respond to other microtubule binding agents.

**Material and Method.** We cultured two cell lines: untreated (control) and selected Paclitaxel resistant cancer cells, which later were treated with increasing concentrations of three different microtubule binding agents: Paclitaxel, Docetaxel and CR42-024. 1) Immunofluorescence: we added the primary and secondary antibodies to both cell lines in order to stain the tubulin using indirect immunofluorescence, DAPI was used for contrast. We took photos of the cells under the immunofluorescence microscope to observe for tubulin formations and cell fragmentation. 2) Western Blot: we lysed both cells lines treated with Paclitaxel and Docetaxel and froze the products; after that we loaded and ran the electrophoresis gel using the cell lysate, and then transferred the proteins from the gel to a nitrocellulose membrane.  $\alpha$ -tubulin was used as control to normalize data. Afterwards we added the primary and secondary antibodies, and used MRP-1 (Multidrug Resistance protein 1) and P-Glycoprotein as biomarkers, to observe the results by exposing the image onto film.

**Results.** 1) Immunofluorescence. Cancer cells treated with Paclitaxel: control cells were greatly affected, but Paclitaxel resistant cells were only affected after a certain threshold. MCF-7 cells treated with Docetaxel: Control cells were vastly affected, whereas Paclitaxel resistant cells were largely unaffected. MCF-7 cells treated with CR42-024: Paclitaxel resistant cells were affected immediately and this seemed to be more evident when compared to the control cell line. 2) Western Blot: Higher  $\alpha$ -tubulin levels were found in all

control cells. No significant difference was observed in the levels of  $\beta$ III-tubulin when compared, but Paclitaxel and Docetaxel treated cells could contain higher levels after normalization. Regarding MRP-1 levels, Paclitaxel and Docetaxel resistant cell lines showed a significantly higher amount than their control cell line. In Docetaxel resistant cells, P-Glycoprotein showed slightly higher levels when compared to its control; this finding was more evident in Paclitaxel resistant cells.

**Conclusion.** 1) Immunofluorescence: Docetaxel resistant cells seems to be cross-resistant to Paclitaxel, this makes sense as both occupy the same binding site. Docetaxel resistant cells seems much more sensitive to the new drug CR42-024, suggesting that colchicine-site binding drugs can potentially overcome Taxane resistance. 2) Western Blot:  $\beta$ III-tubulin levels are similar between Taxane resistant and untreated breast cancer cells. Taxane resistant cells seem to contain higher levels of MRP-1 and P-Glycoprotein, showing that the two proteins may potentially be used as biomarkers for Taxane resistance.

**Discussion.** More studies should be done to confirm these results. Identifying biomarkers for Taxane resistance is just the first step for overcoming its resistance. Taxane resistance is a most complex problem and it is only with extensive research can we truly understand its underlying mechanisms.

**Acknowledgments.** Xinmei Chen and Hamid Maadi for advice and support. Funding for this project was generously provided by HYRS (Alberta Innovates Health Solutions) as well as the Faculty of Medicine & Dentistry of the University of Alberta.

### References.

- 1- Jemal, A et al. (2011), Global cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 61: 69–90. doi:10.3322/caac.20107
- 2- Perez, E. A. (2009). Microtubule inhibitors: Differentiating tubulin-inhibiting agents based on mechanisms of action, clinical activity, and resistance. Molecular cancer therapeutics, 8(8), 2086-2095.
- 3- Jordan, M. A., & Wilson, L. (2004). Microtubules as a target for anticancer drugs. Nature reviews. Cancer, 4(4), 253.
- 4- Wang, H et al. (2014). Multiple mechanisms underlying acquired resistance to taxanes in selected docetaxel-resistant MCF-7 breast cancer cells. BMC cancer, 14(1), 37.

## POLIMORFISMOS RS766432 Y RS1427407 DE *BCL11A* EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA DEL ESTADO DE JALISCO

Javalera D<sup>1+</sup>, Medina-Mora Y<sup>1</sup>, Del Toro-Arreola A<sup>1</sup>, Franco-Topete R<sup>2</sup>, Ocegüera-Villanueva A<sup>3</sup>, Barragán-Ruiz A<sup>4</sup>, Flores-Márquez R<sup>4</sup>, Topete A<sup>1</sup>, Daneri-Navarro A<sup>1</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, +dj.dij@hotmail.com, \*antonio.quintero@cucs.udg.mx.

*Palabras clave: Cáncer, rs766432, rs1427407.*

**Introducción.** El cáncer de mama se coloca mundialmente en el primer lugar de mortalidad en mujeres dentro de los tipos de cáncer (1). En el esclarecimiento de la patología, múltiples estudios se enfocan en los genes del control de la proliferación celular (2), donde recientemente se ha descrito a *BCL11A* como participe en diferentes tipos de cáncer, en especial cáncer de mama (3). Por otro lado, las variantes rs766432 y rs1427407 se involucran en la alteración de los niveles fisiológicos de este factor de transcripción (4,5).

Por lo tanto, nos planteamos analizar si existe asociación entre los polimorfismos mencionados y el cáncer de mama en pacientes del estado de Jalisco.

**Material.** Reactivos para extracción por sales de Miller, geles de poliacrilamida al 6% 29:1, soluciones de tinción argentina, endonucleasas de restricción *BstZ171* y *HpyCH4III* para rs766432 y rs1427407 respectivamente.

**Métodos.** Se capturaron pacientes con cáncer de mama e individuos de la población general como grupo referencia. A ambos grupos se les realizó extracción de ADN leucocitario por sales de Miller y su posterior genotipificación por medio de PCR-RFLP. Se determinó el equilibrio de Hardy-Weimber y la asociación de los alelos y genotipos por  $\chi^2$  aceptando una  $p < 0.05$ .

**Resultados.** Ambos polimorfismos se encontraron en equilibrio de Hardy-Weimber (rs766432  $p=0.181$  y rs1427407  $p=0.061$ ). Las frecuencias se describen en la tabla siguiente tabla.

	<i>rs766432</i>		<i>rs1427407</i>	
	%CAM	%PG	%CAM	%PG
A	80.8	84.8	G	70.2
C	19.2	15.2	T	29.8
AA	65.9	69.6	GG	48.5
AC	29.7	30.4	GT	43.4
CC	4.4	0.0	TT	8.1

El análisis de  $\chi^2$  para la comparación entre CAM vs PG arroja los resultados enlistados en la siguiente tabla:

	<i>rs766432</i>		<i>rs1427407</i>	
	p	IC	p	IC
A	0.37	0.71-2.51	G	0.30
C	0.37	0.40-1.42	T	0.30
AA	0.93	0.50-2.14	GG	0.09
AC	0.11	0.31-1.12	GT	0.87
CC	0.64	0.58-2.42	TT	0.12

**Conclusiones.** Como resultado preliminar con el número de muestra estudiado hasta el momento (para rs766432: 91 de CAM y 56 de PG, y para rs1427407: 99 de CAM y 46 de PG), podemos decir que estos polimorfismos no se encuentran asociados con el cáncer de mama en pacientes del estado de Jalisco. Estos resultados no son del todo concluyentes, ya que el tamaño de muestra no es lo suficientemente grande para tener relevancia estadística, por lo cual se pretende incrementar el número de muestras a analizar tanto de casos como de la población general para obtener resultados contundentes.

### Bibliografía.

- GLOBOCAN: cancer incidence and mortality worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. 2017.
- Genetics. New York: Pierce; 2012.
- Khaled W, Choon Lee S, Stingl J, Chen X, Raza Ali H, Rueda O et al. Nature Communications. 2015;6:5987.
- Rujito L, Basalamah M, Siswandari W, Setyono J, Wulandari G, Mulatsih S et al. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy. 2016;9(2):55-63.
- Bhanushali A, Patra P, Nair D, Verma H, Das B. Blood Cells, Molecules, and Diseases. 2015;54(1):4-8.

## EFECTO DE CURCUMINA EN LA VIABILIDAD DE LA LÍNEA CELULAR NB4 DE LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

Lucero Mendoza-Maldonado, Elizabeth Torres-Anguiano, Uriel Santana-Bejarano, Lucina Bobadilla-Morales, Alfredo Corona-Rivera.

Lab. De Citogenética y Genómica, CUCS, UdeG; Unidad de Citogenética, Serv. De Hemato-Oncol. Ped., HCG "Dr. Juan I. Menchaca". Guadalajara, Jalisco, México.

[mendoza.lucero91@gmail.com](mailto:mendoza.lucero91@gmail.com), [alcoronar@gmail.com](mailto:alcoronar@gmail.com).

*Palabras clave: curcumina, leucemia promielocítica aguda, línea celular NB4.*

**Introducción.** La curcumina es un compuesto aislado de la planta *Curcuma longa* que presenta efectos proapoptóticos, antiproliferativos y antioxidantes, tiene un uso potencial en la prevención del cáncer (1). La leucemia promielocítica aguda (LPA) es una de las formas más agresivas de leucemia mieloide aguda que representa del 8-10% de los casos. Presenta una translocación recíproca entre los cromosomas 15 y 17, dando como resultado el gen *PML/RAR $\alpha$*  (2). La línea celular NB4 es una herramienta útil como modelo de LPA ya que mantiene las características morfológicas, genéticas y moleculares de la enfermedad (3,4).

El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de curcumina en la viabilidad de la línea celular NB4.

**Material.** 6.25 $\mu$ M, 12.5 $\mu$ M, 25 $\mu$ M y 50 $\mu$ M de curcumina (Sigma Aldrich, cat.#1386), azul de tripano (0.4%) (Sigma Aldrich, cat. #T8154).

**Métodos.** Se realizó la caracterización de la línea celular NB4 a través de FISH y RT-qPCR una curva dosis-respuesta a partir de  $2 \times 10^5$  células NB4/ml con 5 concentraciones de curcumina (0 $\mu$ M, 6.25 $\mu$ M, 12.5 $\mu$ M, 25 $\mu$ M y 50 $\mu$ M) (Sigma Aldrich, cat.#1386) en 3 tiempos (24h, 36h y 48h), además de un control negativo. Se evaluó la viabilidad celular a través del ensayo de azul de tripano, se tomaron 10 $\mu$ l de cada cultivo y se agregó azul de tripano (0.4%) (Sigma Aldrich, cat. #T8154) en una relación 1:1. Se contaron 100 células a través de microscopía óptica y se dividieron como vivas o muertas. El cultivo con 0 $\mu$ M de curcumina se tomó como el 100% de viabilidad para posteriormente realizar el cálculo respecto a los demás cultivos.

**Resultados.** A las 24h, curcumina disminuyó la viabilidad celular en 88.2% $\pm$ 2.3 a 6.25 $\mu$ M, 72.8% $\pm$ 3.5 a 12.5 $\mu$ M, 36.7% $\pm$ 3.5 a 25 $\mu$ M,

25.7% $\pm$ 3.8 a 50 $\mu$ M y 94% $\pm$ 3 con DMSO. A las 36h, disminuyó la viabilidad celular en 80.7% $\pm$ 6.8 a 6.25 $\mu$ M, 62.6% $\pm$ 4.1 a 12.5 $\mu$ M, 37.2% $\pm$ 6.2 a 25 $\mu$ M, 20.7% $\pm$ 2.3 a 50 $\mu$ M y 95.3% $\pm$ 4.1 con DMSO. A las 48h disminuyó la viabilidad celular en 52.4% $\pm$ 3.4 a 6.25 $\mu$ M, 27.5% $\pm$ 3.8 a 12.5 $\mu$ M, 20.9% $\pm$ 2.8 a 25 $\mu$ M, 10.1% $\pm$ 1.9 a 50 $\mu$ M y 95.4% $\pm$ 2.6 con DMSO.

### Viabilidad de la línea celular NB4 expuesta a ATRA

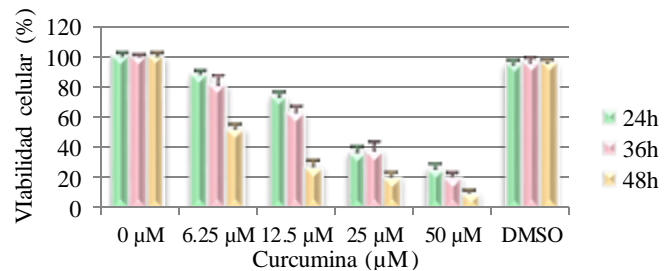


Fig. 1. Gráfica de porcentaje de viabilidad de la línea celular NB4 expuesta a distintas concentraciones de curcumina.

**Conclusiones.** Curcumina disminuye la viabilidad celular de una forma tiempo-dosis dependiente en células NB4, sugiriendo su efecto antiproliferativo y proapoptótico. Lo anterior fundamenta el diseño de estudios para su posible uso en el tratamiento de la LPA.

**Bibliografía.** 1. Joe B, Vijaykumar M, Lokesh BR. Biological properties of curcumin-cellular and molecular mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2004;44(2):97-111. 2. Wang ZY, Chen Z. Acute promyelocytic leukemia: from highly fatal to highly curable. *Blood.* 2008 Mar 1;111(5):2505-15 3. Lanotte M, Martin-Thouvenin V, Najman S, Balerini P, Valensi F, Berger R. NB4, a maturation inducible cell line with t(15;17) marker isolated from a human acute promyelocytic leukemia (M3). *Blood.* 1991 Mar 1;77(5):1080-6. 4. Mozziconacci MJ, Rosenauer A, Restouin A, Fanelli M, Shao W. et al. Molecular cytogenetics of the acute promyelocytic leukemia-derived cell line NB4 and of four all-trans retinoic acid-resistant subclones. *Genes Chromosomes Cancer.* 2002 Nov;35(3):261-70



## GENÉTICA MÉDICA

Clave	Mampara	Trabajo
GM 3	63	REPORTE DE UN CASO DE ICTISOSIS QUE AMPLIFICA EL GEN <i>STS</i> Y NO AMPLIFICA GEN ADYACENTE <i>PUDP</i> . <b>Organista Barrales Anayely</b> , Navarro Guadarrama Carlos Omar, Karina Villalba Guerrero, Dora Gaminio Gómez, Héctor Urueta Cuellar, Sergio A. Cuevas Covarrubias, Luz María González Huerta. <b>Hospital General de México Servicio de Genética</b> , IPN ESM, UNAM
GM 4	64	¿ES O NO ES? ESTUDIO MOLECULAR NO INFORMATIVO EN EL SÍNDROME DE MORQUIO. <b>Juan Francisco Ahumada Pérez</b> , Martha Elva Pérez Andrade, Victoria del Castillo Ruiz, Esther Lieberman Hernández. Departamento de Genética Humana, <b>Instituto Nacional de Pediatría (INP)</b> , Unidad de Genética de la Nutrición, INP/Instituto de Investigaciones Biomédicas-UNAM.
GM 5	65	ESCLEROCÓRNEA, MICROFTALMIA, AFAQUIA Y ANIRIDIA. REPORTE DE UNA MUTACIÓN NUEVA EN <i>FOXE3</i> . <b>Tania Barragán Arévalo</b> , Juan Carlos Zenteno Ruiz, Oscar Chacón Camacho, Natalia Quiroz Casian, Jessica Nava Valdez, Iris Vizzuett López, Ana Borbolla Pertierra, Victoria del Castillo Ruiz, Esther Lieberman Hernández. Departamento de Genética Humana, <b>Instituto Nacional de Pediatría</b> . Departamento de Genética, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Departamento de Oftalmología, Instituto Nacional de Pediatría.
GM 6	66	SÍNDROME DE MORQUIO: DIAGNÓSTICO EN EL PACIENTE ADOLESCENTE. <b>Aideé Alejandra Hernández Juárez</b> , Dione Aguilar y Méndez. <b>Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad</b> , Hospital Zambrano Hellion
GM 7	67	PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME ULNAR-MAMARIO. <b>Namibia Guadalupe Mendiola Vidal</b> , Mari Carmen Chima Galan, Yuritzí Santillan Hernandez, Liliana Garcia Ortiz. <b>Universidad Autónoma de Mexico, FES Iztacala</b> , Laboratorio de Genética del CMN 20 de Noviembre ISSSTE, Jefa de servicio de Genética Médica del CMN 20 de Noviembre ISSSTE
GM 8	68	SÍNDROME DE FEINGOLD TIPO 2, PRESENTACIÓN DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA. <b>Adriana Perez Grovas Saltijeral</b> , Alberto Bravo Hidalgo. Servicio de Genética Médica del <b>Instituto Nacional de Rehabilitación</b>

GM 9	69	HIPOMELANOSIS DE ITO COMO MANIFESTACIÓN CUTÁNEA DEL SÍNDROME DE TURNER, A PROPÓSITO DE UN CASO. <b>Hernández-Almaguer María Dolores</b> , Valenzuela-Montoya Julio César, Romero-San Luis José Rubén, Maciel-Maldonado María Genoveva, Soto-Serrano Sintia Jovana. <b>Facultad de Medicina UABC</b> , Hospital General de Ginecopediatria No. 31 IMSS
GM 10	70	MÚLTIPLES MALFORMACIONES ASOCIADAS A INFECCIÓN CONGÉNITA POR ZIKA: REPORTE DE CASO. <b>José Rafael Palma Baquedano</b> , Silvina Noemí Contreras Capetillo, Nina Valadez-González, Doris Pinto-Escalante, Norma Pavía Ruz. <b>Hospital General Dr. Agustín O’Horán</b> , Universidad Anáhuac Mayab, Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi. Universidad Autónoma de Yucatán
GM 11	71	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO Y GABINETE DE PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFÁN: ESTUDIO DE UNA SERIE DE CASOS. <b>Agustín Esteban Rodas-Serrano</b> , Liliana García-Ortíz, Yuritzi Santillán-Hernández, María del Carmen Chima-Galán, Paola Ramírez-Hernández, Eduardo Salazar-Valenzuela. Servicio de Genética, División de Medicina Genómica, <b>Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, Ciudad de México</b>
GM 12	72	FRECUENCIA DE LOS TRASTORNOS NEUROPSIQUIATRICOS ASOCIADOS A ESCLEROSIS TUBEROSA (TAND) EN UNA POBLACIÓN MEXICANA. <b>Zacil-Ha Vilchis Zapata</b> , Joao García Martínez, Damaris Estrella, Gabriela Gómez Mirafuentes. Laboratorio de Genética, <b>CIR “Dr. Hideyo Noguchi”, UADY</b> . Clínica Neural Mérida. Asociación Mexicana de Esclerosis Tuberosa, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán.
GM 13	73	SÍNDROME GIUFFRÉ-TSUKAHARA. REPORTE DE UN NUEVO CASO. <b>Thania Alejandra Aguayo-Orozco</b> , Rosa María Márquez González, Luis E. Figuera. Thania Alejandra Aguayo-Orozco, Rosa María Márquez González, Luis E. Figuera
GM 14	74	SÍNDROME DE NOONAN POR MUTACIÓN EN <i>SOS1</i> IDENTIFICADA MEDIANTE NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS). <b>Dione Aguilar y Méndez</b> , Cecilia Britton, Jesús Manuel Yañez Sánchez. <b>Hospital Zambrano Hellion</b> , Instituto de Cardiología y Medicina Vasculardel Hospital Zambrano Hellion
GM 15	75	NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 EN MOSAICO DE INICIO TARDÍO: REPORTE DE UN CASO. <b>David A. Apam-Garduño</b> , Jorge R. Cazarín-Barrientos, Nancy Xilotl-De Jesús, Sergio A. Cuevas-Covarrubias, María del Refugio Rivera-Vega. Clínica de Genodermatosis, pabellón de Dermatología, <b>Hospital General de México (HGM)</b> . Pabellón de Genética, HGM.
GM 16	76	SÍNDROME DE WARBURG MICRO TIPO 1, REPORTE DE CASO CON UNA VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN <i>RAB3GAP1</i> . <b>Shadai Chávez López</b> , Marisol Ibarra Ramírez, Luis Daniel Campos Acevedo, Laura E. Martínez de Villarreal. Depto. De Genética. <b>Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” UANL</b>

GM 17	77	CONDRODISPLASIA PUNCTATA RIZOMÉLICA TIPO 1: REPORTE DE MUTACIONES HETEROCIGOTAS COMPUESTAS EN PEX7 EN UNA PACIENTE DEL NORTE DE MÉXICO. <b>Carolina Isabel Galaz Montoya</b> , Raúl Eduardo Piña Aguilar. <b>Universidad de Sonora</b> , University of Aberdeen
GM 18	78	HIPOMELANOSIS DE ITO. REPORTE DE CASO CLÍNICO CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA. <b>Manuel Alejandro Garay Rodríguez</b> , Moris Alejandro López Arriaga, Alejandro Ceballos Sandoval, Silvia Porras Rangel, Rosario Hernández Ramírez, Alan Johan Chavolla Canal, César Eduardo Monterrubio Ledezma. <b>Área de Genética y Laboratorio de Citogenética en Clínica Down de la Clínica de Atención Especial</b> , Centro de Rehabilitación Integral “Dra OMA”, DIF Jalisco, SSJ. Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud Universidad de Guadalajara. Hospital General Regional No 46, IMSS
GM 19	79	ENFERMEDAD DE CAMURATI-ENGELMANN: DIAGNOSTICO CLÍNICO, RADIOLÓGICO Y MOLECULAR. <b>Karla García Helmes</b> , Melania Abreu Gonzalez, Luis Alberto Pérez Méndez. <b>Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Oaxaca</b> , Laboratorio Genos Médica
GM 20	80	SÍNDROME DE PTERIGIUM POPLÍTEO Y MUTACION EN EL EXÓN 4 DE <i>IFR6</i> . <b>Miriam Hidalgo-Ostoa</b> , Samantha López-Ramírez, Rosa Angélica Rosales-De Ávila, Viridiana Arévalo-Fragoso, Yuritzi Santillán-Hernández, Liliana García-Ortíz, María del Carmen Chima-Galán
GM 21	81	GEN <i>GUCY2C</i> ASOCIADO A DIARREA TIPO 6. REPORTE DE UN CASO EN EL HOSPITAL GENERAL NAVAL DE ALTA ESPECIALIDAD. <b>Mirelle Kramis Hollands</b> , Alejandro Loredó Mayer, Claudia Altamirano Barragan, Jessica Victoria Escobedo Castro, Gustavo Esquivel Martínez, Ramón Eduardo Salgado Sangri, Mariana Reyes Rosales, Oliver De la Torre García. Genetics and Health; Pediatría, Genética Médica, <b>Hospital General Naval de Alta Especialidad, SEMAR</b> .
GM 22	82	INFORME DE 2 CASOS MEXICANOS CON DISTROFIA MUSCULAR DEL ANILLO ÓSEO TIPO 2B Y 2D ASOCIADA A DISTROGLICANOPATÍA MUSCULAR. <b>Olivera-Bernal GC</b> , Ruiz-Cruz ED, Ricárdez-Marcial EF, González-Cuevas AR. <b>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Genética</b>
GM 23	83	EPILEPSIA INTRATABLE EN UNA LACTANTE CON DEFICIENCIA DE PROTEÍNA BIFUNCIONAL D (SÍNDROME PSEUDO-ZELLWEGER). <b>Sandra Olvera Molina</b> , Saadet Mahmutoglu, E. Lizbeth Mellín-Sánchez, Lucina Bobadilla Morales, Alfredo Corona Rivera, Jorge Román Corona Rivera. Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética y Servicio de Patología, <b>Hospital Civil de Guadalajara, “Dr. Juan I. Menchaca”</b> . Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, CUCS, Universidad de Guadalajara

GM 24	84	VARIABILIDAD EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL SINDROME MANITOBA OCULOTRICOANAL. <b>María Angélica Ramírez-Hernández</b> , F. Javier Martínez-Macías, Elizabeth Acosta-Fernández, Sandra Olvera-Molina, Mireya Orozco-Vela, Lucina Bobadilla-Morales, Jorge Román Corona-Rivera. <b>Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, CUCS, Universidad de Guadalajara</b> ; Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”
GM 25	85	DESCRIPCIÓN DE UN GRUPO DE FAMILIAS MEXICANAS CON DISPLASIA DE CADERA. <b>Judit Angélica Ramírez Rosete</b> , Alonso Hurtado Vázquez, Alberto Hidalgo Bravo, Sergio Peralta Cruz, Antonio Redón Tavera, Ramiro Cuevas Olivo, José Antonio Martínez Junco, Mauricio Mendoza Jiménez, Margarita Valdés Flores. <b>Instituto Nacional de Rehabilitación</b>
GM 26	86	CONFIRMACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG COMO MANIFESTACIÓN ASOCIADA AL SÍNDROME COFFIN-SIRIS. <b>Rivas-Soto Gemma</b> , Ríos-Flores Izabel Maryalexandra, Acosta-Fernández Elizabeth, Olvera-Molina Sandra, Tavares-Macías Geronimo, Solís-Ledezma Susana, Orozco-Vela Mireya, Ramírez-Hernández María Angélica, Bobadilla-Morales Lucina, Corona-Rivera Alfredo, Corona-Rivera Jorge Román
GM 27	87	LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA: ALTERACIONES AUDIOLÓGICAS, OTONEUROLÓGICAS Y FONIÁTRICAS. REPORTE DE UNA FAMILIA. <b>Mario René Romero González</b> , Gloria de Lourdes Llamosa García, Juana Inés Navarrete Martínez, FA Libia María Botero Tobón. Servicios de: Audiología, <b>Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos</b> , Neurología y Genética Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos y Práctica Privada
GM 28	88	NUEVA MUTACIÓN SIN SENTIDO DEL GEN <i>T RPS1</i> EN SÍNDROME TRICORRINOFALÁNGICO TIPO 1. <b>Jhonatan Rosas</b> , Beatriz Sánchez, Luz M. González, Karina Villalba, Sergio Cuevas, Osvaldo M. Mutchinick. Departamento de Genética. <b>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán</b> ; Departamento de Genética, Hospital General de México
GM 29	89	HALLAZGOS NEURORADIOLÓGICOS Y SU CORRELACIÓN CON EL ESTADO COGNITIVO Y FENOTIPO EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I Y II. <b>Sánchez-Sánchez Luz María</b> , Lozano-Montes Pamela Denis, De la Portilla-Villanueva Mario Alberto, Cenicerros-Salazar Aldo Enrique. <b>Hospital de Especialidades UMAE 25, Monterrey, N.L.</b>
GM 30	90	FAMILIA MEXICANA CON GENOTIPO HETEROCIGOTO COMPUESTO PARA VARIANTES PATOGENICAS EN <i>GJB2</i> Y <i>GJB6</i> COMO CAUSA DE HIPOACUSIA RECESIVA. <b>Leticia Flores Gallegos</b> , Melania Abreu González, Selena Gutiérrez Martínez. <b>Hospital Ángeles Lomas</b> , Laboratorio de Biología Molecular Genos Médica



## ¿ES O NO ES? ESTUDIO MOLECULAR NO INFORMATIVO EN EL SÍNDROME DE MORQUIO

Juan Francisco Ahumada Pérez<sup>1</sup>, Martha Elva Pérez Andrade<sup>2</sup>, Victoria del Castillo Ruiz<sup>1</sup>, Esther Lieberman Hernández<sup>1</sup>. 1. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría (INP), 2. Unidad de Genética de la Nutrición, INP/Instituto de Investigaciones Biomédicas-UNAM.  
 juanf.ap1991@gmail.com, asesor: estherlieberman@yahoo.com.mx  
 Palabras clave: mucopolisacaridosis IV-A, síndrome de Morquio.

**Introducción.** El síndrome de Morquio o Mucopolisacaridosis IVA (MPSIVA) es provocado por variantes patogénicas en el gen *GALNS* que codifica para la enzima N-acetilgalactosamina-6-sulfato sulfatasa (GALNS) con el consecuente acúmulo de condroitín-6-sulfato (CS) y queratán sulfato (QS). Los individuos afectados cursan con un fenotipo somático y esquelético característico: talla baja desproporcionada y disostosis múltiple con pectus carinatum, cifoescoliosis, hiperlaxitud articular, genu valgo y marcha anormal. Los datos clínicos, radiológicos y bioquímicos urinarios establecen el diagnóstico de sospecha. El análisis enzimático en sangre periférica o leucocitos es el método diagnóstico definitivo. El estudio molecular permite establecer el mecanismo génico que originó el padecimiento.

**Reporte de casos.** Paciente 1. Edad 11 años, 2a. gesta de padres sanos, endogamia positiva, embarazo y nacimiento sin alteraciones. A los 3 años la madre nota falla de medro y deformidades óseas.

Paciente 2. Edad 7 años, 2a. gesta de padres sanos, endogamia positiva, embarazo y nacimiento sin alteraciones. A los dos años la madre nota deformidad en tórax.

Ambas provienen de la misma región geográfica, acuden al INP para abordaje integral.

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio y moleculares de ambas pacientes**

	Paciente 1	Paciente 2
Talla	93.5 cm Z -9.1	83 cm Z -7.6
Desarrollo cognitivo	Normal	Normal
Facies tosca	+	+
Opacidad corneal	+	-
Tórax corto	+	+
Pectus carinatum	+	+
Cifosis/escoliosis	+	+
Hiperlaxitud articular	+	-
Genu valgo	+	+
Marcha anormal	+	+
Determinación enzimática de GALNS en papel filtro	0.8 µmol/L/h (n>2)	<0.1 µmol/L/h (n≥2)
Excreción de CS y QS en orina	Aumentada	Aumentada
Actividad de GALNS en leucocitos/fibroblastos	0.0000 nMol/mg prot/18h (n 44.4-231.7)	0.0000 nMol/mg prot/18h (n 44.4-231.7)
Estudio molecular		
Secuenciación Sanger	c.726C>T (homo) Benigna c.1449G>A (homo) Benigna c.*36G>A (homo) Benigna Negativo	Ninguna variante identificada Negativo
qPCR		

**Métodos.** En las dos pacientes se realizó determinación enzimática de GALNS de sangre periférica en papel filtro y leucocitos, análisis de excreción urinaria de CS y QS por electroforesis y estudio molecular por qPCR y secuenciación Sanger,

Se compararon las secuencias obtenidas con la secuencia de referencia NM\_000512.4 del gen *GALNS* mediante un programa informático. Se clasificaron las variantes encontradas con las bases de datos ClinVar, dbSNP y 1000 Genomes. El estudio enzimático y molecular se realizó por duplicado en cada paciente.

**Resultados.** En ambos casos se demostró actividad enzimática de GALNS deficiente y excreción urinaria de CS y QS aumentada. Los hallazgos encontrados por secuenciación Sanger y qPCR se reportan en la Tabla 1. En una de las pacientes se encontraron tres variantes previamente reportadas como benignas.

**Discusión.** Se reportan dos pacientes femeninas con datos clínicos, radiológicos y bioquímicos característicos de MPSIVA. Aunque el análisis enzimático de GALNS demostró actividad deficiente el estudio molecular no demostró variante patogénica alguna en el gen *GALNS* (mutaciones puntuales exónicas, en los sitios donador y aceptor del "splicing", en regiones no traducidas, grandes deleciones y duplicaciones). Cabe mencionar que el laboratorio de referencia reportó como poco probable el diagnóstico de MPSIVA.

Con base en los resultados moleculares, inferimos que la variante patogénica se encuentra en regiones reguladoras o intrónicas profundas que afecten el mecanismo de "splicing". Es mandatorio realizar RT-PCR y Secuenciación de Nueva Generación.

**Conclusiones.** Este trabajo demuestra que un estudio molecular no informativo en una enfermedad por depósito lisosomal, no descarta el diagnóstico de la misma. El profesional de la salud tiene que ser cuidadoso con la interpretación de los estudios solicitados a fin de establecer de manera correcta y oportuna el diagnóstico en sus pacientes y así brindar asesoramiento genético de certeza.

**Bibliografía.**1. Politei J, et al. 2015. Arch Argent Pediatr. 113:359-364. 2. Hendriksz CJ, et al. 2013. Mol Genet Metab. 110:54-64. 3. Tomatsu S, et al. 2014. PediatrEndocrinol Rev. 12:141-151. 4. Suárez JL, et al. 2015. Rev Chil Pediatr. X:1-10.

## ESCLEROCÓRNEA, MICROFTALMIA, AFAQUIA Y ANIRIDIA.

### REPORTE DE UNA MUTACIÓN NUEVA EN *FOXE3*

Tania Barragán Arévalo<sup>1</sup>, Juan Carlos Zenteno Ruiz<sup>2</sup>, Oscar Chacón Camacho<sup>2</sup>, Natalia Quiroz Casian<sup>2</sup>, Jessica Nava Valdez<sup>2</sup>, Iris Vizzuett López<sup>3</sup>, Ana Borbolla Pertierra<sup>3</sup>, Victoria del Castillo Ruiz<sup>1</sup>, Esther Lieberman Hernández<sup>1</sup>

1. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México

2. Departamento de Genética, Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Ciudad de México

3. Departamento de Oftalmología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

[tania.brrgn@hotmail.com](mailto:tania.brrgn@hotmail.com), [estherlieberman@yahoo.com.mx](mailto:estherlieberman@yahoo.com.mx)

Palabras clave: *FOXE3*, esclerocórnea, microftalmia

**Introducción.** La esclerocórnea consiste en la opacidad de toda la córnea o de su periferia, acompañada por neovascularización, con un radio de curvatura similar al de la esclerótica y sin una causa inflamatoria conocida. Está relacionada con alteración en la migración de las células de la cresta neural entre el epitelio y endotelio corneal durante el desarrollo fetal (1). Se conocen alrededor de 5 genes relacionados con esclerocórnea, dentro de los que se encuentra *FOXE3* (Forkhead Box E3; OMIM 601094) localizado en 1p33. Las mutaciones homocigotas en *FOXE3* causan esclerocórnea en asociación con microftalmia, afaquia, aniridia y displasia retiniana, las mutaciones heterocigotas se han asociado con disgenesia del segmento anterior (2).

**Objetivo.** Análisis clínico y molecular de un paciente con esclerocórnea/microftalmia.

**Material.** Masculino de 6 años que acude al Instituto Nacional de Pediatría por alteraciones oculares múltiples.

**Métodos.** Se realizó evaluación clínica integral y ocular en los servicios de Genética y Oftalmología del INP así como en el Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana en donde se extrajo DNA genómico de leucocitos del paciente y ambos padres. Se amplificó por PCR el gen *FOXE3*. Los amplicones fueron purificados y secuenciados con el método BigDye Terminator (Applied Biosystems, Foster City, CA) Las secuencias obtenidas se compararon con las del gen silvestre en ENSEMBL.

**Resultados.** Masculino de 6 años de edad, gesta 3 de padres sanos, consanguíneos y endogámicos. Dos hermanos sanos. Gestación, nacimiento y desarrollo psicomotor normales. Al nacimiento se diagnosticó como aniridia bilateral. Al acudir al INP se detectó esclerocórnea y microftalmia. Agudeza visual en ojo derecho (OD) movimiento de manos, ojo izquierdo (OI) no percibe luz. PIO

OD 13 mmHg, anexos sin alteraciones. El OD presenta hiperemia bulbar a expensas de aumento en la trama vascular episcleral, córnea opaca, heterogénea, curvatura continua con la esclera ovalada en sentido horizontal, macropannus, (Fig 1). OI con conformador por ptisis bulbi (Fig 2). La ecografía en OD: vítreo con opacidades, hialoides posterior parcialmente desprendida, retina y coroides aplicadas y excavación del nervio óptico mediana, longitud axial de 19.94 mm. Por Ultrabiomicroscopia se demostró aniridia, afaquia y vítreo anteriorizado.

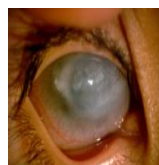


Fig1. Fenotipo del OD



Fig2. Ptisis bulbi por IRM

El estudio molecular de *FOXE3* demostró una mutación homocigota c.291 C>G (p.Ile97Met) en el exón 1 del gen *FOXE3*. Ambos padres son heterocigotos para la mutación. (Fig 3.)

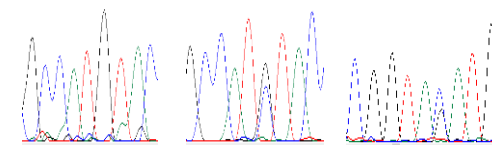


Fig.3 Caso índice

Madre

Padre

**Conclusiones.** Mutaciones en *FOXE3* pueden provocar un espectro de alteraciones oculares tales como esclerocórnea, microftalmia, afaquia y aniridia. El análisis del gen permite brindar asesoramiento genético de certeza. El reporte de este caso amplía el conocimiento de las diferentes variantes patógenas de *FOXE3*

#### Bibliografía

1. Elliott JH, Feman SS, O'Day DM, Garber M. Hereditary sclerocornea. Arch Ophthalmol 1985; 103:676-9.
2. Valleix S, Niel F, Nedelec B, Algron MP, Schwartz C. Homozygous nonsense mutation in the *FOXE3* gene as a cause of congenital primary aphakia in humans. Am J Hum Genet 2006; 79:358-64.



## SÍNDROME DE MORQUIO: DIAGNÓSTICO EN EL PACIENTE ADOLESCENTE

Aideé Alejandra Hernández Juárez<sup>1</sup>, Dione Aguilar y Méndez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad, <sup>2</sup> Hospital Zambrano Hellion

[aideeale@hotmail.com](mailto:aideeale@hotmail.com), [genetica.monterrey@gmail.com](mailto:genetica.monterrey@gmail.com)

*Palabras clave:* Síndrome de Morquio, GALN2, GLB1, galactosa 6 sulfatasa

**Introducción.** El Síndrome de Morquio (SM) es un padecimiento raro de herencia autosómica recesiva, caracterizado por la acumulación de queratán sulfato en distintos tejidos. Se conoce también como Mucopolisacaridosis (MPS) IV. Su incidencia es 1/200,000 a 1/300,000 nacimientos. Existen dos variantes no alélicas (Tipo A, OMIM 253000 y Tipo B, OMIM 253010) debidas a deficiencias enzimáticas por mutaciones en *GALNS* (locus 16q24.3) ó *GLB1* (locus 3p22.3). El SM presenta un amplio espectro de manifestaciones clínicas, entre ellas: talla baja y afección ósea, pero con inteligencia preservada. Actualmente existe terapia de reemplazo enzimático que mejora la calidad de vida de los pacientes.

Se presenta un caso clínico de SM IV tipo A con retraso en el diagnóstico que ejemplifica la importancia del diagnóstico precoz para ofrecerles tratamiento.

**Material.** Paciente femenino de 14 años de edad, mexicana, originaria de San Luis Potosí, padres y abuelos mexicanos. Producto de la segunda gesta de padres sanos, no consanguíneos. Presentó retraso en el desarrollo psicomotor, logrando deambulación a los 2 años 6 meses, con caídas frecuentes. A los 4 años de edad la madre notó entoscamiento facial y deformidades esqueléticas. Detención del crecimiento a los 7 años. Durante su adolescencia cambio de residencia a la ciudad de Monterrey, N.L. en donde se realizó el diagnóstico de MPS IV en base a las manifestaciones clínicas y determinación de actividad enzimática.

Paciente en silla de ruedas por limitación de la marcha. Presenta talla baja (100 cm), cuello corto, facies tosca, opacidades corneales, boca ancha, prognatismo, pectus carinatum, escoliosis torácica, rectificación de lordosis lumbar, limitación de movimiento de hombros, hipermovilidad de articulaciones distales, genu valgum, mano corta con apariencia de mano en garra.

**Métodos.** Ante la sospecha clínica de MPS IV se solicitaron valoraciones y estudios complementarios. En el ecocardiograma se reportó corazón sin alteraciones estructurales. La radiografía de columna con escoliosis torácica, rectificación de lordosis lumbar. Oftalmología reportó miopía OD: -11.00/-3.50/10°. OS: -13.00/-2.75/165°.

### Resultados.

Se solicitó dosaje de la enzima galactosa 6 sulfatasa en gotas de sangre en papel filtro, reportando un valor de 0,2 (valor normal mayor de 8,0).

**Conclusiones.** El diagnóstico de SM IV tipo A es un padecimiento raro y subdiagnosticado. Por lo que, si no se tienen los conocimientos suficientes, es difícil identificarlo, sobre todo en etapas iniciales de la enfermedad.

La importancia del diagnóstico temprano radica en que es una de las pocas enfermedades genéticas para las cuales existe una alternativa farmacológica como parte del tratamiento del paciente, especialmente en estos casos en donde no existe afección neurológica. Así como la detección de familias en riesgo de volver a presentar el padecimiento que requieren asesoramiento genético.

### Bibliografía.

1. Guevara-Márquez, Y. C., Vela-Amieva, M., Echenique, J. C. J., et al. Manifestaciones oftalmológicas de los errores innatos del metabolismo. *Acta Pediátrica de México*, 2013; 34: 212-224.
2. Hendriksz, C. J., Al-Jawad, M., Berger, K. I., et al. Clinical overview and treatment options for non-skeletal manifestations of mucopolysaccharidosis type IVA. *Journal of inherited metabolic disease* 2013; 36: 309-322.
3. Hendriksz, C. J., Burton, B., Fleming, T. R., et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. *Journal of inherited metabolic disease* 2014; 37; 979-990.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME ULNAR-MAMARIO.

Namibia Guadalupe Mendiola Vidal<sup>1</sup>, Mari Carmen Chima Galan<sup>2</sup>, Yuritzi Santillan Hernandez<sup>3</sup>, Liliana García Ortiz<sup>2</sup>

Universidad Autónoma de México, FES Iztacala<sup>1</sup>, Laboratorio de Genética del CMN 20 de Noviembre ISSSTE<sup>2</sup>, Jefa de servicio de Genética Médica del CMN 20 de Noviembre ISSSTE<sup>3</sup>.

[namibia.m.v@outlook.com](mailto:namibia.m.v@outlook.com)

SUM, ULNAR MAMARIO, TBX3

**Introducción:** El síndrome Ulnar-mamario (SUM) fue descrito por primera vez en 1975 por McKusick, a la fecha se han reportado 117 casos aproximadamente; se trata de un padecimiento autosómico dominante con penetrancia incompleta. Se ha asociado con mutaciones en genes de la familia T-box, específicamente el factor de transcripción T-box 3 (*TBX3*), el cual se encuentra involucrado en el proceso de desarrollo de extremidades superiores, tejido mamario, placenta, útero, vejiga, hígado, corazón y tejido glandular (suprarrenales, pituitarias y tiroides), también está implicado en la patogénesis del cáncer de mama y de otros cánceres al afectar la adhesión celular, la proliferación y senescencia. Dentro de las mutaciones más frecuentes se han reportado deleciones y errores en corte y empalme, lo cual provoca haploinsuficiencia del factor de transcripción *TBX3*, reduciendo su unión al DNA.

El objetivo de este trabajo es realizar un análisis de las manifestaciones clínicas y la búsqueda de la mutación causal en este paciente, posteriormente discutir sobre la fisiopatología de la enfermedad.

**Material y métodos:** Después de realizar la descripción clínica de nuestro paciente, proponemos realizar la búsqueda de la mutación causal; inicialmente se analizarán el exón 1, 2, 5, 6 y 7, en donde fueron reportadas por *M. Bamshad and Cols* mutaciones de tipo deleción, inserción, corte y empalme, sin sentido y de sentido equivocado. En caso de no encontrar mutaciones en los exones antes mencionado se procederá a la búsqueda de alteraciones en el resto del gen, ya que también se han encontrado alteraciones en regiones *UTR*.

**Resultados:** Paciente masculino de 2 años de edad, es referido al servicio de genética por mal formación a nivel de extremidad superior izquierda.; dentro de los antecedentes de importancia: criptorquidia derecha y crisis convulsivas desde Enero del 2016, actualmente bajo tratamiento farmacológico; desarrollo psicomotor desfasado para la edad.

En la exploración física se encontró, talla de 93 cm (percentil...), peso 11.4 kg (percentil...), perímetro cefálico de 48 cm (...), paciente reactivo, implantación baja de línea capilar anterior, posterior sin antraciones, frente ancha, filtrum ancho y

aplanado, sin compromiso cardiorrespiratorio, se palpa hernia umbilical reductible, geneales fenotípicamente masculinos con presencia de recidiva de hernia umbilical derecha, extremidades superior derecha con acortamiento de antebrazo, ausencia de 3, 4 y 5 dedo, con probable aplasia de metacarpianos, extremidad superior izquierda con fusión de falanges distal y media del 5 dedo, a nivel de extremidades inferiores clinodactilia del 5 dedo del pie derecho.

**Conclusiones:** El SUM presenta una alta variabilidad fenotípica, anteriormente se atribuía a las diferentes mutaciones que se presentan dentro y fuera del gen, así como la diferencia de las concentraciones requeridas del gen *TBX3* en el desarrollo embrionario específico de un órgano o a la participación de otros genes de la familia T-box que ayudarían a compensar la falta de *TBX3* en otros tejidos.

Actualmente se ha descrito que el gen *TBX3* cuenta con un ORF para tres transcritos, que inicialmente se pensaba generaban una proteína trunca ya que afectaban sitios de alta homología, diversos estudios han encontrado que mutaciones de tipo inserción y deleción, producen cambios de marco de lectura, generando una proteína con función dominante negativa asociada a un fenotipo más severo. En el caso de nuestro paciente presenta una deformación severa en la extremidad superior izquierda, por lo cual consideramos necesario descartar la presencia de malformaciones a nivel de otros órganos; además de buscar la mutación causal, ayudándonos a comprender mejor la fisiopatología de la enfermedad.

**Agradecimientos:** Agradezco al equipo médico y de laboratorio del CMN 20 de noviembre por permitirme participar en este proyecto.

### Bibliografía:

1. Ballim RD, Papaioannou VE, Prince S. 2012. Mol Biol Cell. Vol ;23(12):2362-72.
2. Bamshad M<sup>1</sup>, Le T, Watkins WS, Dixon ME, Kramer BE, Roeder AD, et al. 1999. Am J Hum Genet. Vol;64(6):1550-62.
3. Frank DU, Emechebe U, Thomas KR, Moon AM. 2013. Plos One. Vol;8(7):e67841.
4. Loyal J, Laub DR. 2014. *Eplasty*.;14:ic35.
5. Tanteles GA<sup>1</sup>, Nicolaou N, Syrimis A, Metaxa R, Nicolaou M. Et al. 2017 Clin Dysmorphol. Apr;26(2):61-65.

## SÍNDROME DE FEINGOLD TIPO 2, PRESENTACIÓN DE CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Adriana Perez Grovas Saltijeral<sup>1</sup>, Alberto Bravo Hidalgo<sup>1</sup>

1. Servicio de Genética Médica del Instituto Nacional de Rehabilitación

[pgs.adriana@gmail.com](mailto:pgs.adriana@gmail.com), [ahidalgo@inr.gob.mx](mailto:ahidalgo@inr.gob.mx)

Palabras clave: Feingold., Braquimesofalange, MIR17HG

**Introducción.** El síndrome de Feingold tipo 2 (MIM609415), es una entidad genética rara, con modo de herencia autosómico dominante. Se ha reportado en 13 pacientes con características clínicas dentro del siguiente espectro: retraso global del desarrollo / déficit intelectual, talla baja, microcefalia, dismorfias faciales, braquimesofalanges (característicamente de la segunda falange del 2º dedo y ortejos), braquidactilia, clinodactilia del 5to dedo bilateral, sindactilia cutánea, pulgares hipoplásicos, cardiopatía congénita, alteraciones esqueléticas asociadas no específicas y antecedentes heredofamiliares del síndrome. El análisis molecular de los pacientes diagnosticados con este síndrome, ha encontrado deleciones en el locus 13q31.3-32.1 que constantemente involucran el gen *MIR17HG*.

### Material y métodos

**Caso clínico.** Se trata de un paciente femenino de 14 años de edad, sin antecedentes de importancia. A la exploración física se observó talla de 152.5cm (PC 25-50), pabellones con helix plegado hipoplásico, pliegue retroauricular derecho, pseudoinfris, fisuras palpebrales ligeramente descendidas y alargadas; nariz con punta bulbosa, paladar alto, úvula central y pequeña. Además, displasia ungueal, así como braquisindactilia. Las radiografías de manos y pies mostraron braquimesofalange de 2º dedo y 2º orjejo bilateral, sindactilia y clinodactilia del 5to dedo bilateral. A nivel de columna se encontró hemivértebra en T1 y arco costal supranumerario. En extremidades inferiores presenta genu valgo y hallux valgus bilateral. La valoración de Psicología reportó déficit intelectual leve, mediante escala de Wechsler. La RM de encéfalo mostró colpocefalia asociada a hipotrofia de cuerpo caloso y fosa posterior pequeña.



Por USG renal se detectó pielocaliectasia bilateral. Se realizó cariotipo en sangre periférica, encontrándose un complemento cromosómico 46,XX; sin reportar alteraciones estructurales o numéricas. Los datos clínicos encontrados en la



paciente, coinciden clínicamente con el Síndrome de Feingold tipo 2.

**PCR tiempo real.** Se realizó PCR en tiempo real para determinar la dosis génica del locus 13q31.3-32.1 que contiene el gen *MIR17HG*.

**Discusión.** El síndrome de Feingold tipo 2 se caracteriza clínicamente por presentar microcefalia, talla baja, déficit intelectual, braquimesofalange del 2º, braquidactilia y sindactilia cutánea. Éste síndrome es resultante de la deleción heterocigota del gen *MIR17HG*, hospedero del cluster MIR17-92, cuenta con 4 exones y codifica para un transcrito primario policistronico que produce al menos 6 miRNAs maduros. El fenotipo varía porque las deleciones no siempre son del mismo tamaño lo que impolca que hay pérdida de otros genes.

**Conclusiones.** El paciente reportado cuenta con datos que coinciden con dicha entidad clínica, como déficit intelectual, braquimesofalange y braquisindactilia, así como otras previamente descritas como dismorfias faciales, malformaciones costo-vertebrales y antecedente de displasia de cadera. Hasta la fecha existen 13 casos reportados, todos involucran deleción del *MIR17HG*, sin embargo, se desconoce el mecanismo molecular subyacente, por lo que se deben reportar mas casos para explicarlo.

### Bibliografía

1. Kirchoff M, et al. 2009. Am J Med Genet. 149A:89
2. Grote LE, Repnikova EA, Amudhavalli SM. 2015. Am J Med Genet Part A 167A:3219–3225.
3. J.M. Valdes-Miranda et al. European Journal of Medical Genetics 57 (2014) 60e64.
4. Hanis S. Sharaidina, Stephen Knipeb, Nicole Baine and Himanshu Goela. 2013. Clinical Dysmorphology. Vol 22 No 2. 68-70.
5. Loïc de Pontual, et al. 2012. Nat Genet.; 43(10): 1026–1030
6. Ganjavi H, Siu VM, Speevak M, et al. BMJ Case Rep Published online:2014. doi:10.1136/bcr-2014-207501

## HIPOMELANOSIS DE ITO COMO MANIFESTACIÓN CUTÁNEA DEL SÍNDROME DE TURNER, A PROPÓSITO DE UN CASO

Hernández-Almaguer, María Dolores<sup>1</sup>, Valenzuela-Montoya, Julio César<sup>2</sup>, Romero-San Luis, José Rubén<sup>2</sup>, Maciel-Maldonado, María Genoveva<sup>2</sup>, Soto-Serrano, Sintia Jovana<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Facultad de Medicina UABC; <sup>2</sup> Hospital General de Ginecopediatría No. 31 IMSS

Email mail: [dradoloreshdz@gmail.com](mailto:dradoloreshdz@gmail.com)

Palabras clave: Hipomelanosis de Ito, Síndrome de Turner

**Introducción.** El Síndrome de Turner (ST) es una cromosopatía caracterizada por la pérdida total o parcial de un segundo cromosoma sexual, caracterizado por talla baja y otras alteraciones esqueléticas, falla ovárica e infertilidad. Aunque la etiología es una monosomía del X en un 50% de los casos, es frecuente encontrar mosaicos cromosómicos<sup>1</sup>. Las pacientes frecuentemente presentan estigmas cutáneos que pueden servir como marcadores de esta condición: nevos melanocíticos (presentes en un 25% to 70% de los pacientes, en número mayor al de la población general), manchas café con leche, xerosis, dermatoglifos alterados, cutis vertici gyrata, malformaciones vasculares, etc<sup>2</sup>. La Hipomelanosis de Ito (HI) es una genodermatosis caracterizada por alteraciones en el patrón de pigmentación frecuentemente asociada a mosaicismos cromosómicos cutáneos<sup>3</sup>.

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer las características de la HI como una manifestación posible del ST.

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Femenino de 1 año 7 meses, referida a valoración genética por dismorfias. Como antecedente, exposición prenatal a fenitoína. Embarazo normo-evolutivo resuelto por cesárea y egresada como sana. Presenta retraso del desarrollo psicomotor y dismorfias menores por lo que se canaliza al servicio de Genética para valoración. A la exploración física (figura 1) se observa: talla baja, plagiocefalia, implantación de cabello baja, hipertriosis, frente corta, orejas rotadas y de implantación baja, hipertelorismo, puente nasal deprimido y ancho, cuello corto y ancho, teletelia, sindáctila en segundo y tercer dedos de mano derecha, uñas hipoplásicas, cubito valgo, manchas hipocrómicas en tórax, abdomen y extremidades que siguen las líneas de Blaschko, con parones lineales y en remolino. Por las dismorfias y las lesiones cutáneas le fue solicitado un cariotipo en fibroblastos.

**RESULTADOS.** Su cariotipo en sangre periférica reporta 45,X.



Figura 1. Se aprecian dismorfias faciales: cabello de implantación baja, hipertelorismo, puente nasal deprimido, boca en carpa, orejas de implantación baja, así como patrones lineales de hipopigmentación en tórax y extremidad inferior.

**CONCLUSIONES.** Las alteraciones cromosómicas en mosaico limitadas a piel son una causa común y conocida de patrones anómalos de la pigmentación cutánea, y aunque hay menos de 10 casos reportados en pacientes con ST<sup>4,5</sup>, es importante identificarlos puesto que su cuadro clínico incluirá retraso mental, epilepsia, escoliosis y otras malformaciones esqueléticas, cardíacas (diferentes a la coartación aórtica), oculares y dentales; que no son habituales en ST. Aunque en sangre no se evidenció un mosaicismo, este debe estar localizado en piel, por lo que es importante que en pacientes con este tipo de lesiones su abordaje se complemente también con un cariotipo en piel que permitirá asesorar de forma adecuada a la paciente y su familia

### BIBLIOGRAFIA

1. C. A. Bondy. Clinical practice guideline: care of girls and women with Turner syndrome: a guideline of the Turner Syndrome Study Group. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2007, 92 (1), 10–25.
2. Lowenstein E, Kim K, Glick S. Turner's syndrome in dermatology. *J Am Acad Dermatol*, 2004 May; 50 (5): 767-76.
3. Failla, Pinella & Romano, Corrado & Schepis, Carmelo. Hypomelanosis of Ito: A syndrome requiring a multisystem approach. *The Australasian journal of dermatology*. 1927. 38. 65-70.
4. Pigmentary Mosaicism Following the Lines of Blaschko in a Girl with a Double Aneuploidy Mosaicism: (47,XX,+7/45,X) Rene'e CN, Jonkman MF, Muis N, et al.
5. Pigmentary mosaicism and mosaic Turner syndromes. *J Am Acad Dermatol*. 52 (5) 2005



## MÚLTIPLES MALFORMACIONES ASOCIADAS A INFECCIÓN CONGÉNITA POR ZIKA: REPORTE DE CASO

José Rafael Palma Baquedano<sup>1,2</sup>, Silvina Noemí Contreras Capetillo<sup>1,3</sup>, Nina Valadez-González<sup>3</sup>, Doris Pinto-Escalante<sup>3</sup>, Norma Pavía-Ruz<sup>3</sup>.<sup>1</sup>Hospital General Dr. Agustín O'Horán, <sup>2</sup> Universidad Anáhuac Mayab, <sup>3</sup>Centro de Investigaciones Regionales Dr. Hideyo Noguchi. Universidad Autónoma de Yucatán, [rafa\\_palma4@hotmail.com](mailto:rafa_palma4@hotmail.com), [silvina.contreras@correo.uady.mx](mailto:silvina.contreras@correo.uady.mx)

*Palabras Clave: Zika virus prenatal, malformaciones congénitas*

**Introducción:** El virus Zika (ZIKV) es un flavivirus que circula en Yucatán a través del mosquito *Aedes Aegypti*. Produce una enfermedad exantemática leve (cefalea, fiebre, artralgias, mialgias, y exantema maculopapular) aunque la mayoría de las personas cursan asintomáticas. El ZIKV se asocia con defectos congénitos cuando infecta a mujeres embarazadas principalmente en el primer trimestre. Yucatán, es la región que mayor número de mujeres embarazadas infectadas por ZIKV reportado al Sistema de Vigilancia Epidemiológica. A partir de la alerta epidemiológica emitida a principios del 2016 por la OMS por el riesgo sanitario de la asociación del ZIKV con defectos congénitos, es tarea de la comunidad científica definir el patrón de anomalías asociadas a la infección congénita por ZIKV, objetivo de este reporte.

**Material y método:** Se evalúa a un mortinato de sexo masculino, hijo de padres no consanguíneos y sanos. La madre, gesta 2, con una hija sana. El embarazo, fue reconocido a los 3 meses de gestación. Un mes previo a esto, la madre cursó con fiebre no cuantificada, ganglios preauriculares, prurito generalizado con exantema en tórax y cintura escapular. Estos síntomas también se presentaron en la pareja y 2 cohabitantes más del hogar. El diagnóstico clínico fue de infección por Zika, sin embargo, desconocía el embarazo por lo cual, no se realizó serología para ZIKV. Se realizaron ecografías a las 9, 16.4 y 23 semanas de gestación con resultado normal. A las 27.4 semanas de gestación se reportó hipoplasia de vermis y ambos hemisferios cerebelosos, ventriculomegalia, microcefalia (DBP 58 mm), micrognatia, engrosamiento nucal y artrogriposis. En las extremidades superiores se reportó aplasia radial derecha y mano en puño con cabalgamiento de los dedos de la mano izquierda. El paciente nació vía cesárea a las 35 SDG por Capurro. Se observó microcefalia, edema facial micrognatia y puente nasal plano. El cuello era corto. El tórax y abdomen normal. Genitales con falo de 1 cm y pliegues labioescrotales rugosos y fusionados sin gónadas. La extremidad superior derecha presentó agenesia desde la articulación del codo. En el muñón se observó tejido de granulación sin pérdida de epífisis distal en húmero. En las extremidades se observó artrogriposis y pie equinovaro.

**Resultados:** La radiografía corporal AP (Fig. 1A.) muestra extremidad superior derecha con agenesia distal a partir de la articulación del codo. En la TAC (Fig. 1B) se observan

calcificaciones subcorticales lisencefalia, ventriculomegalia y degeneración cortical generalizada. El resultado de la RT-PCR para ZIKV/Dengue/Chikungunya en LCR del paciente fue positivo para RNA viral de Zika. El cariotipo resultó 46,XY. El TORCH en la madre y el producto fue negativo.

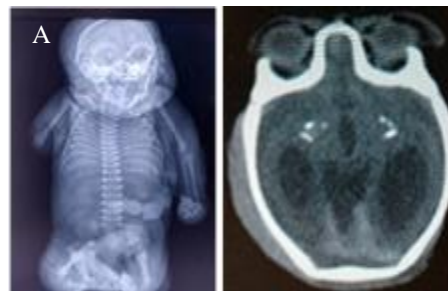


Fig 1. (A) Radiografía AP en donde se observa agenesia radiocubital derecha, con artrogriposis en extremidades inferiores y pie equinovaro. (B) TAC axial en donde se observan calcificaciones subcorticales con lisencefalia, degeneración cortical y ventriculomegalia.

**Conclusiones:** El Síndrome congénito por Zika (SCZV) presenta un patrón de malformaciones que incluyen al menos microcefalia, secuencia de disrupción cerebral y calcificaciones, aunque otras anomalías pueden estar asociadas. La agenesia de alguna extremidad no está descrita asociada al SCZV. La secuencia de disrupción cerebral asociada al Zika, en teoría se explica por alteración de la vía del ácido retinóico, la cual es importante para el desarrollo del tubo neural y del SNC. La artrogriposis asociada se relaciona con las malformaciones del SNC y la hipotonía *in útero*. Hasta el momento se desconoce si ocurren otros eventos disruptivos en otros segmentos corporales o bien, si la isquemia secundaria a la artrogriposis pudiera explicar el evento hallado en este paciente.

**Bibliografía:** 1) Brasil, P. Pereira, JP. Moreira, ME. Ribeiro, L. Damasceno, M; et al. Zika Virus Infection in Pregnant Women in Rio de Janeiro. *N Engl J Med* 2016; 375:2321-2334. 2) Gabriel, E; Ramani, A; Karow, U; Gottardo, M; Natarajan, K; Ming Gooi, L; et al. Recent Zika Virus Isolates Induce Premature Differentiation of Neural Progenitors in Human Brain Organoids. *Cell Stem Cell* 2017, Vol 20. Issue 3, 397-406. 3) Mattar, S. Ojeda, C. Arboleda, J. Arrieta, G. Bosch, I. Boha, I; et al. Case Report: Microcephaly Associated with ZIKV Infection, Colombia. *BMC Infectious Diseases* 2017; 17:425.

Mlakar, J; Korva, M. Tul, N. Popovic, M. Poljsak-Prijatelj, M. et al; et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med*; 374: 951-958 4) Peterson, L. Jamieson, D; et al. Zika Virus. *N Engl J Med* 2016; 374: 1552-1563.

## CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO Y GABINETE DE PACIENTES CON SÍNDROME DE MARFÁN: ESTUDIO DE UNA SERIE DE CASOS

Agustín Esteban Rodas-Serrano<sup>1</sup>, Liliana García-Ortiz<sup>2</sup> Yuritz Santillán-Hernández<sup>1</sup>, María del Carmen Chima-Galán,<sup>2</sup> Paola Ramírez-Hernández<sup>1</sup>, Eduardo Salazar-Valenzuela<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Genética, <sup>2</sup>División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE, Ciudad de México

Email: [agustinrodas24@hotmail.com](mailto:agustinrodas24@hotmail.com)

**Palabras clave:** Síndrome de Marfán (SM). Fibrilina-1 (FBN1), receptor beta I y II del factor de crecimiento transformante (TGFBRI y TGFBRI2), elastina (ELN), colágena tipo 1 (COLIA), receptor de vitamina D (VDR)

**Introducción.** El Síndrome de Marfán (SM) es una enfermedad autosómica dominante del tejido conectivo, caracterizado por manifestaciones musculo-esqueléticas, oftalmológicas y cardiovasculares, siendo esta última, la principal causa de muerte en los pacientes. Tiene una prevalencia de 1 en 5000 - 10,000 individuos y su etiología es debida a mutaciones en el gen *FBN1* localizado en el locus 15q21.1; aunque también se han descrito casos con mutaciones heterocigotas en los genes *TGFBRI* y *TGFBRI2*, *ELN*, *COLIA* y *VDR*, lo que indica la existencia de heterogeneidad genética y expresividad variable en este síndrome.

Debido a lo anterior se han desarrollado criterios diagnósticos, para distinguirla de otras enfermedades hereditarias del tejido conectivo.

**Objetivo:** Realizar una descripción de las características clínicas, los hallazgos de laboratorio y gabinete de los pacientes con SM para identificar la expresividad variable del fenotipo en los pacientes que acuden al servicio de Genética del CMN “20 de Noviembre” del ISSSTE.

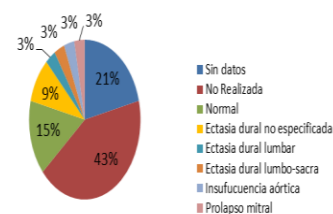
**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, de serie de casos, se incluyeron los expedientes de pacientes que acudieron al Servicio de Genética con diagnóstico clínico de SM y que cumplían con los criterios de Ghent. De todos ellos se recabaron datos clínicos, de laboratorio y gabinete.

### Resultados.

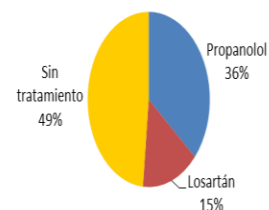
Tabla 1. Score Sistémico en pacientes con Síndrome de Marfán

SIGNO	TOTAL DE PACIENTES n= 33	PORCENTAJE %
3 Características craneofaciales	21	63.6
Miopia > 3 dioptrías	12	36.4
Signo de la muñeca y pulgar	15	45.5
Signo de la muñeca ó pulgar	6	18.2
Limitación para extensión del codo	3	9
Pectus carinatum	8	24.2
Pectus excavatum o asimetría de tórax	16	48.5
Neumotórax	1	3
Prolapso de la válvula mitral	6	18.2
Segmento superior reducido/inferior (<8.85) o Brazada aumentada/talla (>1.05)	5	15.2
Escoliosis toracolumbra, cifosis	22	66.7
Estrías en piel	5	15.2
Ectasia Dural	4	12.1
Protrusión acetabular	2	6
Retropié	15	45.5
Pie plano	17	51.5

### Estudio de Gabinete (TAC/RMN)



### Tratamiento Farmacológico



**Conclusiones:** Un hallazgo importante fue la relación entre SM y tumores por lo que proponemos que a todos los pacientes con SM se les pueda solicitar estudios de laboratorio, sobre todo del metabolismo fosfocálcico.

Publicaciones recientes han descrito también un papel incrementado del factor transformante de crecimiento beta (TGF- $\beta$ ) en la expresión del fenotipo Marfán; recientemente se demostró que los antagonistas de TGF- $\beta$  como el Losartán podrían prevenir y revertir la progresión aneurismática en modelo animal. En nuestra Institución, el Losartán se prescribe poco y se prefieren los betabloqueadores.

### Bibliografía:

1.- Espinola-Zavaleta, et al. Echocardiographic Study of a Mestizo-Mexican Population with Marfan Syndrome, 2010, Wiley Periodicals.

2.- Fernando DeMaio, Alessandro Fichera, Vincenzo De Luna, Federico Mancini, and Roberto Caterini Orthopaedic Aspects of Marfan Syndrome: The Experience of a Referral Center for Diagnosis of Rare Diseases, Advances in Orthopedics Volume 2016.

3.- Gjin Ndrepepa, et al, Alkaline phosphatase and prognosis in patients with coronary artery disease European Journal of Clinical Investigation Vol 47.

4.- Lacro et al, Atenolol versus Losartan in Children and Young Adults with Marfan's Syndrome N Engl J Med. 2014 November 27; 371(22): 2061–2071. doi:10.1056/NEJMoa1404731

## FRECUENCIA DE LOS TRASTORNOS NEUROPSIQUIATRICOS ASOCIADOS A ESCLEROSIS TUBEROSA (TAND) EN UNA POBLACIÓN MEXICANA

Zacil-Ha Vilchis Zapata<sup>1,3</sup>, Joao García Martínez<sup>2,3</sup>, Damaris Estrella<sup>4</sup> Gabriela Gómez Mirafuentes<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio de Genética, CIR “Dr. Hideyo Noguchi”, UADY. <sup>2</sup>Clínica Neural Mérida. <sup>3</sup>Asociación Mexicana de Esclerosis Tuberosa <sup>4</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán. zacilhvilchis@gmail.com

*Palabras clave: Esclerosis tuberosa, TAND, trastornos neuropsiquiátricos.*

**Introducción.** El complejo esclerosis tuberosa (CET) es un trastorno autosómico dominante multisistémico caracterizado por la formación de hamartomas en diversos órganos que incluyen piel, sistema nervioso central, corazón, riñones y pulmones<sup>1</sup>. CET se origina por mutaciones en los genes *TSC1* o *TSC2*. Más del 90% de los pacientes con CET presentará alteraciones del sistema nervioso central. Recientemente se han descrito nuevas alteraciones como problemas conductuales, psiquiátricos, neuropsicológicos y psicosociales entre otros que se denominan colectivamente trastornos neuropsiquiátricos asociados al CET (del inglés *TSC-associated neuropsychiatric Disorders: TAND*)<sup>2</sup>. El grupo de investigación describe la frecuencia de TAND en una muestra de pacientes con CET.

**Material y Métodos.** Se incluyeron 23 pacientes con diagnóstico de CET confirmado clínicamente y/o por estudio molecular de acuerdo a los criterios de Northrup et al<sup>2</sup>, que acuden a la Asociación Mexicana de Esclerosis Tuberosa. Previo consentimiento informado, se aplicó la Lista de Chequeo para Trastornos Neuropsiquiátricos Asociados a CET (de Vries et al, 2015). Los datos fueron analizados usando SPSS Statistics for Macintosh, Version 21.0 (IBM, Armonk, NY).

### Resultados.

La edad media en el diagnóstico de trastornos neuropsiquiátricos tales como ansiedad fue de 17.8 (0-34), trastornos del espectro autista (TEA) de 7.6 (0-38), trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) de 7.7 (0-15) y depresión de 24.4(6-38) años. Los pacientes que informaron al menos un problema de comportamiento fueron 20 (88.2%), de los cuales se informaron TDAH, TEA, ansiedad y trastorno depresivo en 34.8, 21.7, 17.4 y 13% respectivamente. Los problemas de comportamiento reportados en >50% de los pacientes fueron cambios de humor (82.6%), ansiedad (73.9%), problemas del sueño y agresividad (60.9%) (Tabla 1). Se observaron dificultades académicas en el 60.9% de los pacientes. La evaluación mediante pruebas de tipo coeficiente intelectual (IQ) reveló que el 43.5% de los pacientes tenían discapacidad intelectual leve a moderada.

**Tabla 1. Trastornos Neuropsiquiátricos asociados a CET encontrados en 23 pacientes**

<i>Características TAND</i>	Manifestación presente N (%)	Manifestación ausente N (%)
<b>Problemas del comportamiento</b>		
Hiperactividad	7 (30.4)	16 (69.9)
Problemas del sueño	14 (60.9)	9 (39.1)
Impulsividad	9 (39.1)	14 (60.9)
Ansiedad	17 (73.9)	6 (26.1)
Cambios de humor	19 (82.6)	4 (17.4)
Agresividad	14 (60.9)	9 (39.1)
Autolesiones	8 (34.8)	15 (65.2)
Conductas repetitivas	10 (43.5)	13 (56.5)
Psicosis	0	23
Alucinaciones	1 (4.3)	22 (95.7)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
TEA	5 (21.7)	18 (78.3)
TDAH	8 (34.8)	15 (65.2)
Ansiedad	4 (17.4)	19 (82.6)
Depresión	3 (13)	20 (87)
<b>Habilidad intelectual</b>		
Normal	9 (39.1)	14 (60.9)
DI leve-moderada	10 (43.5)	13 (56.5)
DI severa-profunda	4 (17.4)	19 (82.6)
<b>Dificultades académicas</b>		
Pacientes con dificultades académicas	14 (60.9)	9 (39.1)
Pacientes evaluados académicamente	6 (26.1)	17 (73.9)

**Conclusiones.** Dada la alta frecuencia de los Trastornos Neuropsiquiátricos asociados a CET, se ha sugerido que algunos comportamientos pueden estar relacionados con mecanismos que subyacen al desarrollo de CET por lo que cada individuo puede tener un perfil TAND único que requerirá una evaluación personalizada y un plan de manejo.

### Bibliografía.

1. Caban C et al. 2016. Appl Clin Genet. 10:1-8.
2. Gipson T. 2017. F1000 Faculty. Rev-859.
3. Northrup H, Krueger D. 2014. Pediatr Neurol. 49:243-54
4. de Vries PJ et al. 2015. Pediatr Neurol. 52(1):25-31.



## SÍNDROME GIUFFRÉ-TSUKAHARA. REPORTE DE UN NUEVO CASO.

Thania Alejandra Aguayo-Orozco, Rosa María Márquez González, Luis E. Figuera.

División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, y Doctorado en Genética Humana, CUCS, Universidad de Guadalajara.

[thaguayo@gmail.com](mailto:thaguayo@gmail.com), [luisfiguera@yahoo.com](mailto:luisfiguera@yahoo.com)

*Palabras clave:* Síndrome Giuffré-Tsukahara, dismorfología, sinostosis radiocubital.

**Introducción.** El síndrome Giuffré-Tsukahara (GTS, OMIM: 603438), fue descrito por primera vez por Giuffre et al., en 1994 en 7 pacientes de 2 familias no relacionadas (1) y posteriormente en 1995, Tsukahara et al., reportaron un caso (2); los signos pivote son sinostosis radiocubital, microcefalia y escoliosis, además se describen otros rasgos menos frecuentes como discapacidad intelectual, ojos prominentes, pliegue epicántico, hipoplasia malar y clinodactilia del quinto dedo entre otros. Se han sugerido varias formas de herencia entre las que destacan la autosómica dominante y la ligada al X dominante (3). Se conocen 18 casos compatibles con el síndrome en 7 reportes alrededor del mundo, siendo el presente el número 19 y el primero en nuestra población.

**Objetivo:** Describir un caso nuevo de síndrome Giuffré-Tsukahara y revisar la literatura.

**Material.** Reporte de caso y revisión de la literatura.

**Métodos.** Descriptivo.

**Resultados (reporte de caso).** Paciente femenina de 31 años de edad, padres sanos, no consanguíneos. Sin antecedentes familiares. Producto de la segunda gesta, embarazo normoevolutivo, obtenida por parto eutócico a las 35 semanas de gestación, sin complicaciones. Desarrollo psicomotor: Pobre succión, sostén cefálico 12 meses, sedestación 18 meses, bipedestación 2 años, marcha y control de esfínteres a los 3 años, bisílabos a los 5 años. Valorada por primera vez tras sufrir evento convulsivo a los 8 meses, continuando en atención por discapacidad intelectual y microcefalia. Se detectó sinostosis radiocubital a los 4 años por reducción de arco de movimiento en articulación del codo. Intervenida para corrección de estrabismo en la infancia. Se reporta hiposecreción de lágrimas (alacrimia). A la inspección física se observa habitus mesomórfico, marcha claudicante de miembro izquierdo, microcefalia, discreta asimetría facial y proptosis, hipoplasia malar, pilares de filtrum mal definidos, retrognatía, hiperplasia gingival, rotación interna de caderas de predominio derecho, genitales fenotípicamente femeninos, miembros pélvicos con rodilla hiperextensible, arcos de movilidad de

miembros torácicos con limitada abducción y pronosupinación, inestabilidad de la articulación radiocubital, braquidactilia de tercero, cuarto y quinto dedo, bilateral y simétrica. Sin alteraciones en exámenes de laboratorio. Resultado de cariotipo: 46,XX[50]. En las proyecciones radiográficas se evidencia sinostosis radiocubital en ambas extremidades, así como escoliosis dorsal izquierda y lumbar derecha (ver Tabla 1).

*Tabla 1. Principales manifestaciones clínicas en pacientes descritos con el síndrome Giuffré-Tsukahara*

Manifestación	Reportes 1994-2012*	Presente caso	Total
Sinostosis radiocubital	18/18	+	19/19
Microcefalia	11/18	+	12/19
Escoliosis	8/11	+	9/19
Discapacidad intelectual	9/18	+	10/19
Clinodactilia quinto dedo	8/18	+	9/19
Bermellón grueso	8/15	-	8/16
Ojos prominentes	4/15	+	5/16
Hipoplasia malar	6/15	+	7/16
Retraso en el crecimiento intrauterino	3/18	NR	3/18

\*Referencias: 1-4

**Conclusiones.** Paciente compatible con el síndrome Giuffré-Tsukahara, presenta los datos pivote, además de compartir características presentes en algunos de los casos reportados, se agrega alacrimia al espectro. Se sugiere mutación *de novo*. Gracias a la edad del caso índice se aporta información de la evolución y pronóstico del síndrome.

**Agradecimientos.** A la paciente y a su madre por el permiso otorgado para la presentación de este caso.

### **Bibliografía.**

- Giuffré L, Corsello G, Giuffré M, Piccione M, Albanese A. 1994. Am J Med Genet. 51(3):266-269.
- Tsukahara M, Matsuo K, Furukawa S. 1995. Am J Med Genet. 58(2):159-160.
- Zhu Y, Jin K, Mei H, Li L, Liu Z, et al. 2012. Am J Med Genet Part A. 158A(8):2036-2042.
- Dalal A, Sarkar A, Priya T, Nandineni M. 2010. Am J Med Genet Part A. 152A(8):2057-2060.

## SÍNDROME DE NOONAN POR MUTACIÓN EN *SOS1* IDENTIFICADA MEDIANTE NEXT GENERATION SEQUENCING (NGS)

Dione Aguilar y Méndez<sup>1</sup>, Cecilia Britton<sup>2</sup>, Jesús Manuel Yañez Sánchez<sup>2</sup>

1 Hospital Zambrano Hellion, 2 Instituto de Cardiología y Medicina Vascular del Hospital Zambrano Hellion

[dra.dioneaguilar@tecsalud.mx](mailto:dra.dioneaguilar@tecsalud.mx)

Palabras clave: *Síndrome de Noonan, RASopatías, NGS.*

**Introducción.** El Síndrome de Noonan (SN, OMIM 163950) es un desorden del desarrollo con herencia autosómico dominante, su prevalencia es 1/1000 a 1/2500. El SN presenta variabilidad fenotípica y comparte características clínicas con otros desordenes relacionados conocidos como RASopatías, causados por mutaciones germinales en distintos genes de la vía RAS-MAPK. El SN se asocia a mutaciones en: *PTPN11* (50%), *SOS1* (10–15%), *RAF1* (5–10%), *KRAS* (~2%), entre otros. El estudio molecular permite identificar mutaciones en 75 a 90% de los casos. El uso de NGS permite un diagnóstico temprano y preciso, muy útil en pacientes con fenotipo leve o atípico. (1,2,3) Este abordaje mejora el asesoramiento genético y el manejo clínico. (4,5)

Se presenta un caso clínico que ejemplifica el uso de NGS para el diagnóstico molecular de SN con ganancia en tiempo y a menor costo, manteniendo alta calidad de los resultados.

**Material.** Paciente femenino de 5 meses de edad producto de lera gesta de padres sanos, no consanguíneos, madre 19 años y padre 25 años. Adecuado control prenatal, madre presentó preclampsia tratada con metildopa. US prenatal evidenció retraso en crecimiento intrauterino, no polihidramnios, no aumento de traslucencia nucal, no higroma quístico, no malformaciones. Obtenida vía cesárea a las 36 SDG, APGAR 7-8, SA 0-1, peso 2.290 kg, talla 44 cm, PC 34 cm. Durante su estancia en cuidados intensivos neonatales se diagnosticó comunicación interauricular (CIA) y estenosis pulmonar (EP), recibió transfusión de plaquetas, no se reportó hipoglucemia ni disfunción tiroidea. Presenta dismorfias faciales sugestivas de SN: hipertelorismo, fisuras palpebrales hacia abajo, filtrum profundo, pabellones auriculares de baja implantación, línea posterior de cabello de baja implantación. Presenta hernia umbilical, talla baja 2DE por debajo de lo esperado para su edad. Se evalúa a ambos padres: madre sin dismorfias, talla 1.63; padre, cardiorespiratorio estable, cabello quebrado, ptosis palpebral, pabellones auriculares de baja implantación, no déficit cognitivo, talla 1.83 cm. Ante la presencia de

CIA, EP, talla baja y dismorfias faciales se establece el diagnóstico clínico de SN y se solicita panel de SN.

**Métodos.** Se obtiene ADN genómico de muestra de sangre periférica, el cual es enriquecido para las regiones blanco usando un protocolo basado en hibridación, y secuenciación usando tecnología Illumina. Se realiza análisis de secuenciación y del/dup de 14 genes: *A2ML1*, *BRAF*, *CBL*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K2*, *NRAS*, *PTPN11*, *RAF1*, *RIT1*, *RRAS*, *SHOC2*, *SOS1*, *SOS2*.

**Resultados.** Variante patogénica en *SOS1* c.1656G>C (p.Arg552Ser). El residuo de arginina es altamente conservado y hay diferencia fisicoquímica entre arginina y serina. Variante no presente en bases de datos poblacionales. Variante reportada en individuos con SN (PMID: 21387466, 24037001, 19020799, 22190897, 19352411, 23885229). El resultado fue confirmado por secuenciación Sanger.

**Conclusiones.** El abordaje con NGS mejora el asesoramiento genético y el manejo clínico. Pacientes con SN por mutaciones en *SOS1* tienen mayor probabilidad de crecimiento lineal y desarrollo cognitivo normal. Se ha reportado asociación con malformaciones de oídos externos y menor riesgo de sordera comparada con portadores de mutaciones en *PTPN11*.

### Bibliografía.

1. Roberts, A. E., Allanson, J. E., Tartaglia, M., et al. Noonan syndrome. *The Lancet*, 2013;381: 333-342.
2. Myers, A., Bernstein, J. A., Brennan, M. L., et al. Perinatal features of the RASopathies: Noonan syndrome, cardiofaciocutaneous syndrome and Costello syndrome. *American journal of medical genetics Part A*, 2014;164:2814-2821.
3. Lepri, F. R., Scavelli, R., Digilio, M. C., et al. Diagnosis of Noonan syndrome and related disorders using target next generation sequencing. *BMC medical genetics* 2014;15, 14.
4. van Trier, D. C., van Nierop, J., Jos, M. T., et al. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan Syndrome. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2015;79:874-878.
5. Tartaglia, M., Pennacchio, L. A., Chen, Z., et al. Gain-of-function *SOS1* mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nature genetics* 2007; 39: 75.

## NEUROFIBROMATOSIS TIPO 1 EN MOSAICO DE INICIO TARDÍO: REPORTE DE UN CASO.

David A. Apam-Garduño<sup>(1)</sup>, Jorge R. Cazarín-Barrientos<sup>(1)</sup>, Nancy Xilotl-De Jesús<sup>(2)</sup>, Sergio A. Cuevas-Covarrubias<sup>(2)</sup>, María del Refugio Rivera-Vega<sup>(2)</sup>.

1. Clínica de Genodermatosis, pabellón de Dermatología, Hospital General de México (HGM). 2. Pabellón de Genética, HGM.

[david.apam@gmail.com](mailto:david.apam@gmail.com)

*Palabras clave: Neurofibromatosis segmentaria, mosaico somático, Neurofibromas.*

**Introducción.** La neurofibromatosis tipo 1 (NF1) es una patología dada por mutaciones en el gen supresor de tumor *NF1*<sup>(1)</sup>. La neurofibromatosis en mosaico (MNF1) (neurofibromatosis segmentaria), es una variante donde la mutación de *NF1* ocurre de forma post-zigótica y da lugar a un cuadro de NF1 en uno o más segmentos corporales y por su evolución leve puede pasar desapercibido por muchos años, además que su penetrancia oscila en diferentes etapas de la vida<sup>(2,3)</sup>.

El objetivo de este trabajo es exponer un caso con diagnóstico de Neurofibromatosis segmentaria, que inicio en la tercera década de la vida (>65 años), un edad poco frecuente de acuerdo a lo reportado en la literatura.

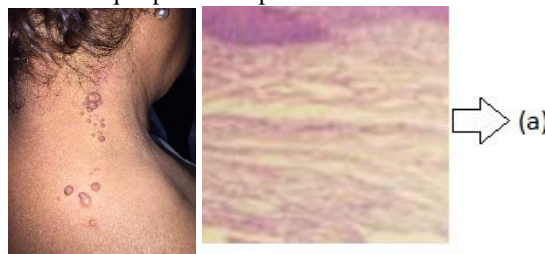
**Material y método.** Reporte de un paciente femenino de 76 años, con antecedentes patológicos de diagnóstico de liquen amiloide cutáneo localizado en extremidad inferior izquierda de 6 años de evolución en manejo por el servicio de dermatología con uso de esteroides tópicos de alta potencia y lubricación cutánea. Desde hace 2 años presenta una dermatosis localizada en región posterior derecha del cuello caracterizada por múltiples tumoraciones cutáneas, blandas, de mayor pigmento al resto de la piel (figura 1A); asintomáticas en su mayor parte aunque a veces indica que presenta prurito leve en las lesiones. La paciente no tiene antecedente familiares con neoformaciones similares.

**Resultados.** Por las características de las lesiones se sospechó de neurofibromas cutáneos y se tomó biopsia de las mismas. Se realizó exploración física completa no encontrando otros datos clínicos de NF1. El reporte histopatológico describe lesiones exofíticas bien circunscritas, no encapsulados, epidermis con ensanchamiento de procesos interpapilares, infiltrado dérmico de células fusiformes (perineurales), citoplasma eosinófilo y núcleo oval basófilo, además de colágeno. Con estos datos histológicos se confirmó el diagnóstico de neurofibromas (Figura 1B)<sup>(1)</sup>.

**Discusión.** Hasta la fecha se han reportado más de 2000 casos de MNF1, aunque algunos autores refieren esta subdiagnosticado<sup>(2,3)</sup>. La paciente solo cumple un criterio de NF1 clásico (más de dos neurofibromas cutáneos)<sup>(1)</sup>, sin embargo por la localización en un segmento corporal y por lo descrito en la literatura de que estas tumoraciones se originan por la presencia de mutación germinal y un

segundo hit adquirido en *NF1*, se concluyó como un caso de MNF1<sup>(4)</sup>. Sospechamos un inicio tardío debido a que en la EF no se encontraron otros datos de NF1 y que la aparición de los neurofibromas fue en la séptima década de la vida. En la literatura se reporta que la media de casos diagnosticados con MNF1 es en la segunda década de la vida, sin embargo existen reportes de inicio en el adulto<sup>(5)</sup>. Ruggieri y Huson clasificaron la MNF1 en 4 subgrupos, siendo la subtipo 2 aquella que presenta solo neurofibromas sin manifestaciones cutáneas pigmentarias lo cual es compatible con el cuadro de nuestra paciente<sup>(2)</sup>. Se reportan casos de MNF1 con hijos con NF1 completa por la extensión del mosaico a línea germinal, en nuestro caso se excluyó debido a que se estudiaron a los tres hijos de la paciente encontrándose sanos.

**Conclusiones.** Aun cuando se describen que los cambios pigmentarios es lo más común en MNF1 y la edad de inicio en su mayoría es en etapas jóvenes; por la génesis conocida y distribución de los neurofibromas se concluyó como un caso de MNF1. Además al revisar en la literatura, vimos que hay casos con solo neurofibromas y cuadros clínicos de inicio tardío, esto pudiera explicarse por la extensión de células afectadas con la mutación germinal o que el cuadro sea tan leve que pase desapercibido<sup>(2,3)</sup>.



**Figura 1. A. Neurofibromas cutaneos.** Múltiples tumoraciones sólidas, de consistencia blanda, organizadas, localizadas en región posterior del lado derecho de cuello. **B. Imagen histológica.** Corte de neoformación con tinción de hematoxilina y eosina. a) conglomerados de células fusiformes perineurales.

**Bibliografía:** 1. Anderson JL, et al. *Handb Clin Neurol*. 2015;132:75-86. 2. Vázquez I, et al. *Pediatr Dermatol*. 2017 May;34(3):271-276. 3. Tanito K, et al. *J Dermatol*. 2014 Aug;41(8):724-8. 4. Gottfried O, et al. *Neurosurg Focus*. 2010 Jan;28(1):E8. 5. Uchiyama M, et al. *J Dermatol*. 2015 Jan;42(1):104-5.

## SÍNDROME DE WARBURG MICRO TIPO 1, REPORTE DE CASO CON UNA VARIANTE PATOGENICA EN EL GEN *RAB3GAP1*.

Shadai Chávez López<sup>1</sup>, Marisol Ibarra Ramírez<sup>1</sup>, Luis Daniel Campos Acevedo<sup>1</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” UANL

[sha\\_1590@hotmail.com](mailto:sha_1590@hotmail.com), [m.ibarrar25@gmail.com](mailto:m.ibarrar25@gmail.com)

*Palabras clave: Warburg micro, RAB3GAP1*

**Introducción.** El síndrome de Warburg micro tipo 1 (OMIM # 600118) se caracteriza por la presencia de discapacidad intelectual, microcefalia, catarata congénita, microcórnea, microftalmia, agenesia/hipoplasia de cuerpo caloso e hipogenitalismo.<sup>1</sup> Es un padecimiento con patrón de herencia autosómico recesivo. Desde su descripción inicial se han registrado 26 casos y su prevalencia es desconocida.<sup>2</sup> Se han reportado 4 genes involucrados en el desarrollo de la enfermedad, *RAB3GAP1* (2q21.3), *RAB3GAP2* (1q41), *RAB18* (10p12.1) y *TBC1D20* (20p13) los cuales codifican para proteínas de la familia RAB.<sup>3</sup>

Se presenta un caso de Síndrome de Warburg micro Tipo 1, con una variante patogénica en *RAB3GAP1*.

**Presentación de caso.** Paciente masculino, actualmente de 6 años de edad, quien acude al Departamento de Genética, a los 8 meses de edad para su valoración por micropene y retraso psicomotor. Es producto de la primera gesta de padres no consanguíneos. Sin antecedentes heredofamiliares de relevancia. Obtenido vía cesárea, sin complicaciones, con peso, talla y perímetro cefálico dentro de percentiles normales; en ese momento se identificó micropene y se diagnosticó catarata congénita bilateral, corregida quirúrgicamente al 5° mes. A la exploración física se encontró paciente con retraso del crecimiento e hipotonía; microcefali, frente cuadrada, con presencia de lengüetas de cabello fronto-temporal, cejas semi arqueadas, estrabismo divergente, narinas antevertidas; hernia umbilical; genitales masculinos, micropene, y testículos palpables en canal inguinal. Resonancia magnética de cerebro, reporta hipoplasia del cuerpo caloso, así como desmielinización de sustancia blanca periventricular y quiste temporal izquierdo.

Con la sospecha clínica de Síndrome de Warburg micro, se solicita secuenciación completa de exoma, la cual se realiza a la edad de 5 años.

**Resultado.** De una muestra de sangre en papel filtro, se realizó la extracción de DNA y posteriormente la secuenciación completa de exoma (Nextera Rapid Capture Exome, Illumina®) y se consideraron todas las variantes patogénicas reportadas en HGMD®, ClinVar, CentoMD® y la base de datos ExAc. Se identificó una variante patogénica en el gen *RAB3GAP1*, c.659del (p.Leu220\*) en estado homocigoto y posteriormente fue confirmada mediante secuenciación Sanger. Se confirma el estado de portadores en ambos padres para dicha variante.

**Conclusiones.** Se trata del segundo caso reportado de Síndrome de Warburg micro tipo 1, causado por esta variante (p.Leu220\*), descrita como patogénica en el 2013, en un individuo de origen Hispanoamericano<sup>4</sup>. Basados en las manifestaciones oculares, neurológicas y genitales presentes en este caso, se realiza la sospecha diagnóstica del síndrome Warburg micro tipo I, sin embargo las actuales herramientas de NGS, nos permite analizar los genes asociados a este trastorno y poder confirmarlo, así como establecer el estado de portadores de ambos padres, ya que dicha información es determinante para el adecuado asesoramiento genético.

### **Bibliografía.**

1. Warburg M, Sjö O, Fledelius HC, Pedersen SA. Am J Dis Child 1993; (147):1309-1312.
2. Aligianis A, Johnson CA, Gissen P, Chen D, Hampshire D, Hoffmann K, et. al. Nat Genet 2005; (37):221-223
3. Dagmara K., Hanna M., Jan S., Andrzej K. Folia Neuropathologica 2016; (54/3); 273-281.
4. Handley M., Morris-Rosendahl D., Brown S., Macdonald F., Hardy C., Bem D., et. al 2013 (34); 686-696

## CONDRODISPLASIA PUNCTATA RIZOMÉLICA TIPO 1: REPORTE DE MUTACIONES HETEROCIGOTAS COMPUESTAS EN *PEX7* EN UNA PACIENTE DEL NORTE DE MÉXICO

Carolina Isabel Galaz Montoya<sup>1</sup>, Raúl Eduardo Piña Aguilar<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Sonora, <sup>2</sup>University of Aberdeen

carolina.galazm@gmail.com

*Palabras clave: Condrodisplasia punctata rizomélica, molecular, peroxisoma, gen PEX7*

**Introducción:** La condrodisplasia punctata rizomélica (RCDP), es una enfermedad rara del metabolismo peroxisomal, con una incidencia estimada de 1:100,000. Existen 3 subtipos, siendo el tipo 1 (OMIM 215100) causado por mutaciones en el gen *PEX7* (6q23.3) el más frecuente (1). Clínicamente se caracteriza por acortamiento rizomélico, cataratas, calcificaciones periarticulares, múltiples contracturas y retraso psicomotor y en crecimiento (2).

**Objetivo:** Reportar las características clínicas y genéticas del primer caso de RCDP1 confirmado en México.

**Materiales y Métodos:** Femenina recién nacida, referida a genética por acortamiento de extremidades. Se realizó evaluación clínica integral incluyendo toma de radiografías, se tomaron muestras de sangre y se enviaron a laboratorio especializado en genética para análisis del gen *PEX7*.

**Resultados:** Caso clínico: Recién nacida femenina, originaria de Nogales, Sonora, hija de padres jóvenes aparentemente sanos, no consanguíneos, con isonimia. Ultrasonido obstétrico con reporte de peso bajo para la edad gestacional. Nacimiento por cesárea a las 40 semanas de gestación, peso: 1,800kg (<3percentil), talla: 44cm (<3percentil). A la exploración física la paciente presentó talla baja, macrocefalia relativa, frontal abombado, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, base nasal amplia, opacidad corneal, acortamiento rizomélico, limitación a la extensión en codos y rodillas y pie equinovaro. Radiográficamente se encontró

ensanchamiento metafisiario con múltiples calcificaciones, hendiduras en los cuerpos vertebrales y acortamiento rizomélico de huesos largos. Oftalmología: catarata congénita bilateral. La secuenciación de *PEX7*, encontró mutaciones heterocigotas compuestas [c.188+1G>C]; [c.903+1G>C] afectando el splicing. Ambas mutaciones se pueden considerar patogénicas y han sido reportadas previamente en otros pacientes.

**Discusión y conclusiones:** Este es el primer reporte de en un paciente mexicano confirmado molecularmente con RCDP1. Interesantemente la variante c.188+1G>C (Clinvar 188975) (3/33582 alelos) solo ha sido reportada en Latinos en gnomAD, sugiriendo importancias étnicas. Este estudio demuestra la importancia de la confirmación diagnóstica y provee una alternativa en la ruta diagnóstica a los estudios bioquímicos de la función de los peroxisomas. Con este reporte se contribuye a la definición del espectro mutacional del gen *PEX7* en pacientes mexicanos y la posibilidad de acceder a diagnóstico preimplantacional en un siguiente embarazo para los padres. Afortunadamente la paciente fue aceptada exitosamente en un ensayo clínico para tratamiento de RCDP1 en Canadá gracias a la confirmación molecular de la enfermedad.

### **Bibliografía:**

- (1) Braverman N, Chen L, Lin P, Obie C, Steel G, Douglas P, et al. 2002. Hum Mutat. Oct;20(4):284-97.
- (2) Motley A, Brites P, Gerez L, Hogenhout E, Haasjes J, Benne R, et al. 2002. Am J Hum Genet 70:612-624.

## HIPOMELANOSIS DE ITO. REPORTE DE CASO CLÍNICO CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

Manuel Alejandro Garay Rodríguez, Moris Alejandro López Arriaga, Alejandro Ceballos Sandoval, Silvia Porras Rangel, Rosario Hernández Ramírez, Alan Johan Chavolla Canal, César Eduardo Monterrubio Ledezma.

Área de Genética y Laboratorio de Citogenética en Clínica Down de la Clínica de Atención Especial, Centro de Rehabilitación Integral "Dra OMA", DIF Jalisco, SSJ. Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud Universidad de Guadalajara. Hospital General Regional No 46, IMSS. Email: [mocear20@hotmail.com](mailto:mocear20@hotmail.com).

*Palabras clave: Hipomelanosis de ito, insuficiencia renal*

### INTRODUCCIÓN

Hipomelanosis de Ito (HI, OMIM # 300337) es considerada un trastorno neurocutáneo multistémico en estado mosaico, con una incidencia 1:10,000 en población pediátrica; la mayoría esporádica, aunque tiene otros modos de herencia (2,3). Clínicamente se presenta con lesiones en piel tipo máculas hipocrómicas en forma de remolino o rayas siguiendo las líneas de Blaschko (90%) (3); alteraciones neurológicas (74-94%) como discapacidad intelectual, atrofia cerebral, convulsiones, macrocefalia o microcefalia; musculoesqueléticas (40-60%) como hemihipertrofia, cifosis-escoliosis, clinodactilia, sindáctila, polidactilia y dientes anormalmente separados (3); facies tosca, coloboma del iris, catarata, hipertelorismo, epicanto, estrabismo, labios gruesos y anomalías renales aun sin frecuencia (1,2,3,4). Objetivo: reportar el caso de una niña con Hipomelanosis de Ito e insuficiencia renal en edad temprana.

### REPORTE DE CASO

Femenino de 13 años 2 meses. Madre hipotiroidea, hipertensa y con hipercolesterolemia desde hace 7 años, tuvo un aborto; padre sano; no consanguíneos, no antecedentes familiares. Nace vía cesárea 40 sdg, peso 3200 kg, talla 50 cm, tórax 34 cm, abdomen 32 cm, pie 7.5 cm, APGAR 8-9, con luxación congénita de cadera. Diagnosticada con convulsiones aisladas, retraso psicomotor y del crecimiento; desnutrición, ausencia del habla, hipoacusia bilateral profunda neurosensorial; astigmatismo bilateral, arritmia cardíaca con extrasístoles supraventriculares y ventriculares desde los 6 años de edad. Hospitalizada por anemia e infección urinaria complicada, se detectó insuficiencia renal crónica. Somatometría: peso 23.9 kg (-3.58 DE), talla 126 cm (-4.2 DE), PC 48.7 cm (-3.98 DE). Exploración: microcefalia, facies tosca, telecanto, estrabismo leve, epicanto, paladar hendido, mala posición dental, microtia bilateral grado I con baja implantación del derecho y el izquierdo en forma de asa. Hipertriosis, mancha hipocrómica en cara posterior de pierna izquierda, en sentido de las líneas de Blaschko. Clinodactilia, polidactilia, genu valgo y pie cavo. Paraclínicos: IRM cráneo con atrofia cortico-subcortical, electroencefalograma disrítmico difuso subcortical, TAC senos paranasales con pancinucitis, espolón óseo e

hipertrofia de cometas. ECG-Holter con aumento en el automatismo supraventricular. Emisiones otoacústicas con respuesta ausente bilateral. Potenciales auditivos de tallo cerebral con ausencia de componentes electrofisiológicos a 100 dB. Actualmente usa auxiliares auditivos y acude a terapia de lenguaje. Radiografía hemivertebra C6-C7, cifoescoliosis dorso-lumbar con uso de faja. ECO renal con disminución de la relación corteza-médula ecogenicidad aumentada en ambos riñones, creatinina y urea elevadas en actual diálisis peritoneal, en lista de espera para trasplante.

### DISCUSIÓN

Las alteraciones renales asociadas a HI incluyen glomerulonefritis, anomalías de membrana basal glomerular, dilatación quística del espacio de Bowman, dilatación calicial, proteinuria, riñones pequeños (3) o grandes; disminución de diferenciación corticomedular, glomeruloesclerosis focal y segmentaria (2) y quistes aislados o poliquistosis (2,3); en este caso la paciente debutó con insuficiencia renal crónica, sin tener el reporte de un daño renal específico, solo alteraciones en el ECO y creatinina y urea elevadas, solamente se ha reportado un caso previo con insuficiencia renal (1).

### CONCLUSIONES

Los pacientes con Hipomelanosis de Ito o sospecha de tenerla, deben tener una evaluación renal funcional y estructural oportuna, para tratar de prevenir complicaciones como la insuficiencia renal a temprana edad.

### AGRADECIMIENTOS

A las instituciones participantes y a los padres por otorgar su consentimiento para este reporte.

### BIBLIOGRAFÍA

- Gatter N, Hoppe B, y cols., Nephrol Dial Transplant. 2007 Jun;22(6):1796-8
- Vergine G1, Mencarelli F, y cols., Pediatr Nephrol. 2008 23(7):1183-1187.
- Coward RJM, Risdon RA, Bingham C, Hattersley AT, Woolf A. Nephrol Dial Transplant. 2001 16:1267-1269.
- Eussen BH, Bartalini G y cols., J Med Genet 2000 37:287-291



## ENFERMEDAD DE CAMURATI-ENGELMANN: DIAGNOSTICO CLÍNICO, RADIOLÓGICO Y MOLECULAR

Karla García Helmes, Melania Abreu Gonzalez, Luis Alberto Pérez Méndez.

Centro de Rehabilitación Infantil Teletón Oaxaca, Laboratorio Genos Médica

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

*Palabras clave: hiperostosis, TGFBI, exón 4*

**Introducción.** La Enfermedad de Camurati-Engelman (CED; MIM#131300) es una displasia ósea progresiva que se caracteriza por hiperostosis de huesos largos, cráneo, columna vertebral y pelvis. Se asocia con dolor intenso en las extremidades, marcha con base de sustentación amplia, debilidad muscular, fatiga y una disminución de grasa corporal y de tejido muscular. Ocasionalmente pueden presentarse manifestaciones sistémicas como anemia, leucopenia y hepatoesplenomegalia. Tiene un patrón de herencia autosómico dominante (1).

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer el diagnóstico clínico y radiológico de este padecimiento y la importancia de su confirmación diagnóstica mediante secuenciación de ADN.

**Material y Métodos.** Paciente masculino de 5 años de edad con los siguientes antecedentes de importancia: no consanguinidad y endogamia, no antecedente de fenotipos similares, hermana de 6 años sana. Inicia su padecimiento actual a los 2 años 6 meses con debilidad en extremidades inferiores, fatiga durante la marcha y dificultad para subir escaleras.

*Exploración Física:* Normocéfalo, frente estrecha con hipertricosis, tórax normo líneao, abdomen sin visceromegalias, extremidades superiores e inferiores con trofismo muscular disminuido, hiporreflexia miotática, fuerza 3/5 proximal y 3/5 distal en las cuatro extremidades, marcha de sustentación amplia. Gowers incompleto, columna con leve con hipertricosis en su eje.

### *Estudios realizados:*

Electromiografía: Patrón miopático.

IRM: Imágenes hiperintensas de sustancia blanca en secuencias FLAIR y T2.

Radiografía de cráneo lateral: Esclerosis de la base del cráneo

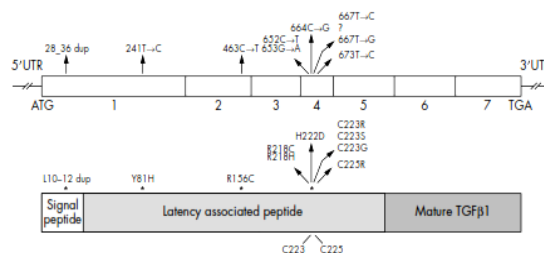
Radiografía comparativa de manos: Hiperostosis de 2º, 3º y 4to. Metacarpiano bilateral

Radiografía huesos largos extremidades superiores: Zonas de esclerosis a nivel cortical.

Eje mecánico de miembros pélvicos: Zonas escleróticas en espejo a nivel cortical en fémur y tibia.

**Resultados.** La secuenciación del exón 4 del gen *TGFBI* identifico la variante patológica p.Arg218Cys con la que se confirmó el diagnóstico de CED.

La proteína TGFβ1 se sintetiza como una molécula precursora que se divide formando el TGFβ1 maduro y un dímero peptídico asociado a latencia (LAP) que lo mantiene inactivo. La mayoría de las mutaciones descritas en CED son mutaciones de sentido equivocado que desestabilizan la dimerización de LAP causando una activación constitutiva de TGFβ1. El 82% de las variantes patológicas se encuentran en el exón 4 y el 60% de los casos son causados por la p.Arg218Cys (2). Fig 1



**Fig. 1** Posición de las mutaciones de CED a nivel de DNA y proteína.

La numeración de las mutaciones inicia del codón ATG. Los números indican los exones de *TGFBI* (2).

**Conclusión.** La confirmación del diagnóstico molecular en el paciente permite establecer el manejo y brindar asesoramiento genético.

### **Bibliografía.**

- White P, Totty W, Novack D, Zhang X, Wenkert D, Mumm S. 2011. J Bone Miner Res.26:920-933.
- Janssens K, Vanhoenaker F, Bonduelle M, Verbruggen L, Maldergem LV, et al. 2006. J Med Genet. 43:1-11.



## SÍNDROME DE PTERIGIUM POPLÍTEO Y MUTACION EN EL EXÓN 4 DE *IRF6*

Miriam Hidalgo-Ostoa<sup>1</sup>, Samantha López-Ramírez<sup>1</sup>, Rosa Angélica Rosales-De Ávila<sup>1</sup>, Viridiana Arévalo-Fragoso<sup>1</sup>, Yuritzi Santillán-Hernández<sup>1</sup>, Liliana García-Ortiz<sup>2</sup>, María del Carmen Chima-Galán<sup>2</sup>

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

Correo electrónico: mairim.hidalgo@gmail.com, carmenchimaga@yahoo.com.mx

*Palabras clave: Síndrome de pterigium poplíteo, IRF6*

**Introducción:** El Síndrome de Pterigium Poplíteo (SPP) es un desorden malformativo raro con un patrón de herencia autosómico dominante, caracterizado por alteraciones orofaciales, musculoesqueléticas y genitales (PPS, OMIM:19500). Se ha estimado una incidencia de 1 por cada 300 000 recién nacidos vivos. Mutaciones heterocigotas el gen *IRF6*, que codifica el factor regulador de interferón tipo 6, se han identificado como responsables del SPP. El SPP tiene variabilidad fenotípica, dentro de las características clínicas se encuentran labio/paladar hendido, fositas en labio inferior, hipodoncia signatia, anomalías vertebrales, costillas bifidas, esternon corto, membranas popliteas bilaterales, sindactilia cutánea, oligodactilia de manos y pies, y anomalías genitales (criptorquidia, hipoplasia genital). Así como un pliegue característico que se extiende desde las tuberosidades isquiáticas a los talones. En algunos pacientes pueden estar presentes sinequias orales, anquilobléfaron y anomalías en uñas.

*IRF6* participa en la regulación de la proliferación y la diferenciación epidérmica. Trabajos recientes muestran que *IRF6* es necesario para la formación peridermica. La falla en la formación peridermica da lugar a adherencias epiteliales patológicas. Se cree que estas adherencias pueden dar lugar a la fisura palatina. También se han encontrado mutaciones en *IRF6* en el síndrome de Van der Woude y variantes comunes en *IRF6* pueden contribuir al riesgo de desarrollar labio-paladar hendido esporádico.

**Objetivo:** Reportar la descripción clínica y molecular de una paciente mexicana con SPP.

**Material y Métodos:** Se realizó historia clínica, árbol genealógico, PCR de punto final y secuenciación del exón 4 del gen *IRF6*, de acuerdo a las condiciones previamente establecidas en otros estudios y las recomendaciones de Beckman-Coulter para la electroforesis capilar en un CEQ-8000.

**Resultados:** Paciente femenina de 3 meses de edad enviada a la consulta de Genética por síndrome dismórfico. Producto de la tercera gestación, padres no consanguíneos. Embarazo cursa con

Diabetes Gestacional, manejo con metformina y dieta, 8 ultrasonidos prenatales reportados sin alteraciones, resolución de embarazo vía abdominal por posición transversa. Peso al nacer 2750 gramos, talla al nacer 48 centímetros, Apgar 7/8. Presenta labio y paladar hendido así como sindactilia bilateral en pies.

Exploración física: Plagiocefalia, labio y paladar hendido. Cuello con tortícolis. Pliegues palmares cortos. Pliegue en extremidades pélvicas. Sindactilia cutánea e hiperpigmentación en ambos pies con deformación en varo. Genitales fenotípicamente femeninos con labios mayores hipoplásicos.

Ultrasonido renal y pélvico: sin alteraciones.

Radiografías columna y extremidades: edad ósea acorde a cronológica, sin alteraciones óseas.

El estudio molecular se encuentra en proceso, los resultados se comentarán en el cartel.

Actualmente en seguimiento multidisciplinario.

**Conclusiones:** Nuestra paciente presenta la triada típica de alteraciones del SPP lo que hizo sospechar el diagnóstico de Pterigium Poplíteo confirmándose posteriormente la mutación en el gen *IRF6* de acuerdo a lo reportado anteriormente en la literatura. La mutación patogénica más reportada en *IRF6* ha sido c.265A>G, p.Lys89Glu. En el 97% de los pacientes con SPP se detecta una mutación heterocigota en *IRF6*. Aproximadamente el 72% de las mutaciones detectadas en *IRF6* en pacientes con SPP se localizan en el exón 4. Estas mutaciones afectan típicamente a los residuos del dominio de unión al DNA (codificados por los exones 3 y 4). La confirmación del diagnóstico en la paciente, nos permitirá dar un seguimiento dirigido y proporcionar un adecuado asesoramiento genético a la familia.

### **Bibliografía:**

- 1.- Busche, et al. Am J Med Genet A. 2016 Sep;170(9):2404-7.
- 2.- Ferreira de Lima et al. Genet Med. 2009 Apr;11(4):241-7.
- 3.- Katsube. et al. Cas Rep Plast Surg Hand Surg. 2015; 2(3-4): 50–52.
- 4.- Leslie et al. Am J Med Genet A. 2015 March ; 0(3): 545–552.
- 5.- Mubungu. Clin Case Rep.2014 Dec;2(6):250-3.

## GEN *GUCY2C* ASOCIADO A DIARREA TIPO 6. REPORTE DE UN CASO EN EL HOSPITAL GENERAL NAVAL DE ALTA ESPECIALIDAD.

Mirelle Kramis Hollands<sup>1</sup>, Alejandro Loredó Mayer<sup>2</sup>, Claudia Altamirano Barragán<sup>2</sup>, Jessica Victoria Escobedo Castro<sup>2</sup>, Gustavo Esquivel Martínez<sup>2</sup>, Ramón Eduardo Salgado Sangri<sup>2</sup>, Mariana Reyes Rosales<sup>3</sup>, Oliver De la Torre García<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Genetics and Health; <sup>2</sup>Pediatría, <sup>3</sup>Genética Médica, Hospital General Naval de Alta Especialidad, SEMAR.

dra.mirellekramis@yahoo.com

*Palabras clave: diarrea, congénita, dominante*

**Introducción:** Los Desórdenes de Diarrea Congénita (CDD) son un grupo de enteropatías hereditarias heterogéneas de inicio temprano con manifestaciones clínicas graves, en donde el síntoma principal es la diarrea crónica severa, aunque también pueden ser multisistémicas. Se han descrito una amplia gama de condiciones monogénicas relacionadas, pero continúa habiendo un número importante de pacientes sin clasificar. El análisis molecular ha brindado grandes ventajas para la dificultad del abordaje diagnóstico en un paciente con CDD(1)(2).

**Caso:** Paciente femenino de 16 meses, originaria de Tampico Tamaulipas. Consanguinidad y endogamia negadas. Sin antecedentes familiares de importancia. Parto eutócico, Apgar 8/9, peso 2,510g, talla 49 cm. Tamiz metabólico ampliado normal. PA: al 7mo día de vida inició con vómito, reflujo, distensión abdominal, cólicos y deposiciones de consistencia blanda, a los 3 meses se inició fórmula sin lactosa, sin mejoría; con pérdida ponderal importante desde los 2 meses (peso 3,100g), y múltiples hospitalizaciones por gastroenteritis y deshidratación hidroelectrolítica, severa desnutrición y retraso del neurodesarrollo. EF: peso de 4.5 kg (p <1%), talla 63 cm (p<1%) hábitus raquítrico; dolicocefalo, fontanela anterior amplia 4x4 cm, pabellones auriculares grandes, facies triangular con frente amplia, puente nasal deprimido, base ancha y punta bulbosa, filtrum largo aplanado, labios delgados, retromicrognatia; abdomen sin visceromegalias; extremidades hipotróficas, manos y pies aparentan grandes, piel delgada, ausencia de tejido subcutáneo, lívido reticularis, genitales femeninos con aparente hipertrofia de clítoris y labios mayores. USG fontanelar y renal sin alteraciones. Estudio de patología de endoscopia (marzo 2017): esofagitis aguda y crónica intensa e inespecífica, gastritis crónica folicular, duodeno con aplanamiento de vellosidades e hipoplasia de criptas de lieberkuhn, escasas células de Paneth. Se realizó secuenciación de exoma (julio 2017) reportando la variante heterocigota de significado incierto c.2251 C>G p.(Leu751Val) en el gen *GUCY2C*.

**Discusión:** El gen *GUCY2C* en 12p12.3, codifica para la guanilato ciclasa 2 C (GC-2C). Mutaciones en este gen se han asociado a la Diarrea tipo 6 (DIAR6). Las GC-C se expresan en las células epiteliales intestinales, son receptores de la guanilina y uroguanilina, y de la

enterotoxina termolábil de *E. Coli*. La activación de las G-C resultan en un incremento de los niveles intracelulares de GMPc, que regula la secreción de fluido y iones, proliferación celular del colon y sistema inmune intestinal; su actividad alta interfiere con la homeostasis intestinal(3). Fiskerstrand *et al.* en el 2012 describieron por primera vez una mutación de sentido equivocado heterocigota del gen *GUCY2C* (p.Ser849Ile) relacionado con diarrea crónica en 32 miembros de una familia noruega, también asociado a enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción intestinal y esofagitis(4) Posteriormente en cuatro pacientes se describieron mutaciones de *novo* en *GUCY2C* que, a diferencia de la familia noruega, presentaron un fenotipo de mayor severidad de inicio prenatal (polihidramnios) con diarrea secretora, que requirieron enterostomía; en estos casos la mutación se encontraba el dominio catalítico y en regiones del receptor que regulan la activación del dominio de guanilato ciclasa(2). Son muy pocos los casos que se han descrito en la literatura con DIAR6, por mutaciones de ganancia de función del *GUCY2C*, con herencia dominante y heterogeneidad clínica; sin embargo, las características clínicas de nuestro paciente como la diarrea crónica, la desnutrición y la esofagitis, coinciden con una diarrea congénita y concretamente DIAR6 por la mutación encontrada en *GUCY2C*, por lo que la sospecha diagnóstica de esta patología es muy alta. A pesar de que la variante encontrada es de significado incierto, se ha descrito también en tres pacientes más de la base de datos "CentoMD" los cuales han presentado dentro de su sintomatología la diarrea. No obstante, es recomendable estudiar a los padres de la paciente para descartar que sea una variante heredada.

### Bibliografía:

1. Terrin G. *et al.* Congenital Diarrheal Disorders: An Updated Diagnostic Approach, *Int J Mol Sci* 2012;13(4):4168-4185.
2. Müller T. *et al.* Congenital secretory diarrhea caused by activating germline mutations in *GUCY2C*. *Gut* 2016;65(8):1306-1313.
3. Arshad N, Visweswariah S.S. The multiple and enigmatic roles of guanylyl cyclase C in intestinal homeostasis. *FEBS Letters* 2012;568(18):2835-2840
4. Fiskerstrand T. *et al.* Familial Diarrhea Syndrome Caused by an Activating *GUCY2C* Mutation. *N Engl J Med* 2012;366:1586-1595.

## INFORME DE 2 CASOS MEXICANOS CON Distrofia Muscular del Anillo Óseo Tipo 2B y 2D Asociada a Distroglucanopatía Muscular.

Olivera-Bernal GC, Ruiz-Cruz ED, Ricárdez-Marcial EF, González-Cuevas AR.  
 Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Genética.  
 Correo: gcolivera@hotmail.com, draeugenia.ruiz@gmail.com

*Palabras clave: distrofia muscular del anillo óseo tipo 2B, 2D, diagnóstico molecular.*

**Introducción.** La Distrofia Muscular del anillo óseo tipo 2B (MIM# 253601) y la tipo 2D (MIM# 608099), representan formas de distrofia muscular de patrón Autosómico Recesivo las cuales afectan principalmente a los músculos proximales con dificultad para la marcha. La mayoría de los individuos comienzan en la infancia y es lentamente progresiva. Otros trastornos incluyen: escápula alada, pseudohipertrofia de gemelos y contracturas, siendo de muy rara la aparición de cardiopatía, así como la CPK elevada. Su prevalencia es desconocida, sin embargo se considera que son de las más frecuentes después de la tipo 2A. Mutaciones en los genes *DYSF* y *SGCA* ubicados en los cromosomas 2p13 y 17q respectivamente, son las responsables de estos padecimientos. El objetivo de este trabajo es informar acerca de 2 casos mexicanos con estas entidades y reportar dos variantes patogénicas muy raras en las bases de datos internacionales.

**Material.** Se trata de 2 casos aislados no relacionados femeninos de 34 y 6 años identificados en la consulta de genética en el CMN La Raza. Se empleó un panel de NGS para Distrofias Musculares y Enfermedad de Pompe. Para el análisis se empleó el software predictivo Mutation Taster.

**Método.** Estudio clínico que incluyó interrogatorio, análisis de genealogía, exploración física, estudios de laboratorio, gabinete y estudio molecular confirmatorio, el cual incluye a 10 distrofias musculares y enfermedad de Pompe, mediante extracción de sangre periférica de manera externa al IMSS. Se buscó la significancia de las variantes en las bases de datos internacionales.

**Resultados.** Primer caso: femenino de 34 años de edad caso único, sin antecedente de consanguinidad y endogamia, sin hermandad afectada, hijo sano. Clínicamente presenta debilidad muscular de predominio proximal, escápula alada pseudohipertrofia gemelar, signo de Gowers positivo, CPK de 6672. Estudio molecular con resultado de: heterocigoto compuesto que incluye las variantes: **NM\_003494(DYSF\_v001):c.[5644C>T(;)5668-7G>A]; p. [(Gln1882\*)(;)(?)]** La primera ubicada en el exón 50 tipo *nonsense*. La segunda ubicada en el exón 51 de tipo corrimiento de marco de lectura por cambio en sitio de

*splicing*. Segundo caso: femenino de 6 años de edad caso único, sin antecedentes en la familia, consanguinidad y endogamia negadas. Clínicamente presenta: retraso psicomotor, hipotonía desde nacimiento, sin marcha ni control de esfínteres. Con CPK de 5422. EMG con patrón miopático. El estudio molecular revela: estado heterocigoto en el gen *SGCA* que mostró una variante *missense* reportada como de significado incierto **NM\_000023(SGCA\_v001) :c.34G>A; p.(Val12Met)** y en el gen *KRP* una variante homocigota *missense* reportada como patogénica **NM\_001039885 (FKRP\_v001) :c.1387A>G; p.(Asn463Asp)**. Todas las variantes se analizaron con el software predictivo *PolyPhen*, *Mutation Taster* y *SIFT* encontrándose como patogénicas con cambio en estructura y función de proteína final.

**Conclusiones.** La Distrofia Muscular del anillo óseo es un grupo de entidades con heterogeneidad genética. Los hallazgos moleculares en los dos casos confirman variantes patogénicas poco frecuentes y no existen reportes de la población mexicana de las mismas, por lo cual consideramos importante reportarlos para conocer las variantes en nuestro país, así como para proporcionar un asesoramiento genético adecuado, ya que en el caso de la paciente con Distrofia tipo 2D los hallazgos del estudio molecular se ven reflejados con un variante clínica de mayor severidad. El diagnóstico de certeza nos ayuda a realizar un seguimiento adecuado y oportuno que mejore la calidad de vida de estos individuos.

**Agradecimientos.** Agradecemos la colaboración para contribuir en el diagnóstico de estos pacientes a Sanofi-Genzyme.

### Referencias.

1. Wicklund, M. Kissel, J. The Limb-Girdle Muscular Dystrophies, 2014, Neurol Clin, 729-749.
2. Patel, N. Van Dyke, K. Espinoza, L. Limb-Girdle Muscular Dystrophy 2B and Miyoshi presentations of Dysferlinopathy, 2017, Am J Med Sci, May;353(5): 484-491
3. Pegoraro, E. Hoffman, E. Limb-Girdle Muscular Dystrophy Overview, 2012, Genereviews, 2012.
4. Domingos, J. Sarkozy, A. Dystrophinopathies and Limb-Girdle Muscular Dystrophies, 2017, Neuropediatrics Aug;48(4):262-2.

## EPILEPSIA INTRATABLE EN UNA LACTANTE CON DEFICIENCIA DE PROTEÍNA BIFUNCIONAL D (SÍNDROME PSEUDO-ZELLWEGER)

Sandra Olvera Molina<sup>1</sup>, Saadet Mahmutoglu<sup>2</sup>, E. Lizbeth Mellín-Sánchez<sup>2</sup>, Lucina Bobadilla Morales<sup>1</sup>, Alfredo Corona Rivera<sup>1</sup>, Jorge Román Corona Rivera<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca", Guadalajara, México; <sup>2</sup>Division of Clinical and Metabolic Genetics, The Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá

rocoronar@gmail.com

*Palabras clave: epilepsia intratable, WES, síndrome pseudo-Zellweger*

**Introducción.** La deficiencia de proteína bifuncional D (PBD) produce el síndrome pseudo-Zellweger (OMIM # 261515), caracterizado por hipotonía, convulsiones, deficiencia visual y auditiva, retraso del desarrollo severo y pronóstico reservado, ya que la mayoría fallecen en los primeros dos años de vida<sup>1</sup>. El gen *HSD17B4* (OMIM # 601860) codifica para la PBD, la cual tiene actividad enoil-CoA hidratasa y D-3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa, esenciales para la oxidación de sustratos peroxisomales (acil-CoAs de cadenas muy largas y cadenas ramificadas, incluyendo pristanil CoA y precursores de ácidos biliares)<sup>2</sup>. Presentamos una lactante con epilepsia intratable de inicio *in utero* por deficiencia de PBD confirmada mediante secuenciación del exoma completo (WES).

**Reporte clínico.** La *proposita* es producto de madre de 30 años G1, C1 y padre de 30 años, sanos y no consanguíneos. A partir del octavo mes del embarazo, la madre notó múltiples episodios diarios de movimientos fetales sincrónicos de menos de un minuto de duración. Nació por cesárea a las 40.6 semanas con oligohidramnios y placenta calcificada. Apgar 8-8, peso 2900 g (P50), talla 49 cm (P50) y perímetro cefálico 35 cm (P90). El primer día de vida notaron hipotonía severa e inicio de las crisis convulsivas (CC). La exploración a los 6 meses sin dismorfias, respuesta visual y auditiva ausente, hipotonía severa y ROTs muy disminuidos. Tuvo múltiples hospitalizaciones por las CC, además de neumonía y gastroenteritis. Las CC las presentó todos los días en número 40 a  $\geq 100$ , con duración menor de un minuto, mioclónicas, acompañadas de parpadeo, chupeteo y movimientos oculogiros. El EEG mostró hipsarritmia. Las CC fueron refractarias al manejo con múltiples esquemas de anticonvulsivantes. No presentó ningún hito del desarrollo, ni respuesta visual o auditiva. Requirió gastrostomía debido a la ausencia de succión-deglución. Oftalmología reportó que no percibe, ni fija luz en ambos ojos, con papila pálida e hipoplásica. ERG no registrable con afectación severa de la retina. PEATC sin respuesta. La TAC de cráneo mostró hipomielinización, atrofia de

predominio frontal, megacisterna magna y *cavum septum vergae*. La RMN agregó hipomielinización severa, hiperintensidades y atrofia de cerebelo, dilatación de cuarto ventrículo y picos de colina, NAA y ácido láctico a nivel frontal en la espectrometría. La rótula se encontró calcificada. Cariotipo: 46,XX. El citoquímico de LCR con leve hiperproteorraquia. Los estudios de TORCH, gasometría, electrolitos, pruebas de función hepática, biometría hemática, química sanguínea, tamiz metabólico ampliado, panel para enfermedades lisosomales y estudio para atrofia muscular espinal fueron normales o negativos. La paciente falleció a los 11 meses de vida. El WES (GeneDx, USA), identificó un genotipo heterocigoto compuesto para las variantes del gen *HSD17B4*: p.Asn457Tyr (AAT>TAT): c.1369 A>T en el exón 16 (NM\_000414.3) y p.Asp510Asn (GAC>AAC): c.1528 G>A en el exón 18 (NM\_000414.3), heredadas por la madre y el padre, respectivamente.

**Conclusiones.** La primer variante N457Y ha sido reportada en múltiples individuos con deficiencia de PBD<sup>1</sup>, mientras que la segunda variante D510 ha sido observada en el mismo codón como una mutación puntual en estado homocigoto en un individuo con deficiencia de PBD<sup>3</sup>. Los estudios de NGS en pacientes con errores innatos del metabolismo alcanzan una eficacia diagnóstica del 25-68%<sup>4</sup>. Aunque la confirmación *a posteriori* de la mutación del gen *HSD17B4* hubiera tenido poco impacto en el manejo o pronóstico de ésta paciente, el estudio de WES finalizó la odisea diagnóstica para la familia y permitió ofrecer un asesoramiento genético certero.

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

### Bibliografía

1. Ferdinandusse, S., Ylianttila, MS, Gloerich, J., Koski, MK, et al. 2006. Am J Hum Genet 78:112-124.
2. van Grunsven EG, Mooijer PA, Aubourg P, Wanders RJ. 1999. Hum Mol Genet. 8: 1509-1516.
3. Tsuchida S, Kawamoto K, Endo N, Nunome K, Hamaue N, Aoki T. 2012. J Oleo Sci 61:443-50.
4. Tarailo-Graovac M, Wasserman WW, Van Karnebeek CD. 2017. Expert Rev Mol Diagn 17:307-309.

## VARIABILIDAD EN LA PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME MANITOBA OCULOTRICOANAL

María Angélica Ramírez-Hernández<sup>1</sup>, F. Javier Martínez-Macías<sup>1</sup>, Elizabeth Acosta-Fernández<sup>2</sup>, Sandra Olvera-Molina<sup>2</sup>, Mireya Orozco-Vela<sup>1</sup>, Lucina Bobadilla-Morales<sup>1,2</sup>, Jorge Román Corona-Rivera<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, CUCS, Universidad de Guadalajara; <sup>2</sup>Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”, Guadalajara, Jalisco  
rocoronar@gmail.com

*Palabras clave: síndrome MOTA, FREM1, hendidura Tessier 10*

**Introducción.** El síndrome Manitoba oculotricoanal (MOTA) (OMIM #248450), es un padecimiento autosómico recesivo descrito en individuos de la etnia Oji-Cre en Manitoba, Canadá. Se caracteriza por alteraciones oculares unilaterales que incluyen coloboma del párpado superior, criptoftalmos, microanoftalmos y línea de implantación aberrante de pelo antero-lateral, además de punta nasal ancha o bifida y anomalías gastrointestinales como onfalocele o estenosis anal<sup>1</sup>. Se han descrito alrededor de 20 casos y recientemente se identificó que es causado por mutaciones del gen *FREM1*, localizado en 9p22.3, cuyo producto pertenece a la familia de proteínas FRAS1/FREM de la matriz extracelular, localizadas en la membrana basal que forman un complejo que incluye las proteínas FRAS1, FREM1 y FREM2<sup>1</sup>. Presentamos un paciente sin alteraciones anales que ilustra el espectro clínico variable en el síndrome MOTA.

**Reporte clínico.** El *propositus* es hijo de madre G1 de 19 años, y padre de 23 años, ambos sanos y no consanguíneos. Embarazo sin complicaciones. Nació por parto vaginal a las 38.4 semanas, Apgar 8-9, peso de 3405 g (P75), talla 51.2 cm (P75) y PC 34.5 cm (P50). A la exploración física con puente nasal ancho, hipertelorismo, ojo derecho con arco ciliar interrumpido y cola de ceja con hipertriosis que se extiende a la región temporal, coloboma medial de párpado superior, sinequias oculopalpebrales y opacidad corneal; punta nasal ancha, bifida y con malformación vascular capilar. Además, hipertriosis auricular y en hombros, sin alteraciones anales y distancia anoescrotal normal. TAC y RMN de cráneo con malformación de Arnold Chiari tipo I. El USG renal y ecocardiograma fueron normales. Los potenciales visuales reportaron ojo derecho sin respuesta registrable. Le realizaron injerto de párpado derecho en cuatro ocasiones, por rechazo de injerto.

**Conclusiones.** El síndrome MOTA es una condición de características fenotípicamente variables; las manifestaciones típicas o las más comunes son el hipertelorismo y nariz ancha y bifida, seguidas de la línea de la ceja interrumpida o ausente por un

coloboma de párpado superior y la línea de cabello en forma de cuña ipsilateral (Tessier10), que son hallazgos consistentes. El criptoftalmos y los defectos anales se han observado en muchos de los pacientes afectados, pero no en todos<sup>2</sup>. El diagnóstico en este síndrome se realiza al encontrar todas las alteraciones antes descritas; sin embargo, el criterio mínimo diagnóstico se puede realizar cuando se encuentra hipertelorismo y un familiar previamente afectado ó hipertelorismo y dos o más características clínicas. Nuestro paciente cumple con 4/7 defectos por los que cumple los criterios para el diagnóstico<sup>2,4</sup>. Importantemente, la ausencia de alteraciones anales en presencia de las alteraciones oculo-palpebrales, no excluye el diagnóstico de ésta entidad. La hendidura de clasificación Tessier 10 (línea de la ceja interrumpida o ausente por un coloboma de párpado superior y la línea de cabello en forma de cuña ipsilateral), es uno de los defectos más raros la clasificación de Tessier. La incidencia estimada es de 1-5 casos por cada 100,000 nacimientos, aunque en población Oji-Cre de Manitoba de 2 a 6 por cada 1,000 nacimientos<sup>3</sup>. El síndrome MOTA es alélico al síndrome de nariz bifida, agenesia renal y malformación anorectal (BNAR), también causado por mutaciones bialélicas de *FREM1*, aunque este no presenta las alteraciones oculares obligadas en el síndrome MOTA, el cuál a su vez no presenta las anomalías renales del BNAR. Los diagnósticos diferenciales incluyen el síndrome de Fraser y otras entidades con componentes de la displasia frontonasal<sup>2</sup>. El pronóstico es favorable para el desarrollo cognitivo y psicomotor.

### Bibliografía

- 1.- Chacon-Camacho OF, Zenker M, Schanze D, Ledesma-Gil J, Zenteno JC. 2017. Eur J Med Genet 60:190-194.
- 2.- Li C, Marles SL, Greenberg CR, Chodirker BN, van de Kamp J, et al. 2007. Am J Med Genet 143A:853-7.
- 3.- Lee HM, Noh TK, Yoo HW, Kim SB, Won CH, et al. 2012. Ann Dermatol 24:464-7.
- 4.- Marles SL, Greenberg CR, Persaud TV, Shuckett EP, Chudley AE. 1992. Am J Med Genet 42:793-9.

## DESCRIPCIÓN DE UN GRUPO DE FAMILIAS MEXICANAS CON DISPLASIA DE CADERA

Judit Angélica Ramírez Rosete, Alonso Hurtado Vázquez, Alberto Hidalgo Bravo, Sergio Peralta Cruz, Antonio Redón Tavera, Ramiro Cuevas Olivo, José Antonio Martínez Junco, Mauricio Mendoza Jiménez, Margarita Valdés Flores.

Instituto Nacional de Rehabilitación. angelica.ram.rosete@gmail.com, marvaldes@yahoo.com

*Palabras clave: Displasia de cadera, casos familiares, factores de riesgo.*

### Introducción:

La displasia en el desarrollo de la cadera (DDC) es un espectro de enfermedades caracterizadas por la formación incompleta del acetábulo. En México se reporta una incidencia de 2 a 11 casos por 1000 nacimientos (1). Se considera una enfermedad de etiología multifactorial, la cual se define como resultado de una interacción entre una determinada predisposición genética caracterizada por la expresión de un sistema poligénico con diversos factores ambientales. Dentro de las características principales de este tipo de herencia es que se presenta de forma esporádica y en general los progenitores no manifiestan el fenotipo, en ocasiones existen familiares de diverso grado de parentesco afectados, lo que se conoce como agregación familiar. (2). Se ha reportado aumento de la incidencia cuando existe uno o más familiares afectados. Se estima un aumento de 12.3 veces el riesgo relativo (RR) cuando existe el antecedente de un familiar en primer grado, en caso de que éste sea un hermano, el RR aumenta 11.9 veces y 1.74 veces cuando se trata de un primo hermano (3). Los análisis de ligamiento han detectado diversos loci relacionados a DDC. Sin embargo, hasta ahora, solo dos genes de interés, *CX3CRI* y *UFSP2*, se han identificado, con un patrón de herencia autosómica dominante con penetrancia reducida (80%) (4).

El objetivo de este estudio es la descripción clínica y radiológica de un grupo de pacientes mexicanos con agregación familiar de DDC.

**Métodos:** Se reclutó un grupo de pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de DDC, valorados por el servicio de ortopedia pediátrica y genética médica del Instituto Nacional de Rehabilitación. Se realizó un cuestionario acerca de los factores ambientales y antecedentes heredofamiliares. Los pacientes con algún familiar con diagnóstico confirmado de DDC fueron incluidos en el estudio. De acuerdo a sus datos clínicos, clasificación radiológica según Tonnis y tratamiento recibido se clasificaron para su análisis.

### Resultados:

Se reclutó un total de 73 casos con agregación familiar de los cuales, 22 presentaban algún familiar de primer grado afectado, 13 familiares de segundo grado y 43

familiares de tercer grado o más. Una de las familias más relevantes es el de dos gemelas dicigóticas con diagnóstico de DDC. Del total de pacientes, 19 presentan un hermano afectado y 27 presentan al menos un primo hermano afectado.

### Conclusiones:

La DDC se considera un padecimiento de herencia multifactorial, los estudios en gemelos monocigóticos han reportado una concordancia de hasta 41%, en tanto que para gemelos dicigóticos es del 2.8%. Se ha documentado historia familiar de esta patología en 25-30% de los casos. En este estudio se reporta un grupo de casos familiares con diagnóstico de DDC, lo cual es poco frecuente en ésta patología dado el modo de herencia, es importante considerar que los factores genéticos en estas familias juegan un rol importante en su patogénesis, por lo que a partir de este estudio se podría tener un acercamiento a éstos factores posteriormente. Este estudio es el primero en el que se describe un grupo de pacientes mexicanos con DDC en los que se estudia la agregación familiar.

### Bibliografía:

1. Cymet-Ramírez, J., Álvarez-Martínez, et al. 2011. *Acta Ortop.Mex.*, 25313-322.
2. Del Castillo Ruiz V, Uranga Hernández R.D. Zafra de la Rosa G. 2012. *Genética clínica.*, 207-2014.
3. Stevenson, D.A., et al. *J.Pediatr.Orthop.* 2009; 29 (5): 29463-466.
4. Basit et al. 2017. *BMC Medical Genetics*, 18-34

## CONFIRMACIÓN DE LA ENFERMEDAD DE HIRSCHSPRUNG COMO MANIFESTACIÓN ASOCIADA AL SÍNDROME COFFIN-SIRIS

Rivas-Soto Gemma<sup>1</sup>, Ríos-Flores Isabel Maryalexandra<sup>1</sup>, Acosta-Fernández Elizabeth<sup>1</sup>, Olvera-Molina Sandra<sup>1</sup>, Tavares-Macías Geronimo<sup>2</sup>, Solís-Ledezma Susana<sup>1</sup>, Orozco-Vela Mireya<sup>1</sup>, Ramírez-Hernández María Angélica<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>Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética y

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

rocorona@cucs.udg.mx

*Palabras clave: Enfermedad de Hirschsprung, síndrome Coffin-Siris, ARID1B*

**Introducción.** El síndrome Coffin-Siris (CSS) se caracteriza por discapacidad intelectual/retraso en el desarrollo, características faciales distintivas, dificultades para alimentación e hipoplasia/ausencia de falanges/uñas de quintos dedos<sup>1</sup>. La heterogeneidad genética del CSS incluye cinco genes causantes, todos autosómico dominante: *ARID1B* (6q25.3) (CSS1, MIM #135900), *ARID1A* (1p36.11) (CSS2, MIM #614607), *SMARCB1* (22q11.23) (CSS3, MIM #614608), *SMARCA4* (19p13.2) (CSS4, MIM #614609) y *SMARCE1* (17q21.2) (CSS5, MIM #616938). Éstos afectan al complejo BAF (SWI/SNF, en mamíferos), cuya función es la remodelación de cromatina<sup>2</sup>. Encontramos un reporte de un paciente con CSS por mutación de *ARID1B* con enfermedad de Hirschsprung (EH), propuesto como una nueva manifestación del CSS<sup>3</sup>. Presentamos una *proposita* con diagnóstico clínico de CSS en la que se documentó la presencia de EH y que confirma la asociación entre CSS y EH.

**Reporte clínico.** La *proposita* es producto de madre de 16 años G1 y padre de 17 años, ambos sanos y no consanguíneos. Embarazo normoevolutivo y ultrasonidos prenatales normales. Nació por parto vaginal atendido por partera, peso 3100 g, talla 52 cm al paecer con llanto y respiración espontáneos. La exploración a los 11 meses mostró peso 5140 (-5.7 DE), talla 64 cm (-4.4), PC: 39.5 cm (-4.6 DE), hipotricosis difusa, hipertriosis frontal tricomegalia pestañas, pliegue palmar transversal derecho, V dedos cortos con camptodactilia distal e hipoplasia ungual; orjeos II-IV cortos con hipoplasia ungual. Radiográficamente con hipoplasia (I-III)/ausencia (IV-V) de falanges distales de dedos y orjeos. La RMN de cráneo mostró polimicrogiria e hipoplasia de cuerpo caloso. USGs cardiaco y renal normales. Cariotipo: 46,XX. Desde los 15 días de vida presentó vómitos, evacuaciones diarreas y un marcado retraso en el crecimiento. Los estudios radiográficos fueron sugerentes de enfermedad Hirschsprung, comprobada por histopatología en biopsia rectal y manejada con colostomía y posterior descenso rectal.

**Conclusiones.** La presencia de retraso del desarrollo y del crecimiento posnatal, V dedos cortos con

hiplasia ungual y facies característica apoyan el diagnóstico clínico de CSS (Tabla 1), aunque su fenotipo facial corresponde al tipo no clásico o variante del CSS<sup>1</sup>.

Tabla 1. *Diagnóstico del síndrome Coffin-Siris*<sup>1</sup>.

Características fenotípicas	Reportado (%)	Proposita
Retardo del desarrollo/DI	100	+
V dedo corto/uña hipoplasica	100	+
Hipotricosis/hirsutismo	93	+
Anomalías dentales	96	+
Pelo ralo	68	+
Retardo crecimiento prenatal	67	-
Talla baja	66	+
Cardiopatía	46	-
Defectos espinales	66	-

<sup>1</sup>Modificado de Vergano *et al.* (2014).

El paciente reportado por Takenouchi *et al.*<sup>3</sup> con mutación truncada del gen *ARID1B* no presentó las características del V dedo del CSS, aunque proponen la EH como una asociación que amplía el espectro fenotípico del gen *ARID1B*, responsable del 83% de casos del CSS en base a que la desregulación de BAF en los linajes de células precursoras neurales de neuroblastos de *Drosophila* alteran el desarrollo de tejidos neurales periféricos, alteración similar a la propuesta como causa de la EH. El hallazgo de EH en nuestra paciente confirma, al menos a nivel clínico, la asociación entre ésta y el CSS.

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

### Bibliografía.

- Vergano, SS., Deardorff, MA. 2014. Am J Med Genet Part C 166C: 252-256.
- Wieczorek, D, *et al.* 2013. Hum Mol Genet 22:5121-35.
- Takenouchi, *et al.* 2016. Am J Med Genet Part A 170A:3249-52.
- Santen GW, Clayton-Smith J, the ARID1B-CSS consortium. 2014. Am J Med Genet Part C 166C:276-289.





## LEUCODISTROFIA METACROMÁTICA: ALTERACIONES AUDIOLÓGICAS, OTONEUROLÓGICAS Y FONIÁTRICAS. REPORTE DE UNA FAMILIA

Dres. Mario René Romero González<sup>1</sup>, Gloria de Lourdes Llamasa García<sup>2</sup>, Juana Inés Navarrete Martínez<sup>2</sup>, FA Libia María Botero Tobón<sup>3</sup> Servicios de: Audiología, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos<sup>1</sup>, Neurología y Genética Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos<sup>2</sup> y Práctica Privada<sup>3</sup>  
[quasipoeta@prodigy.net.mx](mailto:quasipoeta@prodigy.net.mx)

*Palabras claves: desmielinización, ataxia, voz*

**Introducción.** La Leucodistrofia Metacromática (MLD) es un desorden metabólico, perteneciente al grupo de enfermedades lisosomales y de estas, a las esfingolipidosis. Se caracteriza por la deficiencia de la enzima lisosomal arilsulfatasa A (ARSA) involucrada en el metabolismo de los sulfatos, lo cual crea un aumento de sulfátidos en las células productoras de mielina, provocando destrucción de la sustancia blanca (leucodistrofia), generando un deterioro progresivo de las funciones intelectuales, habilidades motoras, neuropatía periférica, crisis convulsivas, parálisis, ceguera, sordera, alteraciones en la marcha, entre otros,<sup>1,2</sup>. Su prevalencia es de 1:40,000 y 1:160,000 en diferentes poblaciones<sup>1,2</sup>, el gen ARSA codificante para la enzima se localiza en 22q13-31, locus 607575<sup>3</sup>. Existen tres tipos de (MLD): Infantil tardía 2-3 años de edad 60%, juvenil entre los 3-12 años de edad 20 – 30% y, del adulto 10%. Tiene una transmisión autosómica recesiva. Actualmente se han descrito cerca de 100 mutaciones de (MLD)<sup>1,3</sup>.

**Objetivo.** Presentar una familia con dos miembros afectados de (MLD), con hallazgos: audiológicos, otoneurológicos y foniátricos.

**Material.** Historia Clínica, Árbol Genealógico (AG), de dos propositi femeninos de 10 y 14 años de edad.

**Método.** El presente, es un estudio clínico cualitativo, descriptivo.

**Resultados.** Dos propositi hijas de padres no consanguíneos, sin factores adversos al nacimiento. Caso 1. Cronología. 8 años: temblor fino de las manos, marcha rotación tibial interna, dismetrías (DM) y disdidiacocinesias (DDC). 10 años: marcha atáxica inestable y basculación de la pelvis, registro otoneurológico (ONG): dismétrico y micrografía. Potenciales provocados auditivos del tallo cerebral (PPATC): latencias prolongadas I-III y III-V. 12 años: (ONG) atáxico, desorganizado. (PPATC) desorganizado latencias prolongadas. Actualmente sin marcha, con alteraciones del habla y la voz confirmado en el análisis acústico de la voz (AAV), disfagia y deterioro cognitivo (DC). Caso 2. Cronología. 7 años rotación tibial interna con caídas, torpeza motora, se agrega temblor fino de manos, (DM), (DDC). 9 años: marcha atáxica e inestable. 11 años: (ONG): micrografía en todo el

trazo. (PPATC): intervalo I-III prolongado. 13 años: nistagmus espontáneo, (ONG) con nistagmus en todo el trazo. (PPATC): se suma prolongación del intervalo III-V, latencias prolongas y amplitud disminuida. Actualmente sin marcha, severas (DM) (DDC) y alteraciones del (AAV), disfagia y (DC). Fonoaudiológicamente tuvo mejoría parcial en estas alteraciones de la comunicación humana (CH). Neurología reporta la presencia de una (MLD) y Genética confirma el diagnóstico por ausencia de (ARSA).

**Conclusiones.** Nosotros presentamos los hallazgos de la evolución clínica, del daño neural de las vías auditivas expresados en los (PPATC)<sup>4</sup>, de las vías vestibulares (ONG) y, del (AAV), sumados a los trastornos de la deglución, de la (CH) y del intelecto. Los dos casos muestran la severidad con que se comporta la (MLD) a nivel del (SNC)<sup>1,2</sup>. Las pruebas citadas dan evidencia del deterioro progresivo funcional que, unido a la clínica y al (AAV), nos permiten ofrecerles calidad de vida. En el (AG) no identificamos otros miembros afectados, solo a sus padres portadores de la mutación. No existe un tratamiento que resuelva el problema de fondo, se ha descrito el manejo de implante de médula como ayuda a disminuir las manifestaciones de la (MLD)<sup>1</sup>.

### Bibliografía.

1. Arvan L Phuharty PhD. Arylsulfatase A Deficiency. Gene Reviews, Published online February 2014.
2. Von Figura K, Gieselmann V, Jacken J. Metachromatic leukodystrophy. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, eds. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York, NY: McGraw-Hill; 2001:3695-724.
3. OMIM (1999) Online Mendelian Inheritance in Man. Center for Medical Genetics, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD)
4. Zafeiriou DI, Michelakaki EM, Anastasiou AL, Gombakis NP, Kontopoulos EE. Serial MRI and neurophysiological studies in late-infantile Krabbe disease. *Pediatr Neurol* 1996; 15: 240-4.5.

## NUEVA MUTACIÓN SIN SENTIDO DEL GEN *TRPS1* EN SÍNDROME TRICORRINOFALÁNGICO TIPO 1.

Jhonatan Rosas<sup>1</sup>, Beatriz Sánchez<sup>1</sup>, Luz M. González<sup>2</sup>, Karina Villalba<sup>2</sup>, Sergio Cuevas<sup>2</sup>  
Osvaldo M. Mutchinick<sup>1</sup>.

1. Departamento de Genética. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán;
2. Departamento de Genética, Hospital General de México, osvaldo@unam.mx.

### *Nueva mutación, TRPS1, Tricorrinofalángico tipo 1*

**Introducción.** El Síndrome Trico-rino-falángico (STRF) se caracteriza por rasgos faciales distintivos como: nariz en forma de pera, orejas prominentes, alteraciones ectodérmicas tipo pelo fino, escaso, uñas displásicas y alteraciones esqueléticas diversas. Es causado por mutaciones en el gen *TRPS1* (8q24.1). Tiene un modo de herencia autosómica dominante, con alta penetrancia y expresividad variable [1]. No se conoce con exactitud su incidencia. Existen 3 subtipos del STRF [3]. Las malformaciones esqueléticas son más graves en STRF III que en el tipo I. El STRF II es causado por delección de genes contiguos (*TPRS1*, *EXT1*) que se relaciona a osteocondromas y discapacidad intelectual [2].

**Métodos.** Se obtuvo consentimiento informado para el análisis de mutaciones del gen *TRPS1* de la paciente 1, paciente 2 y familiares con fenotipo similar. Se extrajo ADN a partir de sangre periférica de los miembros de la familia indicados. Se detectó una nueva mutación mediante secuenciación automatizada.

**Resultados. Paciente 1.** Mujer de 26 años de edad estudiada por hiper movilidad articular y dismorfias faciales. Peso 56.2 kg (p50), una talla de 1.62 m (p50-75), PC 54cm (p25-50). Desarrollo puberal fue normal. Presentó rasgos característicos del síndrome como: cabello escaso, nariz bulbosa (forma de pera), orejas prominentes, desviación radial y cubital de falanges de manera bilateral, epífisis cónicas de falanges media a proximal, braquidactilia de ambos pies. Las pruebas de laboratorio mostraron que los niveles séricos QS, ES, PFT, PFH y BH eran normales. ECOTT con prolapso anterior de la válvula mitral e insuficiencia mitral leve.  
**Paciente 2.** Madre de la paciente 1. Edad 51 años, Peso 59.6kg (p50-75), talla de 1.53 (p10-25), PC 51.8cm (p3). Presenta cabello escaso, nariz con punta bulbosa (forma de pera), orejas prominentes, desviación radial y cubital de falanges de manera bilateral, distrofia en uñas de manos y pies y braquidactilia bilateral en pies. Las características fenotípicas de la propósa y su madre son compatibles con el síndrome trico-rino-falángico tipo I. Se realizó la secuenciación del gen *TRPS1*, confirmando una nueva mutación sin

sentido (p.Q551X) con un codón de paro en el exón 3, no reportada previamente en ambas pacientes.

### **Conclusiones.**

Tabla 1. Comparación fenotípica de las pacientes (P1 y P2) y casos previamente reportados [1].

Manifestaciones clínicas (>50%)	P1	P2
Talla baja	-	-
Alteraciones dentales	-	-
Hiper movilidad articular	X	-
Dolor articular	X	-
Nariz en forma de pera	X	X
Pelo ralo/fino	X	X
Cejas anchas en tercio medio	X	-
Filtrum largo	X	X
Bermellón superior delgado	X	X
Sonrisa horizontal	-	-
Uñas distróficas	-	X
Braquidactilia	X	X
Acortamiento metacarpianos/metatarsianos	X	-
Epífisis en forma de cono	X	-
Desviación cubital/radial de dedos	X	X

Las pacientes comparten la mayoría de las características fenotípicas del STRF 1, reportadas en una cohorte de 103 casos [1]. Sin embargo cierta variabilidad intrafamiliar se presentó en madre e hija (Tabla 1). La propósa presentó cardiopatía congénita reportada en un 15 % de los casos. Las mutaciones sin sentido reportadas se encuentran en los exones 4, 5 y 6 [1]. Esta es la primera vez que se reporta una mutación sin sentido en el exón 3 (p.Q551X), generando una proteína truncada.

### **Referencias.**

1. Saskia M, et al. Eur J Med Genet 2015;58 (5):279-292.
2. Masatsune I, et al. Clin Pediat Endocrinol 2016;25 (3):115-118.
3. Zumi K, et al. Am J Med Genet 2010;152A (8):2115-21

## HALLAZGOS NEURORADIOLÓGICOS Y SU CORRELACIÓN CON EL ESTADO COGNITIVO Y FENOTIPO EN PACIENTES CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO I Y II

Sánchez-Sánchez Luz María, Lozano-Montes Pamela Denis, De la Portilla-Villanueva Mario Alberto, Cenicerros-Salazar Aldo Enrique  
Hospital de Especialidades UMAE 25, Monterrey, N.L.

*Palabras clave: hallazgos neuroradiológicos, mucopolisacaridosis*

**Introducción.** Las mucopolisacaridosis (MPS) son enfermedades lisosomales, heterogéneas, que afectan SNC. El grado de afección cognitiva determina el fenotipo o severidad de la enfermedad.

**Objetivo.** Determinar los hallazgos neuroradiológicos y su correlación con el estado cognitivo y fenotipo en pacientes con mucopolisacaridosis tipo I y II atendidos en UMAE 25, Monterrey, Nuevo León.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio observacional, ambiespectivo, transversal y analítico que incluyó pacientes con diagnóstico de MPS tipo I y II, corroborado por determinación enzimática y estudio molecular que aceptaron participar en el estudio mediante consentimiento informado.

Se analizaron las siguientes variables: hallazgos obtenidos en estudios de neuroimagen (alteraciones cribiformes o espacios perivasculares, grado de atrofia, hiperintensidad de sustancia blanca, dilatación ventricular) a los cuales se les asignó un puntaje de 0 a 3 dependiendo de su severidad, y un puntaje total (0-12); compresión medular, estado cognitivo del paciente determinado mediante el coeficiente intelectual, género, edad, tipo de mucopolisacaridosis, fenotipo, mutación.

Los pacientes se dividieron según el tipo de MPS y de acuerdo a su fenotipo, utilizando U de Mann Whitney para comparar puntajes entre grupos y chi cuadrada o Exacta de Fisher para variables nominales. Para buscar correlación se utilizó prueba de correlación de Spearman.

**Resultados.** Se incluyeron 10 pacientes de 6 a 15 años de edad, de los cuales 6 eran MPS I y 4 MPS II. No hubo diferencia significativa en los hallazgos de neuroimagen y CI entre MPS I y MPS II.

Al comparar fenotipos hubo diferencia estadísticamente significativa en hiperintensidad de sustancia blanca, grado de atrofia, dilatación ventricular y puntaje total.

Al comparar pacientes con retraso mental y sin retraso, hubo diferencia significativa en la hiperintensidad de sustancia blanca y puntaje total.

La prueba de Spearman demostró correlación entre el CI y el retraso mental con la hiperintensidad de sustancia blanca y el puntaje total en los estudios de imagen. También hubo correlación entre el fenotipo, la hiperintensidad de sustancia blanca, grado de atrofia, dilatación ventricular y puntaje total.

**Conclusiones.** Los hallazgos de neuroimagen no pueden diferenciar entre MPS I y II, sin embargo, pueden ayudar a determinar el fenotipo o severidad de la enfermedad (atenuados y no atenuados). Hay correlación entre el CI y el retraso mental con la hiperintensidad de sustancia blanca y puntaje total. Así mismo, hay correlación entre la hiperintensidad de sustancia blanca, grado de atrofia y dilatación ventricular con el fenotipo de la enfermedad.

### **Bibliografía.**

- 1.- Teixeira J y cols. Aspectos neuroradiológicos en mucopolisacaridosis: correlación con el retraso mental. *Rev. Neurología*, 2006; (43):760-762.
- 2.- Gabrielli O, Polonara G, Regnicolo L, et al. Correlation between cerebral MRI abnormalities and mental retardation in patients with mucopolysaccharidoses. *Am J Med Genet A* 2004; 125:224-231.
- 3.- Matheus M., Castillo M., Smith J., Armao D., Towel D., Muenzer J., Brain MRI finding in patients with mucopolysaccharidosis type I and II and mild clinical presentation, *Neuroradiology* 2004; (46):666-672
- 4.- Lee C, Dineen TE, Brack M, et al. The mucopolysaccharidoses: characterization by cranial MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:1285-92

## FAMILIA MEXICANA CON GENOTIPO HETEROCIGOTO COMPUESTO PARA VARIANTES PATOGENICAS EN GJB2 Y GJB6 COMO CAUSA DE HIPOACUSIA RECESIVA

Leticia Flores Gallegos, Melania Abreu González, Selena Gutiérrez Martínez, Hospital Ángeles Lomas, Laboratorio de Biología Molecular Genos Médica, [letyflo@hotmail.com](mailto:letyflo@hotmail.com)

*Palabras clave:* hipoacusia no sindrómica, herencia recesiva, heterocigoto compuesto

**Introducción.** La hipoacusia es el déficit sensorial más frecuente en humanos, con una incidencia reportada a nivel mundial de 1:300 y 1:1000 nacimientos (1,2). La etiología es genética en más de la mitad de los casos e incluye las formas sindrómicas y no sindrómicas (3). Dentro de las hipoacusias no sindrómicas la forma recesiva es la más común (70-85% de los casos). A pesar de la existencia de varios genes involucrados, las mutaciones bialélicas en GJB2 (13q11-12) se encuentran en la mayoría de los pacientes con una frecuencia de portador entre 0.5-5.4% (3). La delección 35delG abarca entre el 85-90% de las variantes patogénicas encontradas (2). Debido a que un porcentaje pequeño de sujetos afectados presentan mutaciones en GJB2 en un solo alelo, se ha postulado la presencia de otras variantes patogénicas en otros genes cercanos a GJB2. La delección de 309 kb que involucra a GJB6, del(GJB6-D13S1830) es la segunda mutación más frecuente que causa hipoacusia prelingual en la población española (5). Así, aproximadamente el 1% de los pacientes presentan una heterocigocidad compuesta con variantes patogénicas en GJB2 y GJB6. El éxito de la instauración del tamiz auditivo ha sido la identificación de sujetos con hipoacusia y su temprano abordaje; sin embargo, en países en vías de desarrollo, los estudios moleculares quedan aún en segundo plano limitando la asesoría genética.

**Material.** Se presenta el caso de una familia mexicana con dos miembros afectados por hipoacusia neurosensorial, prelingual, bilateral, profunda y no sindrómica identificadas desde el nacimiento mediante tamiz auditivo sin estudios moleculares.

**Métodos.** Acude a consulta familia originaria del estado de Veracruz sin antecedentes familiares positivos para hipoacusia, con una genealogía sugestiva de hipoacusia no sindrómica de tipo autosómico recesivo (ambas hermanas afectadas). Se solicita estudio molecular mediante secuenciación completa del gen GJB2 debido a que su alteración se encuentra en más del 85% de los pacientes afectados con dicha patología.

**Resultados.** El estudio mediante secuenciación completa del gen GJB2 reveló la variante patogénica p.Gly12Valfs\*2 (c.35delG) en uno de los alelos por lo que se solicitó de manera posterior estudio mediante MLPA para valoración de la dosis génica en GJB2, GJB3, GJB6, POU3F4 y WFS1 (Fig1) encontrándose la delección  $\Delta$ GJB6-D13S1830 y el cambio p.Gly12Valfs\*2 (c.35delG) previamente identificado por secuenciación directa dentro del gen GJB2; ambos cambios se encuentran asociados con hipoacusia neurosensorial no sindrómica autosómica recesiva.

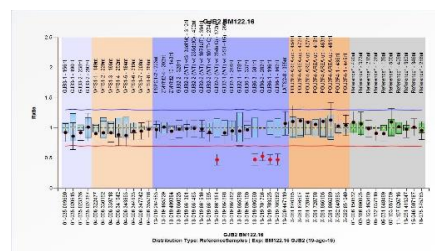


Fig 1. Estudio de MLPA donde se observa una disminución en la señal de las 4 sondas dirigidas a la delección  $\Delta$ GJB6-D13S1830 y a la mutación puntual 35delG.

**Conclusiones.** A pesar de ser una patología con alta incidencia, la determinación del genotipo en la hipoacusia de causa genética no es considerado prioritario. Sin embargo, la información que brindan los estudios moleculares es necesaria para realizar una adecuada correlación genotipo-fenotipo y poder brindar una correcta asesoría a la familia y la búsqueda dirigida de mutaciones en otros miembros de la familia.

### Bibliografía.

1. Esteves MC<sup>1</sup>, de Lima Isaac M, Francisco AM, da Silva Junior WA, Ferreira CA, Dell'Aringa AH. Eur Arch Otorhinolaryngol (2014) 271:695–699
2. Cordeiro-Silva M de F<sup>1</sup>, Barbosa A, Santiago M, Proveti M, Rabbi-Bortolini E. Rev Chil Pediatr 2012; 83 (2): 154-160
3. María de la Luz Arenas-Sordo, Ibis Menéndez, Edgar Hernández-Zamora et al. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology 76 (2012) 1678–1680

### GENÉTICA DE POBLACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Clave	Mampara	Trabajo
GP 5	91	POLIMORFISMOS rs3761740, rs3846662 DEL GEN <i>HMGCR</i> Y rs2228314 DEL GEN <i>SREBP-2</i> COMO FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE TRASTORNO BIPOLAR. <b>Barraza Salas Marcelo</b> , Nevares Gurrola Fernando, Mendez Hernandez Edna Madaí, Urtiz Estrada Norma, Ramírez Valles Eda Guadalupe. <b>Universidad Juárez del Estado de Durango</b> , Facultad de Ciencias Químicas, Instituto de Investigación Científica.
GP 6	92	ASOCIACIÓN DEPENDIENTE DE GENERO DE SNPs (rs9939609, rs8057044, y rs1421085) Y CNVs DEL GEN <b>FTO</b> CON OBESIDAD EN ESCOLARES DE YUCATÁN. <b>González-Herrera L</b> , Ayala-Cáceres C, López-González MJ, Pérez-Mendoza G, García-Escalante MG, Rubí-Castellanos R, Canto-Cetina T, Pinto-Escalante D. Laboratorio de Genética. <b>Centro de Investigaciones Regionales. Universidad Autónoma de Yucatán</b>
GP 7	93	POLIMORFISMOS EN GENES DE REPARACION DE ADN Y SU ASOCIACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON. <b>Edith Maldonado-Soto</b> , Sergio M. Salas-Pacheco, Ernesto G. Miranda-Morales, Edna M. Méndez-Hernández, Francisco X. Castellanos-Juárez, Osmel La Llave-León, Oscar Arias-Carrión, José M. Salas-Pacheco y Ada Sandoval-Carrillo
GP 8	94	IDENTIFICACIÓN DEL SNP G39E DEL GEN <i>MSH6</i> EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA DEL ESTADO DE DURANGO. <b>Urtíz Estrada Norma</b> , Olaguez Bayona María Almendra, Rojas Ley Linyu Georgina, Ramírez Valles Eda Guadalupe, Barraza Salas Marcelo, Méndez Hernández Edna M, Anguiano Vega Gerardo Alfonso, Rojas Contreras Juan Antonio. <b>Universidad Juárez del Estado de Durango, Facultad de Ciencias Químicas</b>
GP 9	95	ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO -75 G>A DEL GEN <b>APOA1</b> CON INFARTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. <b>Fidel Casillas Muñoz</b> , Yeminia Valle Delgadillo, Gabriela Reynoso Villalpando, Diana Martínez Fernández, Angélica Valdez Haro, José Francisco Muñoz-Valle, Jorge R. Padilla-Gutiérrez. <b>Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud</b> , Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud-Doctorado en Ciencias Biomédicas, Guadalajara, Jalisco, México
GP 10	96	EFEECTO DEL POLIMORFISMO Gly972Arg <i>IRS1</i> EN LOS NIVELES DE INSULINA Y EL RIESGO DE DIABETES TIPO 2. <b>Jesus Cen-Abán</b> , María Guadalupe García-Escalante, Nina Valadez-González, Elsy del Pilar Rosado-Paredes, Doris Pinto-Escalante. <b>Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” Universidad Autónoma de Yucatán.</b>

GP 11	97	ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS DEL CLÚSTER <i>IL-1</i> CON NEFROPATÍA TEMPRANA EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2. <b>Luis Eduardo Hernández Ramos</b> , Erika Fabiola Gómez García, Alfonso Farías Basulto, Iván Omar Briseño Gutiérrez, Laura Cortés Sanabria, Alfonso Cueto Manzano, Francisco Mendoza Carrera. <b>Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS</b> , Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Renales, IMSS
GP 12	98	PREVALENCIA DE POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR EN POBLACIÓN DE LA COMARCA LAGUNERA. <b>Mario Martínez-González</b> , Rafael Argüello-Astorga, Faviel Francisco González-Galarza. <b>Centro de Investigación Biomédica</b> , Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila, Instituto de Ciencia y Medicina Genómica, Torreón, Coahuila.
GP 13	99	NO ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO SNP-19 DEL GEN DE LA CALPAÍNA 10 CON ENFERMEDADES CRÓNICAS EN UNA POBLACIÓN MEXICANA. <b>Juan Pablo Meza Espinoza</b> , Evelia Leal Ugarte, Valeria Peralta Leal, Jorge Durán González, Nathanael Báez Contreras. <b>Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales de Matamoros-Universidad Autónoma de Tamaulipas</b>
GP 14	100	DIFERENCIAS EN LOS EFECTOS DEL CONSUMO DE MARIHUANA EN ATENCIÓN SELECTIVA ASOCIADAS A POLIMORFISMOS DEL GEN <i>CNR1</i> . <b>Ortega-Mora Elsa Ivett</b> , Caballero-Sánchez Ulises, Rosas-Escobar Cinthia Berenice, Román-López Talía Vianney, González-Barrios Juan Antonio, Méndez-Díaz Mónica, Prospéro-García Oscar, Ruiz-Contreras Alejandra Evelyn. Lab. Neurogenómica Cognitiva, Coord. Psicofisiología, <b>Fac. Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México</b> ; Lab. de Medicina Genómica, Hospital 1° de Octubre ISSSTE, Lab. Cannabinoides, Depto. Fisiología, Fac. Medicina, UNAM, México
GP 15	101	ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS EN GENES CANDIDATOS A DIABETES TIPO 2, BASADO EN FAMILIAS DE YUCATÁN. <b>Lorena Ruiz García</b> , Nina Valadez González, Ma. Guadalupe García Escalante, Rodrigo Rubi Castellanos, Doris Pinto Escalante. Laboratorio de Hematología, Laboratorio de Genética del <b>Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán.</b>
GP 35	110	ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO MAOA-uVNTR CON EL RIESGO GENÉTICO A SOBREPESO U OBESIDAD EN ESCOLARES DE YUCATÁN. Guzmán-Aguilar Omar Andrés, Pérez-Mendoza G, Andrade-Olalde A, González-Herrera L. Universidad Autónoma de Yucatán ( <b>UADY</b> ). <b>Facultad de Ingeniería Química</b> . Laboratorio de Genética. Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” Unidad Biomédica.



## “POLIMORFISMOS rs3761740, rs3846662 DEL GEN HMGCR Y rs2228314 DEL GEN SREBP-2 COMO FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE TRASTORNO BIPOLAR”

<sup>1</sup>Barraza Salas Marcelo, <sup>1</sup>Nevares Gurrola Fernando, <sup>2</sup>Mendez Hernandez Edna Madaí, <sup>1</sup>Urtiz Estrada Norma,  
<sup>1</sup>Ramírez Valles Eda Guadalupe  
Universidad Juárez del Estado de Durango, <sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas, <sup>2</sup>Instituto de Investigación Científica  
[mbsalas@ujed.mx](mailto:mbsalas@ujed.mx)

*Palabras clave: Trastorno Bipolar, HMGCR, SREBP-2*

**Introducción.** La salud mental es un fenómeno complejo determinado por múltiples factores de índole social, ambiental, biológica y psicológica. A nivel mundial, el 33% de los años vividos con discapacidad se deben a trastornos neuropsiquiátricos y se estima que la carga de los trastornos mentales aumentará de manera significativa en los próximos 20 años (*OMS, 2003*)

Diversos autores han demostrado una asociación entre los niveles bajos de colesterol y el desarrollo de Trastorno Bipolar (TB) (*Barrett, 2003*, por esta razón en el presente estudio se propone que los genes reguladores del metabolismo de colesterol pudieran representar genes candidatos para la búsqueda de biomarcadores genéticos asociados a TB, entre ellos las variantes rs3761740 y rs3846662 del gen HMGCR y rs2228314 del gen SREBP2.

**Material.** El trabajo experimental se llevó a cabo en el laboratorio de Genética Molecular de la Facultad de Ciencias Químicas y el laboratorio de Biología Molecular del Instituto de Investigación Científica “Dr Roberto Rivera Damm”, ambos de la Universidad Juárez del Estado de Durango.

**Métodos.** Estudio de casos y controles. Definición de caso: Sujeto con diagnóstico de Trastorno Bipolar. Definición de control: Sujeto sano sin antecedentes de padecimientos de salud mental. Se cuantificaron los niveles de colesterol y sus fracciones a partir de sangre venosa. Se realizó extracción de ADN. El análisis de genotipificación se realizó mediante qPCR

**Resultados.** Se incluyeron 105 casos y 105 controles, media de edad 42.18±10.95 vs 44.18±10.50 respectivamente ( $p = 0.178$ ). La frecuencia de hipocolesterolemia se estimó utilizando dos puntos de corte: <150mg/dl y <120mg/dl obteniendo diferencias

significativas en ambos análisis 38% vs 24% ( $p = 0.025$ ) y 17% vs 1% ( $p = 0.000$ ) entre casos y controles respectivamente. En el análisis estratificado por genero obtuvimos diferencias en el grupo de mujeres en la variable colesterol HDL entre casos y controles 49.27 ± 15.56 vs 43.55 ± 12.04 ( $p = 0.009$ ) y solo en el punto de corte de hipocolesterolemia por debajo de 120mg/dl 15% vs 1% ( $p = 0.000$ ). En cuanto a los hombres; encontramos diferencias en la variable de interés, siendo el colesterol total menor en el grupo de casos con respecto a los controles 163.16 ± 37.05 vs 190.61 ± 49.15 ( $p = 0.039$ ) mas no en la frecuencia de hipocolesterolemia.

Con relación a las variantes génicas analizadas, se observó una mayor presencia del alelo heterocigoto del polimorfismo rs3761740 del gen HMGCR en población con TB (42% vs 28%  $p = 0.074$ ), teniendo el grupo de mujeres un factor de riesgo mayor que en hombres OR. 2.06 (IC95%: 1.06 – 4.01) ajustado a un modelo de herencia dominante. El polimorfismo rs3846662 del gen HMGCR mostró mayor presencia el alelo heterocigoto (61% vs 42%  $p = 0.011$ ) en un modelo de herencia codominante y finalmente el polimorfismo rs2228314 del gen SREBP2 mostro mayor presencia en el alelo heterocigoto (44% vs 33%  $p = 0.186$ ) se mostró asociado a la presencia de TB con OR 2.12 (IC95%: 1.07 – 4.22) en el grupo de mujeres, ajustándose a un modelo de herencia dominante.

### **Bibliografía.**

- 1.- Organización Mundial de la Salud. Legislación sobre salud mental y derechos humanos. Ginebra, 2003
2. Barrett TB. Evidence that a single nucleotide polymorphism in the promoter of the G protein receptor kinase 3 gene is associated with bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* (2003) 8, 546–557. doi:10.1038/sj.mp.4001268

## ASOCIACIÓN DEPENDIENTE DE GÉNERO DE SNPs (*rs9939609*, *rs8057044*, y *rs1421085*) Y CNVs DEL GEN *FTO* CON OBESIDAD EN ESCOLARES DE YUCATÁN

González-Herrera L, Ayala-Cáceres C, López-González MJ, Pérez-Mendoza G, García-Escalante MG, Rubí-Castellanos R, Canto-Cetina T, Pinto-Escalante D. Laboratorio de Genética. Centro de Investigaciones Regionales. Universidad Autónoma de Yucatán. [lizabeth@correo.uady.mx](mailto:lizabeth@correo.uady.mx)

*Palabras clave: FTO, obesidad, Yucatán.*

**Introducción.** El gen asociado a la obesidad y masa grasa *FTO*, ha sido reconocido como un fuerte candidato para fenotipos asociados a la obesidad constitutivamente en varias poblaciones. Los genotipos de riesgo *FTO* se han asociado con un mayor índice de masa corporal (IMC), peso y circunferencia de cintura (1). Se ha destacado la participación del SNP *rs1421085* como variante causal (2) en la regulación de la termogénesis de los adipocitos con implicaciones importantes en la diferenciación temprana de los adipocitos. Estudios previos sugieren que los SNPs de *FTO* contribuyen al riesgo de obesidad de manera diferencial de acuerdo al género (3).

El objetivo fue evaluar la asociación de la variabilidad del gen *FTO* basado en los SNPs *rs9939609*, *rs8057044*, *rs1421085*, y CNVs intrónico y exónico con el riesgo genético a obesidad en escolares de Yucatán, México, donde la obesidad infantil es la primera causa de morbilidad.

**Material.** TaqMan® FAST Universal Master Mix. Sondas TaqMan ID C\_30090620\_10 para *rs9939609* (T/A), C\_8917103\_10 *rs1421085* (C/T), C\_29387661\_10 *rs8057044* (A/G); Hs03934194\_cn CNV exónico y Hs03954247\_cn intrónico.

**Métodos.** Estudio de asociación de casos y controles. Se incluyeron 319 escolares con IMC > percentil (pC) 85 para la edad, como casos y 303 escolares con IMC < 85 pC > 10 pC para la edad como controles. Se determinaron parámetros antropométricos peso, talla, circunferencia de cintura. Los SNPs del gen *FTO* se determinaron mediante PCR en tiempo real por discriminación alélica con sondas TaqMan, en tanto que los CNVs con el método doble delta CT, usando el RNasa P como gen de referencia. Se utilizaron los paquetes SNPstats, copycaller y STATA para el análisis estadístico.

**Resultados.** Las frecuencias genotípicas se ajustaron al equilibrio de las poblaciones ( $p > 0.05$ ). El genotipo

más frecuente fue: TT para *rs9939609* 68.24%, GG *rs8057044* 54.84%, TT *rs1421085* 66.26% en obesos; en no obesos 71.62%, 61.47% y 76.72%, respectivamente. La frecuencia del alelo de riesgo fue de 16.01%, 22.54% y 12.93%, respectivamente. Se encontraron diferencias significativas en la frecuencia del genotipo CT y alelo C para el SNP *rs1421085-FTO* entre escolares obesos y no obesos, sugiriendo asociación genética de riesgo; *rs1421085-FTO*: OR 1.96 IC1.26-3.05,  $p=0.003$  (genotipo CT) y OR 1.54 IC 1.05- 2.25,  $p= 0.023$  (alelo C). Ajustando por género, este riesgo aumento específicamente para las escolares femeninas obesas CT OR 2.56 IC1.36-4.79,  $p=0.003$ , así como AT *rs9939609* OR 1.94 IC1.12-3.63,  $p=0.023$ . El genotipo AG *rs8057044* se asoció significativamente con el sobrepeso solo en escolares masculinos OR 2.92 IC1.04-8.20,  $p=0.035$ . No se encontró diferencia significativa en la estimación de CNVs entre casos y controles, excepto que la media de CNV relativo exonico e intronico, fue significativamente mayor en escolares masculinos con sobrepeso ( $p=0.0002$ ).

**Conclusiones.** El SNP *rs1421085* del gen *FTO* representa un factor de riesgo a obesidad en la población estudiada. Los SNP *rs9939609* y *rs1421085* se asocian con el riesgo genético a obesidad en escolares femeninas, mientras que el SNP *rs8057044* se asocia con el riesgo genético a sobrepeso en masculinos, quienes muestran mayor CNV relativo.

**Agradecimientos.** FONSEC-CONACYT SALUD-2012-01-180512

### Bibliografía

1. Speakman JR. Curr Obes Rep 2015, 4:73–91
2. Claussnitzer, M. et al. N Engl J Med 2015, 373, 895–907.
3. Saldaña-Alvarez Y, et al. PLOS ONE 2016, [DOI:10.1371/journal.pone.0145984]

## POLIMORFISMOS EN GENES DE REPARACION DE ADN Y SU ASOCIACIÓN CON LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Edith Maldonado-Soto<sup>1</sup>, Sergio M. Salas-Pacheco<sup>1</sup>, Ernesto G. Miranda-Morales<sup>1</sup>, Edna M. Méndez-Hernández<sup>1</sup>, Francisco X. Castellanos-Juárez<sup>1</sup>, Osmel La Llave-León<sup>1</sup>, Oscar Arias-Carrión<sup>2</sup>, José M. Salas-Pacheco<sup>1</sup> y Ada Sandoval-Carrillo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Científica, Universidad Juárez del Estado de Durango. Durango, México.

<sup>2</sup>Hospital General Dr. Manuel Gea González. Ciudad de México, México.

\*email: edithms\_21@hotmail.com

*Palabras clave:* Enfermedad de Parkinson, Reparación de ADN, polimorfismo de un solo nucleótido

**Introducción.** La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por escasez y lentitud de movimientos, aumento del tono muscular, rostro inexpresivo y un temblor característico en reposo. Se trata de una enfermedad compleja y multifactorial en la que se han implicado numerosos factores medio-ambientales, genéticos y bioquímicos. Defectos en los sistemas de reparación de ADN han sido relacionados a enfermedades neurodegenerativas, incluyendo la EP. Uno de los principales sistemas de reparación de ADN a nivel neuronal es el Sistema de Reparación por Escisión de Bases (BER). Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en genes que participan en el sistema BER han sido asociados con diferencias en la capacidad de reparación del ADN (1). El objetivo de este trabajo es establecer si existe una asociación entre SNPs de genes que participan en el sistema BER (*XRCC1* y *APE1*) y la EP.

**Métodos.** Estudio de casos (con diagnóstico de EP, n=43) y controles (sin enfermedad neurodegenerativa, n=43). A partir de sangre periférica se extrajo ADN (QIAamp DNA Blood Mini Kit). La genotipificación se realizó por PCR en tiempo real utilizando sondas Taqman. Los SNPs evaluados fueron el rs25489 (C/T) y rs25487 (C/T) del gen *XRCC1* y el rs1130409 (G/T) del gen *APE1*.

**Resultados.** De los 82 sujetos incluidos en el estudio 42 fueron mujeres. La media de edad fue de 70.44 ±7.21 y 72.24±10.28 para los controles y casos, respectivamente. La edad de inicio de la EP en los casos fue de 66.02±10.86 con un tiempo de evolución de 6.2 años (±3.45). El puntaje UPDRS fue de 68.36±38.05. Los resultados de la genotipificación evidenciaron la ausencia del genotipo T/T en el SNP rs25489 del gen *XRCC1*. Al comparar las frecuencias alélicas y genotípicas de los 3 SNPs evaluados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Posteriormente se evaluó el riesgo que estos SNPs confieren a la EP. Se realizó un ajuste por edad y género. Los resultados de la Tabla 1 sugieren que estos SNPs no son un factor de riesgo para la EP.

**Table 1. Frecuencias alélicas y genotípicas de las variantes en *XRCC1* y *APE1* en casos y controles.**

		Casos		Controles	<i>p</i>	OR (IC <sub>95%</sub> )
		<i>n</i> = 41	<i>n</i> = 41			
rs25489 <i>XRCC1</i>	C	0.86	0.91	0.288	1.00	0.58 (0.21-1.59)
	T	0.14	0.09			
	C/C	0.71	0.82	0.254	1.82 (0.61-5.37)	
	C/T	0.29	0.18			
	T/T	0	0			ND
rs1130409 <i>APE1</i>	G	0.36	0.35	0.866	1.00	1.22 (0.63-2.34)
	T	0.64	0.65			
	G/G	0.13	0.13	0.970	0.94 (0.23-3.85)	
	G/T	0.46	0.44			
	T/T	0.41	0.44			1.06 (0.25-4.37)
rs25487 <i>XRCC1</i>	C	0.73	0.79	0.406	1.00	0.73 (0.35-1.51)
	T	0.27	0.21			
	C/C	0.51	0.62	0.564	1.53 (0.59-3.96)	
	C/T	0.44	0.32			
	T/T	0.05	0.05			1.41 (0.17-11.29)

\*ND, sin determinar

**Conclusiones.** Nuestros resultados sugieren que los SNPs rs25489 y rs25487 del gen *XRCC1* y rs1130409 del gen *APE1* no se asocian con la EP en nuestra población, resultado similar a lo reportado por Kalegasi y cols. Sin embargo, es necesario realizar trabajos con muestras más grandes para confirmarlos.

**Agradecimientos.** Parte de este estudio fue financiado por PRODEP-SEP/103.5/15/7028 a Ada Sandoval Carrillo.

### Bibliografía.

- Chen CM, Liu JL, Wu YR, Chen YC, Cheng HS, *et al*. Increased oxidative damage in peripheral blood correlates with severity of Parkinson's disease. *Neurobiology of disease*. 2009 Mar 31;33(3):429-35.
- Kalegasi H, Edgünlü TG, Erdal ME, Okan DO. The ARG399GLN Polymorphism in DNA Repair Gene XRCC1 Does Not Alter Risk of Parkinson's Disease. *Journal of Neurological Sciences (Turkish)*. 2009 Jan 1;26(2):185-9

## IDENTIFICACIÓN DEL SNP G39E DEL GEN MSH6 EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA DEL ESTADO DE DURANGO

Urtíz Estrada Norma, Olaguez Bayona María Almendra, Rojas Ley Linyu Georgina, Ramírez Valles Eda Guadalupe, Barraza Salas Marcelo, Méndez Hernández Edna M, Anguiano Vega Gerardo Alfonso, Rojas Contreras Juan Antonio

Universidad Juárez del Estado de Durango, Facultad de Ciencias Químicas

[urtizn@hotmail.com](mailto:urtizn@hotmail.com), [amayir\\_21@hotmail.com](mailto:amayir_21@hotmail.com)

*Palabras clave: Cáncer de mama, MMR, MSH6*

**Introducción.** El cáncer de mama es un proceso neoplásico en el cual, las células que constituyen la glándula mamaria, se degeneran por diversos factores y se transforman en tumorales, multiplicándose posteriormente hasta constituir un tumor. Se considera que del 5 al 10% de los casos de cáncer de mama son de tipo hereditario, de éste porcentaje, el 20% es debido a los genes BRCA1 y BRCA2, desconociéndose la relación que guardan otros genes en el porcentaje restante. Debido a esto se consideró importante estudiar el gen MSH6, uno de los genes esenciales de uno de los sistemas de reparación más importantes del ADN, conocido como el sistema de bases mal apareadas (MMR), estudiando así la región polimórfica (rs 1042821) que pudiera estar vinculada con el desarrollo de cáncer de mama. El objetivo general del estudio fue determinar la presencia del polimorfismo G39E en el gen MSH6 en mujeres del Estado de Durango con cáncer de mama.

**Material.** El universo de estudio corresponde a un total de una n= 36 muestras de mujeres con cáncer de mama diagnosticado del Estado de Durango. La población control se formó con una n= 120 muestras de mujeres con factores de riesgo, pero diagnosticadas sin cáncer de mama. Se utilizaron los siguientes reactivos: buffer de lisis de células rojas, buffer de lisis de núcleos, NaCl 5M, cloroformo a 4°C, etanol a -20°C, buffer TE, agarosa de grado analítico, TAE 1X (Tris base, Ácido Acético y EDTA), bromuro de etidio (10mg/ml), amortiguador de corrimiento (Loading Buffer Promega) 5X, agua libre de nucleasas, marcador de tamaño molecular de 1 Kb (Promega), Buffer J 10X, enzima *SmaI*, BSA

(Bovine Serum Albumin, Acetylate). Los equipos utilizados son los siguientes: kit para electroforesis de BioRad, NANODROP 2000 (Thermo Scientific), tras-iluminador UV marca BioDoc-IpImaging-Biosystems, microcentrífuga marca LabNet, termociclador (SureCycler 8800) de Agilent Technologies.

**Métodos.** El estudio de investigación es de tipo retrospectivo, comparativo y observacional. Se llevó a cabo la recolección y toma de muestras en un período de 6 meses. Después se realizó el aislamiento correspondiente de ADN genómico con su debido análisis de calidad mediante una electroforesis en gel de agarosa al 1% con verificación en un tras-iluminador UV marca BioDoc-IpImaging-Biosystems y fue cuantificado por espectrofotometría en un NANODROP 2000 (Thermo Scientific) para determinar su concentración y pureza. Posteriormente se realizó la amplificación e identificación del polimorfismo G39E (rs 1042821) del gen MSH6 con los oligonucleótidos específicamente diseñados de acuerdo a la secuencia de referencia depositada en la base de datos de NCBI, con el Software Genetix versión 6.0. Las regiones polimórficas fueron amplificadas mediante PCR convencional (punto final). Para cada producto de amplificación se realizó una electroforesis en gel de agarosa al 1% para visualizar las bandas de amplificación de acuerdo a los marcadores de tamaño molecular con un tamaño esperado de 477pb. Se obtuvo mediante PCR, los fragmentos de restricción de longitud polimórfica (RFLPs) del gen MSH6 con la enzima de restricción *SmaI*. Para finalizar los productos de restricción se analizaron con un gel de agarosa al 2% en un tras-iluminador UV marca BioDoc-IpImaging-

	SNP G39E/ Gen MSH6	Genotipo homocigoto normal	Genotipo homocigoto mutado	Genotipo heterocigoto
% Observado	100%	0%	9.16%	90.83%

Biosystems.

**Resultados.** Para las muestras con genotipo homocigoto normal o silvestre se observa una banda de 477pb. Para las muestras con genotipo homocigoto mutado se observan dos bandas, una a la altura de 301 pb y otra a la altura de 176 pb. Las muestras con genotipo heterocigoto presentan tres bandas, a la altura de 176 pb, 301 pb y de 477 pb. De las 120 muestras analizadas de mujeres con factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama el 100% presentan el polimorfismo evidenciado por la generación de los fragmentos de restricción, del cual el 90.83% (109/120) está dado por un genotipo heterocigoto y el 9.16% restante pertenece a un genotipo homocigoto mutado (11/120). De las 36 muestras analizadas de mujeres con cáncer de mama diagnosticado el 97.21% presentan el polimorfismo G39E (35/36), ya que sólo un 2.77% (1/36) tiene el genotipo silvestre, evidenciado por la presencia de una banda en el gel de electroforesis. El otro 2.77% pertenece a un genotipo homocigoto mutado.

Tabla 1. *Frecuencia del SNP G39E del gen MSH6 en mujeres con factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama.*

	SNP G39E/ Gen MSH6	Genotipo homocigoto normal	Genotipo homocigoto mutado	Genotipo heterocigoto
% Observado	97.21%	2.77%	2.77%	94.44%

Tabla 2. *Frecuencia del SNP G39E del gen MSH6 en mujeres con cáncer de mama.*

**Conclusiones.** El polimorfismo G39E se encuentra en el 100% del grupo de mujeres aparentemente sanas. El polimorfismo G39E se encuentra en el 97.21% de los casos de cáncer de mama diagnosticados. Sólo 1 caso de las mujeres con cáncer de mama no presentó el polimorfismo, lo cual indicaría que con o sin el polimorfismo existe el riesgo de padecer cáncer de mama, aunque ciertamente, se necesitaría ampliar la n para confirmar este punto.

**Agradecimientos.** Dc. Norma Urtíz Estrada, Dc. Marcelo Barraza Salas.

#### **Bibliografía.**

1. Guo-Min, Li. (2008). Mechanisms and functions of DNA mismatch repair. *Cell Research*; 18:85-98.
2. Smith, TR. et al. (2008). Polygenic model of DNA repair genetic polymorphisms in human breast cancer risk. *Carcinogenesis* vol.29 no.11 pp.2132-2138.
3. Vaccaro, CA. y González, M. (2012). Síndrome de Lynch y cáncer familiar X. *Rev. Hosp. Ital. B. Aires.* Vol. 32 (2): 55-60.
4. Wasielewski, M., Riaz, M., Vermeulen, J., Klijn, JGM., Meijers-Heijboer, H & Schutte M. (2010). Association of rare MSH6 variants with familial breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* 123:315-320.
5. Win, AK., Lindor, NM. & Jenkins, MA. (2013). Risk of breast cancer in Lynch syndrome: A systematic review. *Breast Cancer Research*; 15:R27.

## “ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO -75 G>A DEL GEN *APOA1* CON INFARTO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2”

Fidel Casillas Muñoz<sup>1,2</sup>, Yeminia Valle Delgado,<sup>1</sup> Gabriela Reynoso Villalpando<sup>1,2</sup>, Diana Martínez Fernández<sup>1,2</sup>, Angélica Valdez Haro<sup>1,2</sup>, José Francisco Muñoz-Valle,<sup>1</sup> Jorge R. Padilla-Gutiérrez<sup>1</sup>

1) Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, 2) Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de

Ciencias de la Salud 3) Doctorado en Ciencias Biomédicas, Guadalajara, Jalisco, México, imey\_99@yahoo.com

Palabras claves: *APOA1*, *DMT2*, *INFARTO*

**Introducción:** La diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) es una enfermedad crónica con diversos *loci* de susceptibilidad y rutas metabólicas afectadas (1). En la vía metabólica de los lípidos destaca el gen *APOA1* que codifica a la Apolipoproteína A-I (Apoa-I), la cual se une a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y se encargan del transporte inverso de colesterol (2) El promotor del gen *APOA1* puede ser activado por la insulina y una disminución de ésta en la diabetes se ha relacionado con bajos niveles de ApoA-I y a un incremento de riesgo aterosclerótico. (3) El cambio -75 G>A en *APOA1* posiblemente altere dicha activación al modificar la afinidad de la insulina.

**Métodos:** Se incluyeron 130 casos con DMT2 con infarto (DMI) y 85 sujetos con DMT2 sin infarto (DMNI) del Noroccidente de México. La extracción de ADN se realizó mediante la técnica modificada de Miller. La genotipificación del polimorfismo se llevó a cabo por PCR-RFLP, mediante electroforesis en geles de poliacrilamida. La apolipoproteína A-I se cuantificó por inmunofelometría.

**Resultados:** Hubo diferencias significativas en las distribuciones alélicas y genotípicas: genotipo G/A: 48.5% en DMI contra 31.8% en DMNI (OR: 2.01 I.C.: 1.11-3.62), necesitándose sólo una copia del alelo A para incrementarse el riesgo a infarto bajo el modelo dominante (cuadro 1, OR: 1.77; I.C: 1.020-3.084).

**CUADRO 1. Distribución de las frecuencias alélicas y genotípicas.**

-75 G>A Genotipos	DMNI n= 85 (%)	DMI n=130 (%)	OR (IC)	**p
*G/G	50 (58.8)	58 (44.6)	*	*
G/A	27 (31.8)	63 (48.5)	2.01 (1.11-3.62)	0.019
A/A	8 (9.4)	9 (6.9)	0.970 (0.35-2.7)	0.042
<b>Alelos</b>	<b>2n=170 (%)</b>	<b>2n=260 (%)</b>		
G	127 (74.7)	179 (68.8)	*	*
A	43 (25.3)	81 (31.2)	1.33 (0.86-2.06)	0.19
<b>Dominante</b>	<b>50 (58.8)</b>	<b>58 (44.6)</b>	<b>-</b>	<b>-</b>
G/G				
G/A+A/A	35 (41.2)	72 (55.4)	1.77 (1.02-3.08)	0.042

\*Genotipo de referencia. \*\*p=U de Mann-Whitney (<0.05)

Contrario a lo que se esperaba, los niveles de ApoA-I se mostraron significativamente disminuidos en presencia de

las dos copias del alelo A (p=0.038). Se obtuvieron niveles estadísticamente menores de HDL-C en heterocigotos respecto al genotipo de referencia GG\* (24.0 mg/dl vs 37.0 mg/dl, p= 0.044) (cuadro 2).

**CUADRO 2. Comparación de HDL, LDL y Apoa-I por Genotipos en DMI**

PARÁMETRO	*GG	GA	*p	AA	*p
	n=44	n=23		n=7	
	M	M		M	
LDL (mg/dL)	74.0	53.0	0.029	68.0	0.47
HDL (mg/dl)	37.0	24.0	0.044	32.0	0.50
APOA-I (mg/dL)	185.0	200.1	0.131	170.9	0.038

\*Genotipo de referencia. \*\*p=U de Mann-Whitney (<0.05), M= Mediana

**Conclusiones:** En este estudio se demostró que el polimorfismo -75 G>A del gen *APOA1* incrementa el riesgo a infarto (OR 2.01, I.C. 1.117-3.623) en presencia de DMT2 y que la presencia del Alelo A contribuye a cambios significativos en los niveles de LDL, HDL y ApoA-I las cuales están directamente relacionadas con la formación de la placa aterosclerótica

**Agradecimientos:** A todos los voluntarios que participaron en el estudio.

### Bibliografía:

- Karaderi T, Drong AW, Lindgren CM. Insights into the Genetic Susceptibility to Type 2 Diabetes from Genome-Wide Association Studies of Obesity-Related Traits. *Curr Diab Rep.* 2015 Oct;15(10):83.
- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature.* 2011 May 18;473(7347):317–25.
- Zheng X-L, Matsubara S, Diao C, Hollenberg MD, Wong NCW. Activation of Apolipoprotein AI Gene Expression by Protein Kinase A and Kinase C through Transcription Factor, Sp1. *J Biol Chem.* 2000 Oct 18;275(41):31747–54.

## EFECTO DEL POLIMORFISMO Gly972Arg *IRS1* EN LOS NIVELES DE INSULINA Y EL RIESGO DE DIABETES TIPO 2

Jesús Cen-Abán, María Guadalupe García-Escalante, Nina Valadez-González, Elsy del Pilar Rosado-Paredes, Doris Pinto-Escalante. Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” Universidad Autónoma de Yucatán. [jesus.cen@hotmail.com](mailto:jesus.cen@hotmail.com) [gescalan@correo.uady.mx](mailto:gescalan@correo.uady.mx)

*Palabras clave: polimorfismo IRS1, HOMA-B, Yucatán.*

**Introducción.** La diabetes tipo 2 es un problema de Salud Pública mundial, se caracteriza por hiperglucemia, causada por la resistencia a la insulina en tejidos periféricos con pérdida progresiva de las células- $\beta$  para secretar suficiente insulina y compensar la disminución de su sensibilidad. Es una enfermedad multifactorial, uno de los genes candidato es el *IRS1* (receptor del sustrato 1 de insulina) en el cual se ha identificado el polimorfismo Gly972Arg que puede alterar la secreción de insulina en respuesta a glucosa y a sulfonilureas.

El objetivo del trabajo fué Analizar el efecto del polimorfismo Gly972Arg en el gen *IRS1* sobre la concentración de insulina y el riesgo para diabetes tipo 2 en una población de Yucatán, México.

**Material.** Se incluyeron 105 sujetos adultos 34 diabéticos tipo 2 y 71 controles de los cuales se obtuvieron medidas antropométricas y bioquímicas, se determinaron los índices HOMA-B y HOMA-IR.

**Métodos.** La genotipificación se realizó por PCR en tiempo real mediante discriminación alélica con sondas Taqman. Se calculó el equilibrio de HW  $p > 0.05$ . El análisis de asociación se determinó

mediante  $\chi^2$ ; las variables continuas se compararon con T de Student (Programa SPSS v20).

**Resultados.** Las frecuencias genotípicas y alélicas para casos y controles fueron de CC=44%, CT=50%, TT=6%; T=31% y CC=73%, CT=23%, TT=4%; T=15%, respectivamente. Se encontró asociación de riesgo a la enfermedad con el alelo T, OR de 3.47 (1.47-8.1;  $p = 0.004$ ).

**Conclusiones.** El polimorfismo Gly972Arg en el gen *IRS1* representó un factor de riesgo para DT2 en la población estudiada.

**Agradecimientos.** Este trabajo se realizó con el apoyo de CONACyT PROYECTO-2010-02-151325

### Bibliografía.

1. Burguette-García AI, Cruz-López M, Madrid-Marina V, López-Ridaura R, Hernández-Ávila M, et al. 2010. Met Clin Exp; 59:38-45.
2. Martínez-Gómez L, Cruz M, Martínez-Nava G, Madrid-Marina V, Parra E, et al. 2011. Ann Hum Genet; 75 (5):612-20.
3. Arikoglu H, Aksoy M, Erkoc D, Asik A, Ipekci S, Iscioglu F. 2014. Meta Gene; 2:579-585.



## ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS DEL CLÚSTER IL-1 CON NEFROPATÍA TEMPRANA EN PACIENTES MESTIZOS MEXICANOS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2.

Luis Eduardo Hernández Ramos (tpfbl@hotmail.com)<sup>1,2</sup>, Erika Fabiola Gómez García<sup>1</sup>, Alfonso Farías Basulto<sup>1</sup>, Iván Omar Briseño Gutiérrez<sup>1</sup>, Laura Cortés Sanabria<sup>3</sup>, Alfonso Cueto Manzano<sup>3</sup>, Francisco Mendoza Carrera (francisco.mendozac@imss.gob.mx)<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, <sup>2</sup>Doctorado en Genética Humana, Universidad de Guadalajara, <sup>3</sup>Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Renales, IMSS.

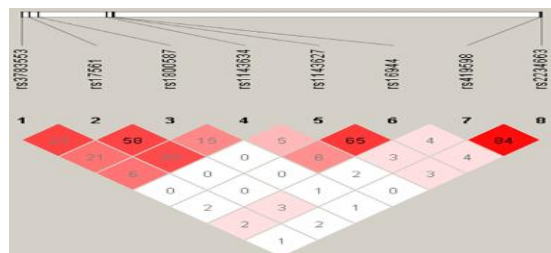
*Palabras clave:* Nefropatía diabética, IL1, Haplotipos.

**Introducción:** El Clúster IL-1 incluye los genes *IL1A*, *IL1B* e *IL1RN* (1). Algunos polimorfismos en esta región se han asociado con nefropatía diabética (2,3). En este estudio se analizó la asociación de polimorfismos estos genes con nefropatía diabética temprana (NDT) en pacientes del occidente de México.

**Material:** ADNg 50 ng/μL, geles PA 29:1 al 6% y 19:1 al 5%, geles de agarosa al 3%, SYBR Safe, enzimas de restricción.

**Métodos:** Se analizaron 171 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con nefropatía temprana (estadios 1 y 2; Casos) de acuerdo con los criterios de las guías KDIGO (4) y 163 pacientes con DM2 sin nefropatía (Controles). Todos los pacientes se genotipificaron para los polimorfismos rs3783553 (c.\*928\_\*929insTTCA), rs17561 (c.340G>T; p.Ala114Ser) y rs1800587 (c.-889[-949]C>T) del gen *IL1A*; rs1143634 (c.222C>T), rs1143627 (c.-31[-149]C>T) y rs16944 (c.-511[-629]T>C) del gen *IL1B* y rs419598 (c.69T>C), rs2234663 (VNTR) del gen *IL1RN* mediante reacción en cadena de la polimerasa y visualización directa de los amplicones para rs3783553 y rs2234663 y digestión con enzimas de restricción para los demás. Se calcularon las frecuencias alélicas a partir de los genotipos observados, se estimaron haplotipos de máxima probabilidad y se calculó el desequilibrio de ligamiento por pares de *loci* y multilocus con el software Haploview. Las frecuencias alélicas y haplotípicas se compararon entre los grupos mediante Chi cuadrada.

**Resultados:** De manera independiente, ningún polimorfismo mostró asociación significativa con la presencia de NDT; sin embargo, comparando por bloques, el haplotipo *ITC* del gen *IL1A* estuvo significativamente más frecuente en los Controles (4.3%) respecto a los Casos (0.8%), ( $p=0.0032$ , OR=0.1362, IC95% 0.03–0.61). Considerando todo el clúster, el haplotipo *ITTTCTI* estuvo significativamente más frecuente en los Casos (5.5% vs. 2%;  $p=0.02$ , OR=3.0185, IC95% 1.7–7.7) y *ITCTTCTI* más frecuente en los Controles (0.1% vs. 2.4%;  $p=0.007$ ; OR= 0.0561, IC95%: 0.0032–0.9795).



**Fig 1. Desequilibrio de ligamiento del clúster IL-1.** Diagrama de desequilibrio de ligamiento basado en valores de  $r^2$  en pacientes mexicanos con DM2. En general, los polimorfismos del gen *IL1A* se observaron más estrechamente ligados respecto a todo el clúster IL-1.

**Conclusiones:** De manera independiente, ningún polimorfismo del clúster IL-1 mostró asociación significativa con NDT. Sin embargo, el haplotipo *ITC* del gen *IL1A* y el *ITTTCTI* de todo el clúster mostraron un efecto protector significativo para nefropatía, aunque moderado dada las frecuencias bajas de estos haplotipos. Estudios futuros con mayor número de pacientes y la valoración del efecto de los alelos o haplotipos específicos del clúster IL-1 sobre las concentraciones séricas de las citocinas implicadas servirán para la confirmación de estas observaciones.

**Agradecimientos:** Este proyecto fue parcialmente financiado por el Fondo de Investigación en Salud del IMSS (FIS/IMSS/PROT/MD15/1497).

### Bibliografía:

- Hollegaard MV, Bidwell JL. Cytokine gene polymorphism in human disease: On-line databases, Supplement 3. *Genes Immun* 2006;7:269–276.
- Bensen JT, Langefeld CD, Hawkins GA, et al. Nucleotide variation, haplotype structure, and association with end-stage renal disease of the human interleukin-1 gene cluster. *Genomics* 2003;82:194–217.
- Moran A, Bundy B, Becker DJ, et al. Interleukin-1 antagonism in type 1 diabetes of recent onset: two multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trials. *Lancet* 2013;381:1905–19015.
- Molitch ME, Adler AI, Flyvbjerg A, et al. Diabetic Kidney Disease— A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2015; 87:20.

## PREVALENCIA DE POLIMORFISMOS ASOCIADOS CON EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR EN POBLACIÓN DE LA COMARCA LAGUNERA

Mario Martínez-González<sup>1</sup>, Rafael Argüello-Astorga<sup>1,2</sup>, Faviel Francisco González-Galarza<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Coahuila,

<sup>2</sup>Instituto de Ciencia y Medicina Genómica, Torreón, Coahuila.

mario\_mtz7@hotmail.com, faviel.gonzalez@uadec.edu.mx

*Palabras clave: Enfermedades complejas, trastorno depresivo mayor, riesgo genético*

**Introducción.** La depresión es una de las causas más importantes de discapacidad en el mundo, causando un sufrimiento considerable tanto en el individuo como en su entorno familiar (1). El estudio epidemiológico más reciente realizado en México estimó que la prevalencia de episodios depresivos mayores entre las personas de 18 a 54 años de edad era de aproximadamente 7.8% (2). El abordaje de esta enfermedad multifactorial desde diferentes campos puede contribuir significativamente en el entendimiento de la enfermedad, reducción de los costos de atención de la salud, reducción de la discapacidad, morbilidad y mortalidad. Actualmente, existen diversas aproximaciones para el entendimiento de la depresión incluyendo investigaciones en los campos de genética, microbiología, psicología, neurociencia, entre otros (3). Este trabajo de investigación consistió en el análisis de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) asociados al trastorno depresivo mayor en individuos de la Comarca Lagunera.

**Material.** Para este estudio se incluyó una muestra de 185 individuos pertenecientes a la región de la Comarca Lagunera compuesta por 14 municipios de los estados de Coahuila y Durango.

**Métodos.** Con carta de consentimiento informado previo, se extrajeron 5 mL de sangre periférica anti-coagulada en un tubo con tapón lila con EDTA. El ADN fue extraído utilizando el método de "salting out". Posteriormente, la genotipificación fue realizada a través de los microarreglos comerciales Illumina HumanOmniExpressExome y Affymetrix Precision Medicine Array.

**Resultados.** Se observó un número elevado de individuos con mayor cantidad de SNPs asociados al desarrollo de trastorno depresivo mayor (Figura 1). Este comportamiento fue similar en los dos microarreglos analizados.

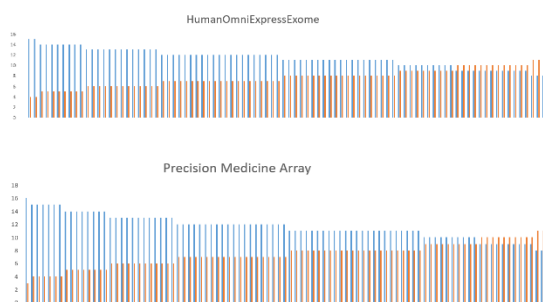


Figura 1. Distribución de la presencia de SNPs de riesgo asociados al trastorno depresivo mayor.

**Conclusiones.** En la actualidad, existe poca información epidemiológica a nivel nacional de variantes genéticas asociadas a trastornos depresivos. Este estudio se enfocó en el análisis de variaciones genéticas ligadas a la depresión comparando a su vez la cobertura de estas asociaciones en dos microarreglos comerciales.

**Agradecimientos.** Al Instituto de Ciencia y Medicina Genómica en Torreón, Coahuila, México por su contribución financiera para la elaboración de este estudio.

### Referencias

1. IsHak WW, Mirocha J, James D, Tobia G, Vilhauer J, Fakhry H, et al. Quality of life in major depressive disorder before/after multiple steps of treatment and one-year follow-up. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 2015;131(1):51-60.
2. Berenzon S, Lara MA, Robles R, Medina-Mora ME. Depresión: estado del conocimiento y la necesidad de políticas públicas y planes de acción en México. *Salud Pública de México*. 2013;55:74-80.
3. Netsanet Fekadu WS, Ephrem E. Major Depressive Disorder: Pathophysiology and Clinical Management. *Journal of Depression and Anxiety*. 2017;6(1):-.

## NO ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO SNP-19 DEL GEN DE LA CALPAÍNA 10 CON ENFERMEDADES CRÓNICAS EN UNA POBLACIÓN MEXICANA

Juan Pablo Meza Espinoza<sup>1</sup>, Evelia Leal Ugarte<sup>1</sup>, Valeria Peralta Leal<sup>1</sup>, Jorge Durán González<sup>1</sup>, Nathanael Báez Contreras<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales de Matamoros-Universidad Autónoma de Tamaulipas. siroll073@yahoo.com.mx

*Palabras clave: Gen CAPN10, SNP-19, Obesidad, Enfermedades crónicas.*

**Introducción.** El gen de la calpaína 10 (*CAPN10*) codifica una proteína involucrada en diversos procesos celulares, tales como señales de transducción, proliferación celular, diferenciación de adipocitos, apoptosis, progresión del ciclo celular y activación plaquetaria (1). En 2000, Horikawa *et al.* asociaron tres variantes de este gen con un mayor riesgo de diabetes tipo 2 en México-americanos y en una población de Finlandia (2). Además, *CAPN10* se ha relacionado con obesidad, resistencia a la insulina, aumento de la hemoglobina glucosilada y de ácidos grasos libres a través de varios polimorfismos, incluido el SNP-19 (3).

**Objetivo.** Determinar si existe asociación del polimorfismo SNP-19 del gen *CAPN10* con algunos parámetros clínicos propios de enfermedades crónicas en una muestra seleccionada de población mexicana.

**Material y Métodos.** Se analizaron 235 personas mayores de 30 años sin diagnóstico de diabetes o hipertensión; 176 mujeres y 59 hombres. En todos se midió la presión arterial, la circunferencia de cintura y se estimó el índice de masa corporal (IMC). Se midieron parámetros bioquímicos en ayunas como el colesterol total, el colesterol LDL, el colesterol HDL, los triglicéridos, la glucosa y la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>). Para la identificación de los alelos se realizó extracción de ADN y se utilizó la PCR convencional. El análisis estadístico se realizó mediante comparación de medias, por lo que se formaron tres grupos de acuerdo con el genotipo y se empleó la prueba de Kruskal-Wallis.

**Resultados.** La frecuencia de sobrepeso y obesidad fue de 86.3%, hipertensión 8.1%, hipercolesterolemia 14.9%, hipertrigliceridemia 14.9%, alteración de glucosa en ayunas 23.8% y diabetes en el 4.7% de la muestra. Las frecuencias genotípicas se encontraron en perfecto equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p=1$ ; Exacta de Fisher). En el cuadro 1 se muestra el análisis de medias para cada parámetro según el genotipo.

**Cuadro 1. Análisis de variables según el genotipo en 235 individuos de población general**

PARÁMETRO	GENO TIPO			p*
	del/del n=32	del/ins n=110	ins/ins n=93	
Edad	47.3	49.7	48.5	ND
IMC	29.8	29.0	29.1	0.61
Cintura	97.8	95.5	95.4	0.44
Presión sistólica	122.2	119.3	117.8	0.52
Presión diastólica	81.9	79.8	75.9	0.08
Glucosa	97.6	94.2	95.0	0.15
HbA <sub>1c</sub>	5.61	5.58	5.54	0.95
Colesterol	200.4	191.2	202.5	0.13
LDL	118.8	109.3	120.1	0.23
HDL	51.7	51.1	51.2	0.99
Triglicéridos	133.6	142.0	137.8	0.48

*Nota: Los valores son mostrados en medias.*

\*Kruskal-Wallis. ND. No determinado.

**Conclusiones.** La prevalencia de obesidad, alteración de glucosa en ayunas, diabetes, hipertensión, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia en la muestra de estudio fue independiente del genotipo (análisis cualitativo). Tampoco se detectaron diferencias significativas para la media de cada variable en función del genotipo (análisis cuantitativo).

**Agradecimientos.** Este trabajo recibió apoyo del proyecto PIFI P/PFCE-2016-28MSU0010B-14.

### Bibliografía.

- 1.- Suzuki K, Hata S, Kawabata Y, Sorimachi H. Structure, activation, and biology of calpain. *Diabetes* 2004;53 Suppl 1:S12-8
- 2.- Horikawa Y, Oda N, Cox NJ, Li X, Orho-Melander M, et al. Genetic variation in the gene encoding calpain-10 is associated with type 2 diabetes mellitus. *Nat Genet.* 2000;26:163-75.
- 3.- Shima Y, Nakanishi K, Odawara M, Kobayashi T, Ohta H. Association of the SNP-19 genotype 22 in the calpain-10 gene with elevated body mass index and hemoglobin A1c levels in Japanese. *Clin Chim Acta* 2003;336: 89-96.

## DIFERENCIAS EN LOS EFECTOS DEL CONSUMO DE MARIHUANA EN ATENCIÓN SELECTIVA ASOCIADAS A POLIMORFISMOS DEL GEN CNR1

Ortega-Mora Elsa Ivett<sup>1</sup>, Caballero-Sánchez Ulises<sup>1</sup>, Rosas-Escobar Cinthia Berenice, Román-López Talía Vianney<sup>1</sup>, González-Barrios Juan Antonio<sup>2</sup>, Méndez-Díaz Mónica<sup>3</sup>, Próspero-García Oscar<sup>3</sup>, Ruiz-Contreras Alejandra Evelyn<sup>1\*</sup>

1. Lab. Neurogenómica Cognitiva, Coord. Psicofisiología, Fac. Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), México; 2Lab. de Medicina Genómica, Hospital 1° de Octubre ISSSTE, 3. Lab. Cannabinoides, Depto. Fisiología, Fac. Medicina, UNAM, México; \*Autor responsable; [aleruiz@unam.mx](mailto:aleruiz@unam.mx)

*Palabras clave: Gen CNR1, Atención, Marihuana*

**Introducción.** La atención es la capacidad de seleccionar del entorno sólo la información que nos es relevante en un momento determinado. Existe controversia sobre el efecto causado por el consumo de marihuana sobre la atención. Se ha reportado que la atención selectiva se ve deteriorada bajo los efectos del consumo agudo y crónico de marihuana (1); sin embargo, diversos factores pueden incidir en estos resultados como lo son las variaciones genéticas (2).

El objetivo del presente trabajo fue evaluar los efectos del consumo de marihuana en la atención selectiva en función de los genotipos del polimorfismo rs2180619 (A>G) del gen CNR1, que codifica para el receptor a cannabinoides 1. Dado que el delta-9-tetrahidrocannabinol es el componente psicoactivo más estudiado de la marihuana y es un agonista del CB1; además de la amplia distribución del CB1R en áreas que controlan la atención, el CNR1 puede ser un gen candidato sobre la atención y los efectos del consumo de marihuana.

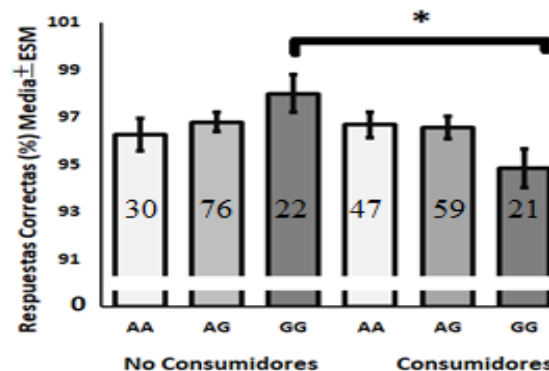
**Material.** Análisis genético; kit de recolección de saliva *Oragene (OG-500; DNA Genotek Inc., Ottawa, ON, Canada)*. Discriminación alélo-específica: *Taqman®, Applied Biosystems, Foster City, CA, USA*.

**Método.** Participantes: 256 jóvenes, 127 consumidores de marihuana (64 mujeres) y 128 no consumidores de marihuana (64 mujeres). Tarea cognitiva: *Attentional Network Task*. Procedimiento: los participantes resolvieron una serie de cuestionarios, la tarea de atención y proporcionaron su muestra de saliva. Análisis estadístico: Análisis de Varianza (ANOVA); Variable dependiente, porcentaje de respuestas correctas; Factores: Grupo (consumidores, No consumidores) X Genotipo (AA, AG, GG)

**Resultados.** Los grupos, segregados en función del genotipo, fueron equivalentes en variables descriptivas como edad, años de escolaridad, niveles de sintomatología de depresión y ansiedad, índice de masa corporal. En el grupo de consumidores, los

genotipos fueron equivalentes en tiempo de consumo, dependencia y edad de inicio de consumo de marihuana.

No se observaron diferencias en función del grupo, ni del genotipo. Sin embargo, sí se observó una interacción entre los grupos en función de los homocigotos G ( $p=0.007$ ) en el desempeño de la atención con un poder estadístico de 0.63.



*Fig. 1. Media ± error estándar de la media (ESM) del porcentaje de respuestas correctas en función del grupo y del genotipo.  $p^*=0.007$  entre los homocigotos G.*

**Conclusiones.** Nuestros resultados sugieren que el consumo de marihuana y el genotipo del rs2180619 del gen CNR1 podrían estar asociados con las diferencias individuales en la eficiencia de la atención. Dicho de otro modo, consumir marihuana podría tener efecto deletéreo en la capacidad de seleccionar información del medio en aquellos individuos homocigotos G del rs2180619 que consuman marihuana.

**Agradecimientos.** Universidad Nacional Autónoma de México (DGAPA-PAPIIT-UNAM), IN219516 a AERC; IN218316 a OPG; IA2071416 a MMD.

**Bibliografía.** 1. Bocker, K. B. E. et al. (2010). *Pharmacol. Biochem. Behav.* 96(1), 67–74. 2. Ruiz-Contreras, A. E. et al. (2014). *Genes, Brain Behav.* 13(2), 173–8.

## ANÁLISIS DE POLIMORFISMOS EN GENES CANDIDATOS A DIABETES TIPO 2, BASADO EN FAMILIAS DE YUCATÁN

Lorena Ruiz García, Nina Valadez González, Ma. Guadalupe García Escalante, Rodrigo Rubi Castellanos,  
Doris Pinto Escalante.

Laboratorio de Hematología, Laboratorio de Genética del Centro de Investigaciones Regionales  
“Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán. lorelore\_12@hotmail.com,  
gescalan@correo.uady.mx

*Palabras Clave: diabetes, familias, polimorfismos*

**Introducción.** En la comunidad de estudio, la elevada prevalencia de diabetes tipo 2 (DT2) (13.2%) y de antecedentes familiares (92%) genera una alta demanda de servicios de salud y afecta la calidad de vida del núcleo familiar, permanece sin conocerse la contribución de los factores de riesgo genéticos sobre la susceptibilidad a la enfermedad.(1)

Por lo que el objetivo de este estudio fue determinar la contribución de polimorfismos en genes candidatos a DT2 mediante un estudio basado en familias extensas en una comunidad costera de Yucatán.

**Material.** La toma de muestra se realizó por venopunción con tubos adicionados con EDTA. Se utilizó el kit de extracción de ADN DNeasy® blood & Tissue de Qiagen(2). Se utilizó el mastermix Type-it Fast SNP de Qiagen(3) y las sondas *taqman*® C\_2991147\_10, C\_11654065\_10, C\_600632\_20, C\_1129864\_10 C\_29347861\_10 y C\_291484\_20 de Applied Biosystems(4). La PCR se realizó con el termociclador ECO Illumina.

**Métodos.** Se aisló el ADN de 225 individuos que conformaron 24 familias extensas. Mediante PCR en tiempo real se identificaron los polimorfismos rs5210 y rs5219 del gen *KCNJ11*, rs757110 del gen *ABCC8*, rs1801282 del gen *PPAR-γ*, rs7903146 y rs12255372 del gen *TCF7L2*. Se analizaron las frecuencias genotípicas y alélicas y la asociación basada en familias extensas a través del análisis de desequilibrio de transmisión en el programa FBAT(5).

**Resultados.** Se identificaron informativos para susceptibilidad, polimorfismos en los genes *KCNJ11* y *ABCC8*. En *KCNJ11*, el polimorfismo rs5210, la sobretransmisión del alelo G se asoció a un aumento en el riesgo a la susceptibilidad a DT2 en los modelos aditivo, recesivo y codominante. Adicionalmente el alelo A del mismo, confirió protección en el aditivo y dominante. En rs5219, se encontró que la transmisión del alelo A en el modelo codominante confiere protección a la susceptibilidad. Finalmente, para rs757110 del gen *ABCC8*, se observó asociación de la sobretransmisión del alelo T en los modelos codominante y recesivo con la susceptibilidad a DT2.

En tanto que la transmisión del alelo G confirió protección en el modelo dominante y codominante.

**Tabla 1. Asociación de las variantes en los genes *KCNJ11* y *ABCC8*, con la susceptibilidad a DT2.**

MK	GT	Frec	Fam	E(S)	V(S)	Z	p
<i>KCNJ11</i> rs5210	GG	0.36	19	7.5	4.37	<b>2.1</b>	<b>0.031</b>
	AG	0.47	28	14	7	-0.4	NS
	AA	0.17	17	6.5	3.9	-1.8	NS
<i>KCNJ11</i> rs5219	CC	0.36	22	7.5	4.8	1.02	NS
	CT	0.44	29	15.5	7.7	<b>-1.9</b>	<b>0.048</b>
	TT	0.20	20	7.75	4.8	1.5	NS
<i>ABCC8</i> rs757110	GG	0.45	13	6.5	3.4	0.8	NS
	GT	0.22	20	10.5	5.2	<b>-1.9</b>	<b>0.049</b>
	TT	0.33	11	4	2.1	<b>2.06</b>	<b>0.039</b>

MK: Marcador; GT: Genotipo; Frec: frecuencias genotípicas; Fam: familias informativas; E (S): transmisión esperada bajo la hipótesis nula (no asociación); V(S): Varianza de la transmisión observada; Z: estadístico Z; Valor de p significativo <0.05; NS: No Significativo.

**Conclusiones.** Se evidenció la contribución genética para DT2 respecto a polimorfismos en genes *KCNJ11* y *ABCC8* mediante el estudio de asociación basado en familias en una comunidad costera de Yucatán.

**Agradecimientos.** Este trabajo ha sido patrocinado por CONACyT, PROYECTO-2010-02-151325.

### **Bibliografía.**

1. Medina Aké WY. Adherencia al tratamiento farmacológico y control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, posterior a una intervención educativa. UADY; 2014.
2. Qiagen. DNeasy® Blood & Tissue. 2006.
3. Qiagen. Type-it Fast SNP Probe PCR. 2011.
4. taqman real time PCR assays [Internet]. Applied Biosystems. Recuperado a partir de: <https://www.thermofisher.com/mx/es/home/life-science/pcr/real-time-pcr/real-time-pcr-assays.html>
5. Xin X. FBAT. Harvard School for Public Health; 1999.

## ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO *MAOA-uVNTR* CON EL RIESGO GENÉTICO A SOBREPESO U OBESIDAD EN ESCOLARES DE YUCATÁN

Guzmán-Aguilar, Omar Andrés <sup>a</sup>; Pérez-Mendoza, G <sup>b</sup>. Andrade-Olalde, A <sup>b</sup>. González-Herrera, L <sup>b</sup>.

<sup>(a)</sup> Universidad Autónoma de Yucatán (UADY). Facultad de Ingeniería Química. Periférico Norte Kilometro 33.5, Chuburna de Hidalgo Inn, 97203 Mérida, Yuc. [andresguzman.ib@gmail.com](mailto:andresguzman.ib@gmail.com)

<sup>(b)</sup> Laboratorio de Genética. Centro de Investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi" Unidad Biomédica. UADY. C.P. 97225 [lizabeth@correo.uady.mx](mailto:lizabeth@correo.uady.mx)

*Palabras clave: obesidad infantil, sobrepeso, monoamino oxidasa A, MAOA.*

**Introducción.** La monoamino oxidasa A (*MAOA*) (Xp11.3) codifica enzimas mitocondriales que degradan neurotransmisores implicados en el funcionamiento psicológico y físico<sup>1</sup>. Contiene un número variable de repeticiones en tándem (*uVNTR*) de 30 pb en su región del promotor, variando entre dos y cinco repeticiones<sup>2</sup>. Sus alelos (2R, 3R, 3.5R, 4R y 5R) son clasificados según su eficiencia para metabolizar catecolaminas y serotonina, los cuales tienen un papel importante en la inhibición del apetito y saciedad<sup>3</sup>. Los alelos 2R, 3R y 5R han sido asociados, por una parte, con conductas impulsivas (como ansiedad reflejada en consumo excesivo de alimentos)<sup>3</sup> y, por otra, con la ganancia de peso (obesidad y/o sobrepeso)<sup>4</sup>, uno de los problemas más severos en México, en donde destaca Yucatán por sus altos índices de obesidad infantil<sup>5</sup>.

**Objetivo:** Determinar la frecuencia de los alelos y genotipos relativos al *uVNTR* del gen *MAOA* y evaluar su asociación con el riesgo genético a sobrepeso u obesidad en escolares de Yucatán.

**Material.** Termociclador Veriti® (Applied Biosystems®). Marcador de peso molecular O'GeneRuler® de 50 pb (Thermo Scientific®) (#SM1133). Cebadores sintetizados por IDT®

**Métodos.** N=311 escolares → Medición de parámetros antropométricos (peso, estatura, cintura, Índice de Masa Corporal percentil (IMC pc) e Índice Cintura-Estatura (ICE)) y aplicación de criterios de inclusión → Extracción de ADN en sangre periférica → genotipado por PCR punto final → Estimación de frecuencias genotípicas y alélicas → Equilibrio de Hardy-Weinberg (EHW) y análisis estadístico (SNPstats).

**Resultados.** Las frecuencias genotípicas en el género femenino se distribuyeron de acuerdo al EHW ( $p= 0.88$ ); siendo heterocigoto 3R/4R el genotipo más frecuente (47.02%) y 4R el alelo más frecuente (57.70%). La comparación de las frecuencias genotípicas y alélicas por género arrojó asociación estadísticamente significativa para las niñas con genotipo 3R/3R ( $p= 0.0336$ ). La comparación de los valores medios de indicadores de obesidad con respecto al genotipo mostró que las niñas con genotipo 3R/3R presentan medias del IMC pc ( $p= 0.0266$ ) e ICE ( $p= 0.0425$ ) significativamente mayores; las niñas con genotipo 4R/4R presentan una estatura significativamente menor contra las niñas con genotipos con al menos un alelo 3R ( $p= 0.0221$ ). La estratificación por género para el sexo masculino no presentó asociación estadísticamente significativa.

**Conclusión.** Asociación del *MAOA-uVNTR* dependiente de género, donde el genotipo 3R/3R representa un factor de riesgo genético hasta 2.48 veces mayor a padecer sobrepeso u obesidad en la población escolar femenina de Yucatán.

**Agradecimientos.** Al Fondo sectorial de Salud CONACYT (Clave: SALUD-2012-01-180512).

### **Bibliografía**

- 1- Pomilio A, *et al.* 2013. Acta Bioquím. Clín. Latinoam. Vol: 47(2) pp 279-305.
- 2- Sabol S, Hu S, Hamer D. 1998. Human genetics. Vol: 103(3) pp 273-279.
- 3- Fuemmeler B, *et al.* 2008. Obesity. Vol: 16(2) pp 348-355.
- 4- Camarena B, *et al.* (2004). Neuropsychobiology. Vol: 49(3) pp 126-129.
- 5- ENSANUT - Informe de resultados nacionales 2012 BMC medical genetics. Vol: 12(1)

### GENÉTICA REPRODUCTIVA, PRENATAL Y PERINATAL

Clave	Mampara	Trabajo
GR 4	102	ESTUDIO GENÉTICO PREIMPLANTACIÓN PARA ANEUPLOIDÍAS: RESULTADOS DE LA TRANSICIÓN ENTRE DIFERENTES METODOLOGÍAS. <b>Miguel de Jesús López Rioja</b> , Mónica Aguinaga Ríos, Cristina Magaly Sánchez González, Yesenia Recio López, Luis Miguel Campos Olmedo, Rodolfo Higareda Sánchez, Paula N. Zavala González, Rodolfo García Sánchez, Mónica L. Velasco Vidrio, Alejandro Chávez Badiola. <b>New Hope Fertility Center</b> , Guadalajara y Ciudad de México.
GR 5	103	CARIOTIPO EN FETOS CON MALFORMACIONES DETECTADAS POR ULTRASONIDO. <b>Mabel Cerrillo Hinojosa</b> , Nayelli M. Meza González, Elizabeth M. Serrano López, José Alfonso Gutiérrez Frush. <b>Clínica de Reproducción y Genética, AGN, HAP</b>
GR 6	104	ANÁLISIS CLÍNICO Y MOLECULAR DE PACIENTES CON MALFORMACIÓN ANORRECTAL, ALTERACIÓN UROGENITAL Y MUERTE PERINATAL. <b>Mauricio René Murillo Vilches</b> , Javier Pérez Durán, María Yolotzin Valdespino Valdez, Mónica Aguinaga Ríos. Departamento de Genética y Genómica. <b>Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinoza de los Reyes"</b>
GR 7	105	EXPERIENCIA DE GENÉTICA PERINATAL EN EL CENTRO ESTATAL DE TAMIZAJE OPORTUNO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES MATERNO INFANTIL DE LEÓN. <b>Edith Adriana Pérez González</b> , Ma. de la Luz Bermúdez Rojas, Carlos Magaña Abarca, Jorge Delgado Flores, Daniel Botello Hernández. <b>Hospital de especialidades Materno Infantil de León</b> . Centro Estatal del Tamizaje Oportuno
GR 8	106	DELECCIONES Y DUPLICACIONES PARCIALES DE AZF: CORRELACIÓN CLÍNICA EN UNA SERIE DE CASOS MEXICANOS. <b>Rosales-de Ávila Rosa Angélica</b> , López-Ramírez Samantha, Hidalgo-Ostoa Miriam, Santillán-Hernández Yuritzi, García-Ortiz Liliana, Chima-Galán María del Carmen. Servicio de Genética Médica, Laboratorio de Medicina Genómica <b>"Centro Médico Nacional 20 de Noviembre"</b>



## ESTUDIO GENÉTICO PREIMPLANTACIÓN PARA ANEUPLOIDÍAS: RESULTADOS DE LA TRANSICIÓN ENTRE DIFERENTES METODOLOGÍAS.

Miguel de Jesús López Rioja, Mónica Aguinaga Ríos, Cristina Magaly Sánchez González, Yesenia Recio López, Luis Miguel Campos Olmedo, Rodolfo Higareda Sánchez, Paula N. Zavala González, Rodolfo García Sánchez, Mónica L. Velasco Vidrio, Alejandro Chávez Badiola. New Hope Fertility Center, Guadalajara y Ciudad de México. Correo:aguinagamonica09@gmail.com

*Palabras clave: Estudio genético preimplantación, aneuploidías.*

**Introducción:** El éxito en el tratamiento de la fertilización *in vitro* se debe en parte a la selección del embrión adecuado. La pobre correlación entre la morfología y el complemento cromosómico llevó a la introducción del estudio genético preimplantación para aneuploidias (PGT-A), el cual se ha propuesto como un método para mejorar la selección de los embriones en pacientes con algún factor de riesgo como edad materna avanzada, falla recurrente en la implantación y/o pérdida gestacional recurrente. Las técnicas de diagnóstico preimplantación han tenido una transición tecnológica desde la hibridación fluorescente *in situ*, el estudio de microarreglos (aCGH), a la más reciente secuenciación de siguiente generación (NGS).

**Objetivo:** Presentar los resultados obtenidos del análisis de PGT-A en dos centros de reproducción asistida de México en un periodo de tres años, utilizando diferentes técnicas moleculares.

**Metodología:** Estudio retrospectivo y descriptivo en el que se reporta el resultado de embriones sometidos a biopsia de trofotodermo, con indicación de PGT-A, durante 3 años consecutivos, en dos centros de reproducción asistida en México. Los embriones fueron divididos en dos grupos de acuerdo con el método diagnóstico aplicado para análisis genético: grupo 1 blastocistos analizados con a-CGH (junio 2014 a julio 2015); grupo 2, blastocistos analizados por NGS (agosto 2015 a julio 2017).

**Resultados:** Se incluyeron 404 embriones en día 5 de 144 parejas. La edad materna promedio fue de 39 ±4 años. Las indicaciones del estudio fueron: edad materna (mayor de 38 años) en 99 pacientes y falla recurrente de la implantación ó pérdida gestacional recurrente en 45 casos. En 28 casos, el origen de los óvulos fue de donadoras. El 33.16% de los blastocistos tuvieron un resultado normal, en 24 (5.94%) no se obtuvo suficiente cantidad de DNA para realizar el análisis. Las alteraciones cromosómicas con mayor frecuencia observadas fueron las anomalías numéricas, seguidas por las alteraciones combinadas (numéricas y segmentarias) y por último las aneuploidías segmentarias. En promedio, el 10.8% de todos los embriones tuvieron una o más aneuploidías segmentarias. En pacientes menores de 35 años se observó una mayor cantidad de embriones con estas alteraciones. Las duplicaciones fueron más frecuentes que las deleciones.

No se observaron diferencias en el numero y tipo de alteraciones cromosómicas entre ambas metodologías.

**Conclusiones:** La indicación más común para realizar el estudio de PGT-A fue la edad materna avanzada. El promedio de edad fue de 39 años, en el cual se observó que 36.5% de los embriones fueron euploides, a mayor edad se encontró un mayor porcentaje de embriones aneuploides. La realización del estudio de PGT-A es controversial por la presencia de mosaicismo en etapas embrionarias tempranas. Sin embargo, se ha observado que la transferencia de un embrión euploide incrementa la tasa de embarazo.

TABLA: Distribución de embriones euploides y aneuploides por grupo de edad .

Edad en años	Número de Embriones	Euploides	Aneuploides
<35	65	43.83%	45.20%
35-37	53	50.94%	49.05%
38-40	119	36.50%	57.93%
41-42	88	26.59%	67.02%
>42	55	6.89%	87.93%

### Referencias:

- 1.- Scott R, Upham K, Forman E, et al. Blastocyst biopsy with comprehensive chromosome screening and fresh embryo transfer significantly increases in vitro fertilization implantation and delivery rates: a randomized controlled trial. *Fertil Steril* 2013;100:697-703.
- 2.- Zhihong Yang, James Lin, John Zhang, Wai Ieng Fong, Pei Li, Rong Zhao, Xiaohong Liu, William Podevin, Yanping Kuang and Jiaen Liu. Randomized comparison of next-generation sequencing and array comparative genomic hybridization for preimplantation genetic screening: a pilot study. *BMC Medical Genomics* 2015;8:1-13.
- 3.- Wells D, Fragouli E, Alfarawaty S, et al. Highly significant improvement in embryo implantation and increased live birth rate achieved after comprehensive chromosomal screening: Implications for single embryo transfer. *Fertil Steril* 2009;3:s268.

## CARIOTIPO EN FETOS CON MALFORMACIONES DETECTADAS POR ULTRASONIDO

Mabel Cerrillo Hinojosa, Nayelli M. Meza González, Elizabeth M. Serrano López, José Alfonso Gutiérrez Frush  
Clínica de Reproducción y Genética, AGN, HAP, [citogeneticaagn@hotmail.com](mailto:citogeneticaagn@hotmail.com)

**Palabras Clave:** Ultrasonido, malformaciones, cariotipo fetal

**Introducción.** El ultrasonido es el método más importante para estudiar las malformaciones congénitas, permite estudiar interna y externamente la anatomía del feto y detectar malformaciones mayores, síndromes génicos y marcadores asociados a alteraciones cromosómicas (1,2,3). El objetivo del presente trabajo fue estudiar el porcentaje y tipo de alteraciones cromosómicas presentes en fetos cuya solicitud para una amniocetesis fue presentar malformaciones o marcadores ultrasonográficos asociados a cromosomopatías.

**Material.** Base de datos del Laboratorio de Genética de los estudios de cariotipo fetal realizados en células amnióticas.

**Método.** Se revisó la base de datos de 1987 a 2012 y se seleccionaron los estudios solicitados por presentar el feto malformaciones o marcadores ultrasonográficos asociados a alteraciones cromosómicas. Se registró el tipo de malformación (s) presentes, edad y semana de gestación de las pacientes y el resultado del cariotipo. Los datos se analizaron utilizando frecuencias.

**Resultados.** Se estudiaron 201 fetos. Las malformaciones presentes se muestran en la Tabla 1. La amniocentesis se realizó de las 13 a las 18 semanas en 29 pacientes y de 19 a 35 semanas en 27 casos, 3 sin información. Se detectaron 64 alteraciones cromosómicas (31,8%) que fueron: 25 Sínd. de Down (SD) por trisomía libre, 15 Sínd. de Edward (SE), 5 Sínd. de Patau (SP), 12 Sínd. de Turner (ST) y 7 aberraciones estructurales, 3 inversiones balanceadas y 4 alteraciones no balanceada (1 Sínd. de Down por t(21;21), add(4q25), add(13q) y un anillo del cromosoma Y por mosaico). La mayoría de las pacientes a quienes se les diagnosticó un feto con SD fueron mujeres  $\geq 35$  años (53%) mientras que a quienes se les diagnosticó un feto con SE, SP y ST fueron pacientes  $\leq 34$  años (71%, 75% y 83%), 5 sin información.

**Conclusiones.** 1.-Las malformaciones más frecuentemente asociadas a cromosomopatías fueron:

**Tabla 1** Alteraciones Cromosómicas en 201 fetos con malformación(s)

Indicación	n	Alteraciones
TN (3.1mm-10mm)	41	7 (17%)
Higroma Quístico	27	13 (48.1%)
Hipoplasia/Ausencia Hueso nasal	15	2 (13.3%)
Cardiopatía	10	7 (70%)
Quistes en Plexos Coroideos	8	1 (12.5%)
Descartar Alteración Cromosómica	7	4 (57.1%)
Quiste/Pieque Nucal	7	3 (42.8%)
Hidrops	6	3 (50%)
Onfalocele	5	3 (60%)
Retraso de Crecimiento	4	1 (25%)
Holoprocencia	3	1 (33.3%)
Derrame Pleural	3	2 (66.6%)
Dandy Walker	2	2 (100%)
MF no Especificadas	38	11 (28.9%)
Otras	13	4 (30.7%)

higroma quístico, cardiopatía, feto con sospecha de trisomía 13 o 18, quiste/pliegue nucal, hidrops, onfalocele y fetos con más de una malformación. 2.-Los marcadores ecográficos representan un criterio de inclusión muy importante en la selección de pacientes para diagnóstico prenatal.

### **Bibliografía.**

- 1.- Nicolaidis, KH and Campell S. Ultrasound diagnosis of congenital abnormalities. In Genetics Disorders and de Fetus. 3a. Ed. Johns Jopkins University Press, Baltimore, 1992.
- 2.- Huaman Guerrero Moises, Quiroga María, Arias Jorge, Huaman J Moises, 2007 Rev Per Ginecol Obstet 207(53):181-186
- 3.- Shimada S, Yamada H, Hoshin N, Koashi G, Okogama K, Hanatani K, Fujimoto S. Congenital Anom (Kyoto). 2009, 49(2):61-65

## ANÁLISIS CLÍNICO Y MOLECULAR DE PACIENTES CON MALFORMACIÓN ANORRECTAL, ALTERACIÓN UROGENITAL Y MUERTE PERINATAL

Mauricio René Murillo Vilches, Javier Pérez Durán, María Yolotzin Valdespino Valdez, Mónica Aguinaga Ríos. Departamento de Genética y Genómica. Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinoza de los Reyes”. Mail: [mauri\\_murillo@hotmail.com](mailto:mauri_murillo@hotmail.com).

*Palabras clave. Malformación anorrectal, síndrome de Townes Brocks, secuenciación.*

**Introducción.** Dentro del contexto de la Muerte Perinatal (MP), definida como la muerte que ocurre entre la semana 22 de gestación y los primeros ocho días de vida, al analizar sus causas, según reporte del INPer, el 30% de los pacientes con MP presentan algún defecto congénito. La malformación anorrectal (MAR) es un amplio espectro de defectos que varían desde mínimos a complejas malformaciones, se presenta en 1:4000 NV (1). Los pacientes con MAR presentan MP en 15% en promedio, principalmente los que están asociadas a otros defectos (30%) (2). Dentro del abordaje de las MAR se deben tener en cuenta diagnósticos sindrómicos como el Síndrome de Townes Brocks (STB), síndrome de Currarino, Asociación VACTERL y Secuencia de Regresión Caudal. El Síndrome de Townes Brocks (STB, MIM 107480) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por defectos a nivel renal, anorrectal, de extremidades y en pabellones auriculares. Se debe a variantes patogénicas en el gen *SALL1* en 16q12.1. Este gen da lugar a un factor de transcripción. *SALL1* es el único gen conocido asociado a STB y un total de 47 de las 57 variantes (82.5%) conocidas dentro de *SALL1* están localizadas en el exón 2, con un *hot spot* de 802pb, dentro del cual se encuentra la variante c.826C>T (p.R276X) descrita en el 50% de los fenotipos clásicos de STB(3).

El objetivo de estudio es describir una serie de casos de pacientes con malformación anorrectal y otros defectos congénitos que presentaron muerte perinatal. Se realizó el estudio molecular para identificar si los pacientes presentaban la variante c.826C>T (p.R276X).

**Material y Métodos.** Estudio retrospectivo de pacientes con muerte perinatal, MAR y alteración urogenital durante el periodo Enero 2010 a Julio 2017. Se revisaron los expedientes y los estudios de autopsia para determinar los defectos congénitos asociados. Se realizó estudio de secuenciación Sanger en una muestra de DNA obtenida de cordón umbilical a siete pacientes. Se analizó la región *hot spot* que incluye la variante c.826C>T (p.R276X), para determinar si los pacientes presentaron síndrome de Townes Brocks.

**Resultados.** Durante el periodo de estudio se incluyeron 22 pacientes con MAR, alteración

urogenital y muerte perinatal. Se realizó cariotipo en sangre periférica o cordón umbilical y en todos los casos se obtuvo un resultado normal. En 11 casos (50%) se observaron defectos en los pabellones auriculares y en 14 (64%) pacientes alteraciones en extremidades. Los resultados moleculares de la identificación de la variante se reportaron negativos en seis pacientes e indeterminado en uno.

Tabla1. Datos clínicos de pacientes con malformación anorrectal.

CASO	MALFORMACIONES PRESENTES					VARIANTE c.826C>T
	ANORRECTAL	UROGENITAL	OÍDO EXTERNO	EXTREMIDADES	OTROS DEFECTOS	
STB-1	✓	✓				Negativo
STB-2	✓	✓			Ascitis	Negativo
STB-3	✓	✓	✓	✓	Atresia intestinal	Negativo
STB-4	✓	✓	✓	✓	Higroma quístico	Negativo
STB-5	✓	✓		✓		Negativo
STB-6	✓	✓				Indeterminado
STB-7	✓	✓	✓	✓		Negativo
STB-8	✓	✓			Hidrope fetal, hemivértabras	
STB-9	✓	✓		✓	Escoliosis lumbosacra	
STB-10	✓	✓	✓	✓		
STB-11	✓	✓		✓	Higroma quístico	
STB-12	✓	✓		✓		
STB-13	✓	✓	✓	✓	Hemivértabras	
STB-14	✓	✓		✓		
STB-15	✓	✓	✓	✓	Atresia intestinal	
STB-16	✓	✓	✓	✓	Hemivértabras lumbares	
STB-17	✓	✓	✓		Fístula Traqueoesofágica	
STB-18	✓	✓		✓	Fusión vertebral lumbosacra	
STB-19	✓	✓	✓		Defecto de segmentación vertebral lumbosacro	
STB-20	✓	✓			Hidrops fetal	
STB-21	✓	✓	✓	✓	Ascitis	
STB-22	✓	✓	✓	✓	Ventriculomegalia, derrame pericárdico	

**Conclusiones.** El total de los casos con malformaciones anorrectales se asocia a otros defectos sistémicos, principalmente a nivel renal, de extremidades y en pabellones auriculares, por lo que la principal sospecha es Síndrome de Townes Brocks. Los resultados moleculares indican que se deben buscar variantes alternativas en *SALL1* y en otros genes del desarrollo.

**Agradecimientos.** Al Departamento de Genética y al Servicio de Patología del Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinoza de los Reyes”.

### Bibliografía.

- Herman R, Teitelbaum D. Anorectal malformations. *Clinics in Perinatology*. 2012. 39, 2, 403-422.
- Kohlhase J. *SALL1* mutations in Townes-Brocks syndrome and related disorders. *Hum Mutat*. 2000;16:460–6.
- Miller, E. M., Hopkin, R., Bao, L. and Ware, S. M Implications for genotype–phenotype predictions in Townes–Brocks syndrome: Case report of a novel *SALL1* deletion and review of the literature. 2012. *Am. J. Med. Genet.*, 158A: 533–540.

## EXPERIENCIA DE GENÉTICA PERINATAL EN EL CENTRO ESTATAL DE TAMIZAJE OPORTUNO DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES MATERNO INFANTIL DE LEÓN.

Edith Adriana Pérez González<sup>1</sup>, Ma. de la Luz Bermúdez Rojas<sup>1</sup>, Carlos Magaña Abarca<sup>1</sup>, Jorge Delgado Flores<sup>1</sup>, Daniel Botello Hernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hospital de especialidades Materno Infantil de León. Centro Estatal del Tamizaje Oportuno  
editha1412@yahoo.com.mx

*Palabras clave: tamizaje de aneuploidías, malformaciones.*

**Introducción.** El Centro Estatal de Tamizaje Oportuno (CETO) tiene como finalidad detectar de manera temprana riesgos en las mujeres embarazadas para preeclampsia, prematuridad, restricción de crecimiento intrauterino, aneuploidías y alteraciones estructurales; estratificando la atención del binomio.

**Objetivo.** Mostrar la utilidad y el impacto de la Genética Perinatal en un hospital de segundo nivel para el otorgamiento de atención especializada y de calidad.

**Materiales.** Se valoraron 550 pacientes embarazadas, las cuales tenían un rango de edad de 14 a 46 años, con un promedio de 26.3 años.

**Métodos.** Las pacientes referidas a Genética fueron previamente tamizadas para las diversas patologías por personal (médicos generales, ginecólogos y/o Materno-Fetales) certificado en ultrasonografía de 1° y 2° trimestres de gestación (*Fetal Medicine Foundation*). El tamizaje efectuado fue ultrasonográfico y no combinado, con equipos Voluson P8, E6 y E8 GE.

**Resultados.** El rango de gestaciones osciló entre 1 y 6 (promedio 2.3); con rango de abortos 0-4, el 15.2% presentó un aborto y el 4% dos o más.

**Tabla 1. Motivo de consulta de genética perinatal**

MOTIVO DE CONSULTA		No.	%
RIESGO INTERMEDIO Y ALTO DE ANEUPLOIDÍAS	1er. TRIMESTRE	171	31
	2° TRIMESTRE	71	13
MALFORMACIÓN AISLADA		138	25
MALFORMACIÓN MÚLTIPLE		58	11
PROBABLE FETOPATÍA INFECCIOSA		32	6
RESTRICCIÓN DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO		29	5
HIJO PREVIO CON MALFORMACIONES		15	3
HÍDROPS		11	2
HÍDROPS/ MALFORMACIÓN		11	2
MADRE CON GENOPATÍA		6	1
HIGROMA		3	1
ANTECEDENTE DE ÓBITOS		3	1
HIGROMA/ MALFORMACIÓN		1	0
PÉRDIDA GESTACIONAL RECURRENTE		1	0
TOTAL		550	100

Del total de pacientes, el 44.5% presentaban indicación para procedimiento invasivo, siendo aceptado y realizado en un 66.1%.

**Tabla 2. Resultados de estudios realizados**

ESTUDIO	RESULTADOS	No.	TOTAL
CARIOTIPOS	EUPLOIDES	156	197
	ANEUPLOIDES	38	
	ALT. ESTRUCTURALES	3	
MICRODELECIÓN 22q11.2	POSITIVOS	1	17
	NEGATIVOS	16	
PCR PVB19	POSITIVOS	4	68
	NEGATIVOS	10	
PCR CMV	POSITIVOS	9	
	NEGATIVOS	30	
PCR TOXOPLASMA	POSITIVOS	4	
	NEGATIVOS	10	
PCR VARICELA	POSITIVOS	0	
	NEGATIVOS	1	

El 36.8% de los fetos aneuploides resultaron con síndrome de Turner, el 28.9% con trisomía 21, el 23.6% con trisomía 18 y con trisomía 13 el 10.5%. El estudio para microdelección 22q11.2 se ofreció y realizó en 17 fetos con cardiopatía conotruncal, de los cuales sólo un estudio fue positivo. En el contexto de fetopatía infecciosa, la etiología específica preponderante resultó ser Citomegalovirus (CMV), seguida por Parvovirus B19 (PVB19) y Toxoplasma Gondii.

**Conclusiones.** La Genética Perinatal, desde la creación del CETO, ha sido fundamental para el establecimiento de un diagnóstico integral antenatal, incluyendo asesorías dirigidas, precisas y certeras, que permiten estructurar la toma de decisiones orientadas y concientes para los futuros padres, tanto como para su vida reproductiva como a lo concerniente al feto; a su vez, ha favorecido la atención antenatal digna, de calidad y de calidad para el futuro recién nacido, al tener un diagnóstico temprano y un pronóstico consensado intrauterinamente.

**Agradecimientos.** Al equipo médico y administrativo del CETO, Gobierno y DIF Estatales, la Secretaría de Salud del Estado de Guanajuato, así como al Patronato del Hospital Materno Infantil de León.

## DELECCIONES Y DUPLICACIONES PARCIALES DE AZF: CORRELACIÓN CLÍNICA EN UNA SERIE DE CASOS MEXICANOS

Rosales-de Ávila, Rosa Angélica<sup>1</sup>, López-Ramírez Samantha<sup>1</sup>, Hidalgo-Ostoa Miriam<sup>1</sup>, Santillán-Hernández Yuritzl<sup>1</sup>, García-Ortiz, Liliana Chima-Galán<sup>2</sup>, María del Carmen<sup>2</sup>, 1. Servicio de Genética Médica, 2. Laboratorio de Medicina Genómica

“Centro Médico Nacional 20 de Noviembre”

angelicarosales.a@hotmail.com carmenchimaga@yahoo.com.mx

*Palabras clave:* AZF, azoospermia, infertilidad, MLPA

**Introducción.** Después del Síndrome de Klinefelter, las microdeleciones del cromosoma Y constituyen la segunda causa genética más común de infertilidad masculina. (1) Tres regiones del brazo largo del cromosoma Y: AZFa, AZFb y AZFc, son importantes para la espermatogénesis (2). Las microdeleciones se presentan en 1 de 4000 varones en la población general, pero su frecuencia se incrementa en el orden de 2-10% en pacientes con azoospermia no obstructiva u oligospermia severa. La deleción de la región AZFc es más común, constituyendo aproximadamente el 80%, seguida de AZFb, AZFa, respectivamente. El fenotipo testicular varía, desde hipospermatogénesis, paro espermatogénico, hasta el síndrome de sólo células de Sertoli. La técnica convencional PCR-STS se ha centrado en deleciones de las regiones AZFa, AZFb y AZFc, sin embargo no permite el análisis de deleciones intersticiales, por lo tanto la frecuencia exacta, la base genómica y las consecuencias clínicas de las CNVs, sigue siendo en gran parte desconocida, además de que muchas CNVs son indetectables mediante dicha técnica. (3) Se han reportado deleciones parciales de AZFc en personas con falla espermatogénica. (4) El desarrollo de la amplificación de sondas múltiples dependiente de ligación (MLPA), ha permitido identificar CNVs en múltiples loci en un único ensayo. Por lo que nos planteamos identificar deleciones y/o duplicaciones AZF, a través de MLPA, en un grupo de pacientes con azoospermia no obstructiva u oligospermia severa previamente estudiados con PCR-STS, que no presentaron microdeleciones.

**Material.** Se seleccionaron 12 pacientes con infertilidad de la consulta de Genética: 6 con Oligozoospermia (3 criptozoospermia, 2 oligozoospermia severa, 1 oligozoospermia moderada) y 6 con azoospermia idiopática no obstructiva. Se obtuvieron los datos sociodemográficos, clínicos y de laboratorio (espermatobioscopias) del expediente médico.

**Métodos.** Se obtuvo ADN genómico a partir de leucocitos en sangre periférica. La amplificación múltiple de sondas dependiente de ligación (MLPA) se realizó utilizando SALSA MLPA probe-mix kit P360-A1 de acuerdo con las instrucciones MRC- Holland.

Este kit contiene 14 sondas específicas para AZFa, 19 sondas para AZFb y 23 sondas específicas para AZFc.

**Resultados.** Las alteraciones en AZF encontradas por MLPA aún se encuentran en estudio, porque se requiere corroborar si corresponden a variantes patogénicas o se encuentran en varones fértiles. No contamos con estudios previos que sirvan como referencia para establecer que alteraciones tienen significado clínico y cuales son variantes de la población mexicana.

**Conclusiones.** La técnica de MLPA y otras de nueva generación brindan la oportunidad de identificar reordenamientos genómicos en AZF que no pueden ser valorados por técnicas convencionales como la PCR-STS. Deberá considerarse técnicas de nueva generación para el diagnóstico de las deleciones y duplicaciones en AZF en pacientes infértiles, lo que sin duda modificará las frecuencias con que se presentan estas alteraciones. Es importante contar con un diagnóstico de certeza que oriente a los médicos especialistas en Reproducción Humana acerca de la función espermatogénica de los pacientes, así como para brindar un adecuado asesoramiento genético.

**Agradecimientos.** Al Programa de Investigación Científica y Tecnológica del ISSSTE (clave E015) por otorgarnos fondos para la realización de este proyecto.

### Bibliografía

1. Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, and Tuttelmann F. EEA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013, *Andrology* 2014 Vol:2, 5-19
2. Yu, Yueh-Hsiang; and, Yen, Pauline H Evolution of the AZFc Region in Primates. In: *Encyclopedia of Life Sciences (ELS)*. Sep 2009 John Wiley & Sons, Ltd: Chichester. DOI: 10.1002/9780470015902.a0021967
3. Saito K, Miyado M, Kobori Y, Takana Y, Ishikawa H, et al. Copy number variations in Y-chromosomal azoospermia factor regions identified by multiplex ligation-dependent probe amplification. January 2015 *Journal of Human Genetics* 1434-5161; 1-5.
4. Rozen SG, Marszalek JD, Irenze K, Skaletsky H, Brown LG, Oates RD, Silber SJ, Ardlie K, AZFc Deletions and spermatogenic failure: a population-based survey of 20,000 Y chromosomes. *Am J Hum Genet.* Nov 2012; 91 (5): 890-6. doi: 10.1016

## **TOXICOLOGÍA GENÉTICA**

Clave	Mampara	Trabajo
TG 1	107	EVALUACION DE LA GENOTOXICIDAD EN CELULAS BUCALES DE SOLDADORES MEXICANOS MEDIANTE LA PRUEBA DE MICRONUCLEOS. <b>Ana Cecilia Jara-Ettinger</b> , Guadalupe Zavala-Cerna, Olivia Torres-Bugarín O. <b>Instituto Nacional de Salud Pública</b> . Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara
TG 2	108	DAÑO A DNA ASOCIADO A DIFERENCIAS EN EL METABOLISMO DE ANFETAMINAS. <b>Quetzally Medina Velázquez</b> , Monserrat Sordo, Elías Miranda González, Patricia Ostrosky-Wegman, Ana Salazar Martínez. <b>Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM</b>
TG 3	109	RELACIÓN DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE METABOLISMO DE VOC CON EL ÍNDICE DE ESTRÉS OXIDANTE EN LA EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES AMBIENTALES. <b>Rocío López Vargas</b> , Rosa Beltrán Portugal, Alejandra Méndez Serrano, Regina Montero Montoya. <b>Instituto de Investigaciones Biomédicas</b> , Universidad Nacional Autónoma de México, Centro Fray Julián Garcés

## EVALUACION DE LA GENOTOXICIDAD EN CELULAS BUCALES DE SOLDADORES MEXICANOS MEDIANTE LA PRUEBA DE MICRONUCLEOS

Ana Cecilia Jara-Ettinger<sup>1</sup>, Guadalupe Zavala-Cerna<sup>2</sup>, Olivia Torres-Bugarín O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico Pasante del Servicio Social, Instituto Nacional de Salud Pública.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara. Correo: oliviatorres@hotmail.com

*Palabras clave: genotoxicidad, micronúcleos, soldados*

### Introducción.

A nivel mundial el número de personas soldadoras se estima en 800 000, estas personas se encuentran constantemente expuestas a partículas de humo que contienen gran variedad de óxidos y sales de metales los cuales pueden provocar daños al material genético.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la genotoxicidad de humo de soldadura en células de mucosa oral de soldados de metales mexicanos.

### Material

Se utilizó naranja de acridina así como microscopio de fluorescencia para evaluar la presencia de micronúcleos y anomalías nucleares en un conteo de 2000 células. Se utilizó GraphPad Prism version 5 para el análisis estadístico.

### Métodos

Se tomaron 39 muestras de mucosa bucal, de las cuales 20 fueron de soldados y 19 de personas no expuestas pareadas de acuerdo a edad e IMC. Las muestras fueron teñidas con naranja de acridina para posteriormente ser observadas simple ciego bajo el microscopio y evaluar la presencia de micronúcleos y anomalías nucleares en un conteo de 2000 células. Se compararon las frecuencias con la prueba U de Mann-Whitney en GraphPad Prism version 5. Se consideró significativo  $p < 0.05$ .

### Resultados

La frecuencia de MN en ambos grupos fue similar, en el grupo expuesto fue de  $0.55 \pm 0.14$  y en el grupo control  $0.63 \pm 0.11$ , pero si se encontraron diferencias significativas en células binucleadas (BN) donde en el primer grupo la frecuencia fue de  $3.12 \pm 0.38$  y el segundo de  $1.26 \pm 0.22$  ( $p < 0.003$ ), en células con cromatina condensada fue  $1.67 \pm 0.27$  y  $0.89 \pm 0.24$  respectivamente ( $p < 0.03$ ).



**Fig 1. Micronúcleos y anomalías nucleares.**

S-Soldadores; C-Controles; MN-Micronúcleo; BN- Binucleadas; NL-Núcleo lobulado; PN-Picnosis; CC- Cromatina condensada; CR-Cariorrhexis; CL-Cariólisis.

### Conclusiones

Estos resultados son consistentes con estudios similares anteriores sugiriendo que la exposición a humo de metales contribuye al daño genético en soldados independientemente de las medidas de seguridad en diferentes países.

### Agradecimientos

Universidad Autónoma de Guadalajara.

### Bibliografía

1. Thomas, P., et al., *Buccal micronucleus cytome assay*. Nat Protoc, 2009. 4(6): p. 825-37.
2. Tolbert, P.E., C.M. Shy, and J.W. Allen, *Micronuclei and other nuclear anomalies in buccal smears: methods development*. Mutat Res, 1992. 271(1): p. 69-77.
3. Mannetje, A., et al., *Welding and lung cancer in Central and Eastern Europe and the United Kingdom*. Am J Epidemiol, 2012. 175(7): p. 706-14.
4. Wultsch, G., et al., *The sensitivity of biomarkers for genotoxicity and acute cytotoxicity in nasal and buccal cells of welders*. Int J Hyg Environ Health, 2014. 217(4-5): p. 492-8.



## DAÑO A DNA ASOCIADO A DIFERENCIAS EN EL METABOLISMO DE ANFETAMINAS

Quetzally Medina Velázquez, Monserrat Sordo, Elías Miranda González, Patricia Ostrosky-Wegman, Ana Salazar Martínez, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM, México. quetzally14@hotmail.com, anamsm@biomedicas.unam.mx

Palabras clave: Genotoxicidad, Citotoxicidad, D-anfetamina, Metanfetamina, Micronúcleos, CYP2D6.

**Introducción.** Las anfetaminas pertenecen al grupo de aminas simpaticomiméticas de acción indirecta, con actividad sobre el sistema nervioso central y tienen un alto riesgo para producir dependencia y adicción. Son principalmente metabolizadas por CYP2D6 (1). La presencia de variantes alélicas funcionalmente inactivas conduce a un mayor riesgo de tener efectos adversos y toxicidad ante el tratamiento con fármacos que son metabolizados por CYP2D6 (2). En un estudio previo, en la orina de consumidores, se determinaron las concentraciones de anfetamina y su metabolito hidroxilado; lo que permitió clasificar a esta población en metabolizadores lentos, intermedios y rápidos, sugiriendo la existencia de diferencias individuales en el metabolismo de la anfetamina (3). Los estudios de su mutagenicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad son controversiales.

El objetivo del presente trabajo es determinar si el daño en DNA por D-anfetamina y metanfetamina depende del genotipo de CYP2D6.

**Material y Métodos.** Se obtuvieron muestras de sangre periférica por venopunción de 27 individuos sanos de población abierta, sin reporte de exposición a genotóxicos, para genotipificar al gen *CYP2D6*. El análisis de polimorfismos se realizó por medio de sondas Taqman (PCR en tiempo real). Se eligieron 3 individuos metabolizadores extensos (EM) con genotipos *CYP2D6\*1\*2* y *CYP2D6\*1\*1*, y 3 individuos metabolizadores intermedios (IM) con genotipos *CYP2D6\*2\*4* y *CYP2D6\*1\*4*. Se realizaron cultivos de leucocitos y se trataron *in vitro* con 500, 1000 y 2500 ng/mL de D-Anfetamina y Metanfetamina; como control positivo se usó Arsenito de sodio ( $\text{NaAsO}_2$ ) [2 $\mu\text{M}$ ]. Se evaluó la citotoxicidad mediante la tinción con BrEt/FDA a las 48 h de tratamiento. Se determinó la frecuencia de micronúcleos en 1000 células binucleadas por medio de la técnica de bloqueo de la citocinesis, así como la lectura del citoma e índice de división nuclear (IDN).

**Resultados.** La D-anfetamina y metanfetamina tuvieron un efecto citotóxico en los leucocitos de

donadores IM, mostrando que la viabilidad celular disminuyó significativamente ( $p < 0.05$ ) en forma dosis-respuesta (20-40%) con las concentraciones de 500, 1000 y 2500 ng/mL. En los donadores EM no se observaron cambios en la viabilidad de los leucocitos tratados con D-anfetamina y metanfetamina.

No se encontraron cambios significativos en la proliferación celular medida por IDN con ningún tratamiento. En los donadores EM, la frecuencia de micronúcleos no aumentó con el tratamiento de D-anfetamina y metanfetamina. Sin embargo, en los donadores IM, el daño al DNA incrementó significativamente con la concentración más alta de D-anfetamina.

**Conclusiones.** Los leucocitos de los individuos IM tratados *in vitro* son más susceptibles al daño citotóxico y genotóxico inducido por D-anfetamina y metanfetamina que los leucocitos de individuos EM.

**Agradecimientos.** Este trabajo recibió financiamiento de CONACYT (162122).

### Bibliografía.

1. Law MYL, et al. Selective Involvement of Cytochrome P450 2D Subfamily in In Vivo 4-Hydroxylation of Amphetamine in Rat. *Drug Metab Dispos.* el 1 de marzo de 2000;28(3):348-53.
2. Foley KF, Quigley DI. Pharmacogenomic potential of psychiatric medications and CYP2D6. *MLO Med Lab Obs.* enero de 2010;42(1):32-4.
3. Miranda-G. E, et al. Determination of Amphetamine, Methamphetamine, and Hydroxyamphetamine Derivatives in Urine by Gas Chromatography-Mass Spectrometry and Its Relation to CYP2D6 Phenotype of Drug Users. *J Anal Toxicol.* el 1 de enero de 2007;31(1):31-6.

## RELACIÓN DE POLIMORFISMOS GENÉTICOS DE METABOLISMO DE VOC CON EL ÍNDICE DE ESTRÉS OXIDANTE EN LA EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES AMBIENTALES

Rocío López Vargas<sup>1</sup>, Rosa Beltrán Portugal<sup>1</sup>, Alejandra Méndez Serrano<sup>2</sup>, Regina Montero Montoya<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México,

<sup>2</sup>Centro Fray Julián Garcés [rociolopezvbiol@gmail.com](mailto:rociolopezvbiol@gmail.com); [dorinda@unam.mx](mailto:dorinda@unam.mx)

*Palabras clave:* VOC, polimorfismos, estrés oxidante

**Introducción.** El Río Atoyac, se encuentra entre los estados de Tlaxcala y Puebla (México), recibe descargas domésticas y de corredores industriales sin previo tratamiento, se ha determinado que dentro de los contaminantes presentes en el río hay compuestos orgánicos volátiles (VOC), además, se han registrado casos de enfermedades como leucemia en personas de las comunidades cercanas a la cuenca del Río, que en la percepción de los habitantes de la zona, podrían estar relacionadas con la mezcla de contaminantes presentes en su ambiente (Belmont, 2014).

El objetivo de este proyecto es estudiar a un grupo de niños de los asentamientos cercanos al río Atoyac que han estado crónicamente expuestos a los VOC transportados por el río, realizando la determinación de biomarcadores de susceptibilidad genética y un índice de estado oxidante.

**Materiales.** Muestras de sangre en tubos con heparina y de orina colectadas en tubos Sarstedt para orina, obtenidas de niños de las comunidades de estudio. Se utilizó un kit de sangre y tejidos DNeasy® (Qiagen group, Hilden, Alemania) para extraer DNA de cada muestra de sangre congelada. Oligos para amplificación de los genes: CYP2E1\* *RsaI* por PCR-RFLP; NQO1\*2 por PCR-RFLP; y GSTM1\*0 y GSTT1\*0 por PCR múltiple.

**Métodos.** 91 niños fueron estudiados en el área cercana al río Atoyac y 93 niños en un sitio de referencia (rango de edad: 8-13, sin enfermedades crónicas diagnosticadas). Se determinaron los polimorfismos genéticos de las enzimas implicadas en el metabolismo de VOC: citocromo P450-2E1\*5(CYP2E1\*5 *RsaI*), glutatión transferasas (GSTT1\*0 y GSTM1\*0) y NAD quinona oxido-reductasa 1 (NQO1\* 2). Se midió el Índice de Estrés Oxidante (OSI) en muestras de plasma usando la capacidad antioxidante total (TAC) y el estado de oxidante total (TOS) basados en el método de Erel (2004, 2005). Se buscó la correlación entre los

polimorfismos y el OSI por medio de modelo lineal generalizado.

**Resultados.** No se encontraron diferencias significativas entre las frecuencias polimórficas o genotípicas estudiadas en ambas poblaciones. Los niños de la comunidad cercana al río Atoyac, presentaron una respuesta de TAC significativamente menor que el grupo de referencia, mientras que TOS no mostró diferencias entre los dos grupos, la media de OSI en la comunidad expuesta fue significativamente más elevado ( $5.228 \pm 0.3567$ ) que en el grupo alejado del Río Atoyac ( $2.594 \pm 0.1514$ ), I.C. del 95%. Los genotipos GSTT1\*1, NQO1\*2 (CT) y CYP2E1\*5 *RsaI* (c2c2) son las variables que mejor explican el comportamiento OSI en nuestro estudio por el modelo lineal generalizado. Las frecuencias de los genes estudiados son elevadas en estas poblaciones y en la población mexicana en general.

**Conclusiones.** Ambas poblaciones de estudio son comparables en cuanto a los polimorfismos estudiados. Hay diferencia significativa entre la respuesta oxidante-antioxidante entre las dos poblaciones, y se ve afectada en aquellos niños de la comunidad cercana al Río Atoyac. La presencia de algunos de los polimorfismos parecer influenciar el comportamiento del OSI en la comunidad expuesta a los VOC, por lo tanto, las frecuencias elevadas de esos polimorfismos representan una mayor susceptibilidad de la población que los porta, al encontrarse en un escenario de exposición compleja como el que se maneja en muchas regiones del país.

**Agradecimientos.** A CONACyT, y al Programa PAEP de Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM por el apoyo económico para realizar este proyecto. Y a la Dra. Leticia Hernández Cadena por su invaluable soporte en las pruebas estadísticas.

**Bibliografía** Erel O. 2005. Epub 38(12):1103-11  
Erel O. 2004. ClinBiochem. 37(2):112-119  
Belmont *et al.*, 2014. BioMed Volumen 2014, 16 páginas.

### COMENTARISTAS VIERNES 1 DE DICIEMBRE

Comentaristas	Trabajo
M. en C. Alicia Cervantes Peredo Dra. María Del Carmen Esmer Sánchez	CG 24, GM 51, GM 58, GM 67
Dra. Alma Faviola Favela Mendoza Dr. Alberto Ortega Vázquez	EM 16, FT 9, GC 21, GP 33
Dra. Bertha Ibarra Cortés Dra. Leonor Jacobo Albavera	EG 14, EG 20, GP 17, GP 19
Dr. Coztli Azotla Vilchis Dr. Ronny Kershenovich Sefchovich	GM 54, GM 62, GM 66, GP 34
Dr. David Alfonso Apam Garduño Dr. Luis Daniel Campos Acevedo	GM 35, GM 47, GM 53, GP 20
Dra. Dione Aguilar y Méndez Dr. Luis Leonardo Flores Lagunes	EG 13, GC 14, GC 20
Dra. Dulce María Castro Coyotl Dra. Esther Patricia Fenton Navarro	BM 38, BM 44, GM 31, GM 38, GM 63
Dra. Edith Adriana Pérez González Dra. Beatriz Elizabeth de la Fuente Cortez	EG 17, EG 23, GM 68, GP 22
Dr. Elías García Ortiz Dra. Karla García Helmes	GM 39, GM 40, GM 41, GM 52, GM 64
Dra. Eugenia Dolores Ruiz Cruz Dr. Luis E. Figuera Villanueva	EM 9, EM 11, EM 12, EM 13
Dra. Lizbeth González Herrera Dr. Armando Totomoch Serra	EG 12, EG 21, EG 22, GP 18, GP 27
Dra. Jazmín Arteaga Vázquez Dra. Aurea Vera Loaiza	EG 11, EG 15, EG 16, GP 31
Dra. Doris Pinto Escalante Dra. Carmen Amor Ávila Rejón	EM 14, EM 15, EM 17, EM 18
Dr. Leonardo Pérez Mejía Dr. Cuauhtli Nacxiti Azotla Vilchis	BM 39, BM 40, BM 41, BM 42, BM 43

Dra. Leticia Flores Gallegos Dr. Alejandro Rey Vázquez del Campo	GM 33, GM 56, GM 57, GM 59
Dra. María Teresa Villarreal Molina Dra. Blanca Rebeca Ibarra Ibarra	BM 37, BM 45, EG 18, GP 30
Dra. María de la Luz Arenas Sordo Dra. Silvina Contreras Capetillo	GM 46, GM 61, GP 16
Dra. María Dolores Hernández Almaguer Dr. Félix Julián Campos García	GM 32, GM 34, GM 37, GM 55, GM 65
Dra. Melania Abreu González QFB Luz Garduño Zarazúa	BM 36, CG 4, CC 5, CC 23
Dra. Mirelle Kramis Hollands Dra. Heidy Arrieta Díaz	GM 36, GM 42, GM 50, GM 60
Dr. Nina Valadez González Dr. Raúl Bastarrachea Sosa	EG 19, GP 24, GP 28, GP 29, GP 32
Dr. Pablo Ruiz Flores Dr. Eliganty Bahena Martínez	GC 12, GC 13, GC 15, GC 16
Dra. Petra Yescas Gómez Dra. Zacil-Ha Vilchis Zapata	BM 46, BM 47, EM 10, GM 49
Dr. Rodrigo Rubi Castellanos Dr. Faviel Francisco González Galarza	GP 21, GP 23, GP 25, GP 26
Dra. Silvia Vidal Millán Dra. Coral Leyva Hernández	GC 17, GC 18, GC 19
Dra. Verónica Morán Barroso Dra. Laura Flores Peña	GM 43, GM 44, GM 45, GM 48
Dra. Yuritzi Santillán Hernández Dra. Mabel Cerrillo Hinojosa	CG 25, CG 26, CG 27, CG 28

## BIOLOGÍA MOLECULAR, ETIOPATOGENIA Y DIAGNÓSTICO MOLECULAR DE ENFERMEDADES MENDELIANAS

Clave	Mampara	Trabajo
BM 36	1	ANÁLISIS DE HAPLOTIPOS DEL GEN <i>VDR</i> EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER. <b>Rehotbevely Barrientos-Ríos</b> , Leda C. Torres Maldonado, José Velázquez-Aragón, Camilo Villarroel Cortes, Silvia Sánchez Sandoval, Bertha Molina Alvarez, Nelly Altamirano Bustamante, Sara Frias. <b>Instituto Nacional de Pediatría: Lab. Citogenética</b> , Posgrado en Biología Experimental UAM-X Lab. Biología Molecular, Genética Humana, Servicio de Endocrinología, Unidad Genética de la Nutrición, IIBM, UNAM.
BM 37	2	FRECUENCIA DE MARCADORES GENÉTICOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y METABOLISMO DE CLOPIDOGREL EN UNA POBLACIÓN DE CHIAPAS. <b>Ángel Lugo Trampe</b> , Karina del Carmen Trujillo Murillo, Emma Génesis Pérez Chirino, Néstor García Chong, Maximiliano Arahon López García, Juan S Huembes Solís, Consuelo Chang Rueda, Marisol Espinoza Ruiz, Jordán Corzo Mancilla. <b>Escuela de Medicina Humana, Campus IV, UNACH</b> . Genodiagnóstica SA de CV. Cuerpo Académico "Medicina y Epidemiología Molecular", UNACH-CA-158.
BM 38	3	ANÁLISIS MOLECULAR DEL GEN <i>FOXL2</i> EN PACIENTES MEXICANOS CON SÍNDROME DE BLEFAROFIMOSIS, PTOSIS Y EPICANTO INVERSO. <b>Acatzin Jair Salgado Medina</b> , Oscar F. Chacón Camacho, Nayeli Alcaraz Lares, Ángel Nava Castañeda, Tania Barragán Arévalo, Esther Lieberman Hernández, Juan Carlos Zenteno Ruíz. Servicio de Genética – <b>Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana</b> . Servicio de Oculoplástica – Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. Servicio de Genética – Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de Bioquímica – Facultad de Medicina UNAM.
BM 39	4	DETERMINACIÓN DEL NIVEL DE FOSFORILACIÓN DE LA ENZIMA AMPK EN CÉLULAS MUSCULARES ESTIMULADAS CON EPIGALLOCATEQUINA-3-GALATO DURANTE EL PROCESO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR. <b>Dulce Adeí Jiménez Hernández</b> , Lucero García González, Ramón M. Coral Vázquez, Carlos Palma Flores. <b>Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE</b> , Unidad Académica Regional de Educación Superior de la Universidad Autónoma de Guerrero, Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, *Cátedras CONACYT.

BM 40	5	TALASEMIA BETA INTERMEDIA CON DIFERENTES BASES MOLECULARES EN DOS FAMILIAS MEXICANAS. <b>Lourdes del Carmen Rizo-de laTorre</b> , Bertha Ibarra-Cortés, Catherine Badens, Víctor Manuel Rentería-López, María Teresa Magaña-Torres, Francisco J. Sánchez-Anzaldo, Francisco Javier Perea-Díaz. División de Genética, <b>Centro de Investigación Biomédica de Occidente</b> , Instituto Mexicano del Seguro Social, Instituto de Genética Humana “Dr Enrique Corona Rivera”, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Laboratoire de Génétique Moléculaire, Département de Génétique, Hôpital d’ enfants de la Timone, France, Laboratorios Ruiz, Puebla.
BM 41	6	ENFERMEDADES POR EXPANSIÓN DE TRINUCLEÓTIDOS REPETIDOS CAG: EXPERIENCIA DE 27 AÑOS EN EL INNN MVS COMO CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL. <b>Leticia Martínez Ruano</b> , Adriana Ochoa Morales, Aurelio Jara Prado, Petra Yescas Gómez, David José Dávila Ortiz de Montellano, Alejandra Camacho Molina. Departamento de Genética, <b>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS</b>
BM 42	7	METILACIÓN DE miR-146a EN PACIENTES CON OSTEOARTRITIS PRIMARIA DE RODILLA. <b>Antonio Miranda Duarte</b> , Verónica Marusa Borgonio Cuadra, Norma Celia González Huerta, Emma Xochitl Rojas Toledo, Eugenio Morales Hernández, Carolina Duarte Salazar. Departamento de Genética, Servicios de Radiología y Reumatología. <b>Instituto Nacional de Rehabilitación</b>
BM 43	8	MUTACIONES CAUSANTES DE TALASEMIA ALFA EN PACIENTES MEXICANOS. <b>Víctor Manuel Rentería-López</b> , Francisco Javier Perea-Díaz, Lourdes del Carmen Rizo-de laTorre, María Teresa Magaña-Torres, Bertha Ibarra-Cortés. División de Genética Humana, <b>Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara</b> , Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara.
BM 44	9	SÍNDROME OSLER – WEBER – RENDU: UN CASO FAMILIAR CON UNA VARIANTE NUEVA EN EL GEN <i>ENG</i> . <b>Mariana Reyes Rosales</b> , Yza Nubia Frías Aguirre, Francisco Javier Mancilla Mejía, Melania Abreu González, Oliver de la Torre García. Genética Medica, Gastroenterología, Otorrinolaringología, <b>Hospital General Naval de Alta Especialidad, SEMAR</b> . Laboratorio de Biología Molecular, Genos Médica.

BM 45	10	ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO 3872 C/T (rs1205) DEL GEN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DESARROLLO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN UNA POBLACIÓN DEL SURESTE DE CHIAPAS. <b>Eleazar Serrano Guzmán</b> , Sergio Domínguez Arrevillaga, Sergio Contreras López, Rocio Stephania Guerrero Báez, Jesús Sepúlveda Delgado, Javier Aguilar Fuentes, Alexander López Roblero, Luis Miguel Canseco Ávila. <b>Facultad de Ciencias Químicas, UNACH</b> , Hospital Regional de Alta Especialidad "Ciudad Salud", Facultad de Ciencias Agrícolas, UNACH
BM 46	11	MUTACIONES EN EL GEN <b>SPINK1</b> EN UNA FAMILIA MEXICANA CON PANCREATITIS CRONICA HEREDITARIA. <b>Jaime Toral López</b> , Luz María González Huerta, Sergio A Cuevas Covarrubias. Departamento de Genética Medica, <b>Centro Medico Ecatepec, ISSEMYM, Edo Mex.</b> Genetica Medica, Hospital General de México
BM 47	12	MUTACIÓN CON EFECTO FUNDADOR EN EL GEN <i>FANCC</i> EN UNA FAMILIA MENONITA DE TAMAULIPAS. <b>Leda C. Torres Maldonado</b> , Benilde García de Teresa, Bertha Molina Álvarez, Gerardo López Hernández, Alberto Olaya Vargas, Lilia Vollbrechthousesen Castelán, Sara Frías. Laboratorio de Citogenética, Departamento de Investigación en Genética Humana, <b>Instituto Nacional de Pediatría</b> . Servicio de Hematología, Subdirección de Hemato-Oncología, Instituto Nacional de Pediatría. Hospital Infantil de Tamaulipas. Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.



## ANÁLISIS DE HAPLOTIPOS DEL GEN *VDR* EN PACIENTES CON SÍNDROME DE TURNER

Rehotbevely Barrientos-Ríos<sup>1,2</sup>, Leda C. Torres Maldonado<sup>1</sup>, José Velázquez-Aragón<sup>3</sup>, Camilo Villarroel Cortes<sup>4</sup>, Silvia Sánchez Sandoval<sup>1</sup>, Bertha Molina Alvarez<sup>1</sup>, Nelly Altamirano Bustamante<sup>5</sup>, Sara Frias<sup>1,6</sup>. 1) Lab. Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría. 2) Posgrado en Biología Experimental UAM-X 3) Lab. Biología Molecular, INP 4) Genética Humana, INP. 5) Servicio de Endocrinología, INP 6) Unidad Genética de la Nutrición, IIBM, UNAM/ INP.

[rehotbevely@gmail.com](mailto:rehotbevely@gmail.com), [ledactorres@gmail.com](mailto:ledactorres@gmail.com), [sarafrias@biomedicas.unam.mx](mailto:sarafrias@biomedicas.unam.mx)

*Palabras clave: Síndrome de Turner, Haplotipos, VDR.*

**Introducción.** El Síndrome de Turner (ST), es una de las alteraciones cromosómicas más frecuente en humanos, su incidencia es aproximadamente de 1/2,500 nacidas. El cariotipo más común es 45,X. El cuadro clínico en las pacientes con ST incluye talla baja y disgenesia gonadal, presentan también manifestaciones clínicas que deterioran su calidad de vida como son malformaciones cardíacas y renales, endócrinas-metabólicas como tiroiditis, diabetes mellitus, densidad mineral ósea baja y predisposición a osteopenia (1). Estas pacientes suelen presentar alteraciones del metabolismo de la vitamina D que interviene directamente en funciones renales y oseas; por otro lado polimorfismos de nucleótido único (SNP) en el gen del receptor de la vitamina D (*VDR*) están asociados con DMO baja en pacientes con ST (2). Por lo tanto, hemos hipotetizado una posible relación entre el fenotipo clínico de las pacientes con ST y las variantes del gen *VDR* rs731236 (TaqI), rs739837 (BgII) y rs7975232 (ApaI), individuales o en haplotipo. **Objetivo.** Identificar si existe asociación entre las variantes del gen *VDR* y el fenotipo clínico de las pacientes con ST.

**Material y Métodos.** En el Instituto Nacional de Pediatría se captaron 63 pacientes con ST y 79 controles femeninos. Se realizó el estudio clínico completo en las pacientes, se realizó cariotipo bandas GTG y se obtuvo DNA genómico de sangre periférica de los pacientes y controles, previo consentimiento informado. Las muestras de ambos grupos se genotificaron para las variantes del gen *VDR* rs731236 (TaqI) (C/T), rs739837 (BgII) (G/T) y rs7975232 (ApaI) (A/C) mediante el ensayo KASP (LGC Genomics <http://www.lgcgenomics.com/>).

Se agruparon las pacientes de acuerdo a la densidad mineral ósea (DMO) en normal y baja. Se determinó si las variantes del gen *VDR* se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg por

la prueba exacta de Fisher. Se analizó si existe asociación independiente de las variantes de manera independiente bajo un modelo dominante por la prueba de Ji cuadrada y se realizó análisis de haplotipos con el programa Haploview versión 4.1.

**Resultados.** Se encontró asociación entre el SNP rs739837 con DMO baja en las pacientes con ST CI = [1,003 - 1,086] p = 0,009. Los 3 marcadores formaron un bloque de haplotipos con valores de  $D' > 0.95$ , ninguno de los haplotipos mostró asociación entre las pacientes con ST y DMO baja. Al analizar los haplotipos entre el grupo control y en el grupo ST se observó que el haplotipo TGC está presente con más frecuencia en las pacientes ST.

**Discusión.** Este es el primer estudio de asociación con los polimorfismos de *VDR* con la DMO baja en pacientes con ST. Se encontró una asociación, entre el SNP BgII y pacientes con ST, también al analizar el grupo control y el grupo ST, esto nos indica que el gen *VDR* podría estar jugando un papel importante en este fenotipo, ya que el gen *VDR* está asociado con alteraciones oseas (3).

**Conclusiones.** La detección de estos polimorfismos en las pacientes con ST podría ser de utilidad para el pronóstico y tratamiento de osteopenia en estas pacientes.

**Agradecimientos.**

FONCICYT 95419. FOSISSS 142040. Recursos Fiscales INP 84/2010 y 57/2015.

**Bibliografía.**

- 1.- Davenport ML. Approach to the patient with Turner syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95(4):1487-1495.
- 2.- Peralta López et al., Vitamin D receptor genotypes are associated with bone mass in patients with Turner syndrome. J Pediatr Endocrinol Metab. 2011; 24(5-6):307-12.
- 3.- Giorgia Bizzaro et al., Vitamin D and Autoimmune Diseases: Is Vitamin D Receptor (VDR) polymorphism the Culprit?. 2017;19(7):438-443.

## FRECUENCIA DE MARCADORES GENÉTICOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y METABOLISMO DE CLOPIDOGREL EN UNA POBLACIÓN DE CHIAPAS

Ángel Lugo Trampe<sup>1,2,3</sup>, Karina del Carmen Trujillo Murillo<sup>1,2,3</sup>, Emma Génesis Pérez Chirino<sup>1</sup>, Néstor García Chong<sup>1</sup>, Maximiliano Arahon López García<sup>1,2</sup>, Juan S Huembes Solís<sup>1</sup>, Consuelo Chang Rueda<sup>3</sup>, Marisol Espinoza Ruiz<sup>3</sup>, Jordán Corzo Mancilla<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Escuela de Medicina Humana, Campus IV, UNACH. <sup>2</sup> Genodiagnóstica SA de CV. <sup>3</sup> Cuerpo Académico “Medicina y Epidemiología Molecular”, UNACH-CA-158. <sup>4</sup> Correo Electrónico:

[lugoweb\\_2@hotmail.com](mailto:lugoweb_2@hotmail.com)

Palabras clave: *Riesgo Cardiovascular, Marcadores Genéticos*

**Introducción.** Los eventos cardiovasculares son actualmente los de mayor incidencia a nivel mundial que conllevan diversas complicaciones y muerte en quienes se presentan. El Riesgo Cardiovascular (RCV) es posible calcularlo con base en variables clínicas y bioquímicas, las cuales en su mayoría pueden ser modificables; sin embargo, la contribución de los Factores Genéticos al RCV no es modificable, y tiene que tomarse en cuenta para conocer el RCV que cada individuo posee, además de su respuesta a los tratamientos más comúnmente administrados cuando éstos se presentan. Con base en lo anterior, se realizó un estudio en población adulta para conocer la frecuencia genotípica de marcadores genéticos de riesgo cardiovascular y metabolismo de clopidogrel.

**Material.** Se analizaron 8 Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP's): rs1801133, rs1801131, rs1979277, rs1799963, rs6025, rs4961, rs4244285 y rs12248560, en una población de 58 adultos docentes universitarios, estratificando el riesgo cardiovascular de Framingham con base en variables clínicas y bioquímicas. Se contó con una muestra sanguínea anticoagulada en EDTA de cada sujeto de estudio.

**Métodos.** A partir de la muestra sanguínea se extrajo el ADN total por el método estándar de Fenol-Cloroformo, el cual fue cuantificado en un espectrofotómetro Nanodrop ND-2000 y homogenizada su concentración en 100 ng/ µl. Los SNP's se determinaron por PCR en Tiempo Real modalidad discriminación alélica con el estuche Type-it Fast SNP Probe PCR Kit en la plataforma 7500 Fast de Applied Biosystems, en el Laboratorio de Investigación en Ciencias Biomédicas de la Escuela de Medicina Humana C-IV de la UNACH.

**Resultados.** La población analizada fue clasificada por su RCV: Grupo 1 (RCV 0-10) y Grupo 2 (RCV >10). La edad promedio de ambos grupos fue de 49.13±9.54 y 59.42±5.94, respectivamente. El índice masa corporal, sujetos con Diabetes Mellitus e Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) fue de 6.19 y 10.35%; 3 y 21%; y 15 y 37%, respectivamente para

cada grupo. No se observó asociación estadística al comparar las frecuencias genotípicas de los 8 SNP's analizados entre ambos grupos de RCV, sin embargo, se identificaron genotipos reconocidos por su asociación con RCV: el 79.5 y 94.7% de los sujetos son portadores del alelo T en rs1801133 asociado con el riesgo de trombosis y enfermedad coronaria (1); se identificó 1 sujeto con genotipo TT en rs1801133 y genotipo CC en rs1801131 [RCV de 1.8X] (2), clasificado con RCV clínico bajo. Se identificaron 19 sujetos con genotipo TT en rs1979277 y heterocigotos para rs1801133 [RCV de 4.34X] (3). Se identificó 1 sujeto con genotipo AG en rs1799963 y edad >45 años [RCV de 2.57X] (2), clasificado en grupo de RCV bajo. También se identificó 1 sujeto con genotipo AG para rs6025 [Riesgo de 11.4X para trombosis venosa y 1.3X para infarto] (4). Los portadores del alelo T para rs4961 [asociado con HAS y riesgo de 2-3X de mortalidad por evento cardiovascular] (5) se presentaron mayormente en el Grupo 2 con HAS (71.4%) y 16.6% en el Grupo 1 con HAS. Se identificaron 22.4% sujetos portadores del alelo A para rs4244285 (CYP2C19 \*1/\*2), lo que le otorga pocos beneficios en el tratamiento con Clopidogrel y riesgo de 4X de presentar nuevos eventos cardiovasculares adversos (6); mientras que para rs12248560 (CYP2C19 \*1/\*17) reconocidos por presentar un fenotipo de metabolizadores ultra rápidos se identificó en el 12.0% de sujetos.

**Conclusiones.** Se identificaron a sujetos portadores de alelos de riesgo en marcadores genéticos de RCV.

**Agradecimientos.** Al Programa para el Fortalecimiento de Cuerpos Académicos de PRODEP 2017 por el financiamiento otorgado.

### Bibliografía.

- Schürks M, *et al.* Neurology. 2008; 71(7):505.
- Fan AZ, *et al.* BMC Med Genet. 2010; 11:6.
- Wernimont SM, *et al.* J Nutr. 2011; 141(2):255.
- Auro K, *et al.* Plos Genet. 2007; 3(7):e120.
- Li Y, *et al.* Hypertension. 2005; 46(3):527.
- Collet JP, *et al.* Lancet. 2009; 373(9660):309.

## ANÁLISIS MOLECULAR DEL GEN *FOXL2* EN PACIENTES MEXICANOS CON SÍNDROME DE BLEFAROFIMOSIS, PTOSIS Y EPICANTO INVERSO

Acatzin Jair Salgado Medina<sup>1</sup>, Oscar F. Chacón Camacho<sup>1</sup>, Nayeli Alcaraz Lares<sup>2</sup>, Ángel Nava Castañeda<sup>2</sup>, Tania Barragán Arévalo<sup>3</sup>, Esther Lieberman Hernández<sup>3</sup>, Juan Carlos Zenteno Ruíz<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Genética – Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. Servicio de Oculoplástica – Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana. <sup>3</sup>Servicio de Genética – Instituto Nacional de Pediatría. <sup>4</sup>Departamento de Bioquímica – Facultad de Medicina UNAM, Ciudad de México.

[geneAJmed@gmail.com](mailto:geneAJmed@gmail.com) // [jczenteno@institutodeoftalmologia.org](mailto:jczenteno@institutodeoftalmologia.org)

Palabras clave: *FOXL2*, *BPES*, *blefarofimosis*.

**Introducción.** El síndrome de blefarofimosis, ptosis y epicanto inverso (BPES, OMIM #110100) es una enfermedad genética panocular autosómica dominante que se caracteriza por un estrechamiento de la apertura horizontal del ojo (blefarofimosis), caída de los párpados superiores (ptosis), un pliegue cutáneo hacia arriba y hacia adentro desde el párpado inferior (*epicanthus inversus*) y desplazamiento lateral de canto interno con distancia interpupilar normal (*telecanthus*) (1). En las mujeres con BPES, las malformaciones faciales pueden asociarse (BPES tipo I) o no (BPES tipo II) a insuficiencia ovárica prematura (2). Se estima que alrededor del 90% de los casos de BPES se deben a mutaciones heterocigotas en el gen *FOXL2* (OMIM \*605597). El gen está localizado en el locus 3q22.3, contiene un único exón y codifica para una proteína nuclear de 376 aminoácidos, la cual está implicada en la síntesis de un factor de transcripción expresado predominantemente en el párpado en desarrollo y en el ovario (3,4). En América Latina son escasas las descripciones clínico-moleculares de esta enfermedad.

En este estudio se describe el espectro mutacional de *FOXL2* un grupo de pacientes mexicanos con diagnóstico de BPES.

**Material y Métodos.** Se estudió un total de 8 propósitos con diagnóstico clínico de BPES aislado. En los casos que fueron familiares se realizó secuenciación de los miembros afectados. Todos los pacientes tuvieron una exploración oftalmológica completa. Se tomó muestra de sangre periférica, se extrajo DNA genómico de leucocitos y se amplificó por PCR el exón codificante y regiones limítrofes UTRs del gen *FOXL2*. Los amplicones fueron purificados y secuenciados con el método BigDye Terminator (Applied Biosystems, Foster City, CA). Las secuencias se compararon con el transcrito ENST00000330315.3 en la base de datos ENSEMBL.

**Resultados.** De los 8 pacientes estudiados, 75% fueron

masculinos y 25% femeninos, con un rango entre 1 mes y 35 años de edad. 75% (6/8) fueron casos esporádicos y 25% familiares. Todos los pacientes presentaron las cuatro características cardinales de la enfermedad; sin embargo algunos presentaron variabilidad fenotípica, como ausencia de puntos lacrimales, estrabismo, parálisis de los músculos extraoculares y nistagmus. El porcentaje mutacional detectado fue de 87%, identificándose 7 mutaciones en total, de las cuales 6 fueron mutaciones nuevas y una estuvo reportada previamente. Las variantes identificadas fueron dos inserciones, dos duplicaciones, dos sustituciones y una deleción; las cuales provocaron en su mayoría cambios del marco de lectura que predicen la formación de una proteína trunca en 4/7 variantes (57%). Las otras tres variantes conllevan a una mutación sin sentido, otra de sentido alterado y a una inserción sin cambios el marco de lectura.

**Conclusiones.** En este estudio se aumentó el espectro mutacional para el gen *FOXL2* identificándose 6 mutaciones no reportadas previamente, lo cual indica como en la mayoría de los estudios reportados previamente, que no hay sitios calientes para el gen y las variantes mutagénicas identificadas son únicas por cada caso. La mayoría de las variantes encontradas corresponden a mutaciones con desplazamiento del marco de lectura, lo que apoya el efecto de haploinsuficiencia de *FOXL2* en BPES. Se demostró penetrancia completa y expresividad variable en la muestra estudiada. Es el primer reporte en población mexicana, y se identificó una frecuencia mutacional que concuerda con otros trabajos a nivel mundial.

### Bibliografía.

1. Heude É., et al. *Hum Mol Genet.* 2015; 24:1670–81.
2. Elzaïat M., et al. *Clin Genet.* 2017; 91: 173–182.
3. Chawla B., et al. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54: 2985-91.
4. Jae-Hong K., et al. *J Reprod Dev.* 2014; 60: 14-20.

## DETERMINACIÓN DEL NIVEL DE FOSFORILACIÓN DE LA ENZIMA AMPK EN CÉLULAS MUSCULARES ESTIMULADAS CON EPIGALLOCATEQUINA-3-GALATO DURANTE EL PROCESO DE DIFERENCIACIÓN CELULAR

Dulce Adeí Jiménez Hernández<sup>1,3</sup>, Lucero García González<sup>2,3</sup>, Ramón M. Coral Vázquez<sup>3</sup>, Carlos Palma Flores<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE, <sup>2</sup>Unidad Académica Regional de Educación Superior de la Universidad Autónoma de Guerrero, <sup>3</sup>Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional, \*Cátedras CONACYT  
*Epigallocatequina-3-Galato, diferenciación celular, AMPK*

**Introducción.** La atrofia muscular es un proceso en el que existe desgaste o pérdida progresiva del tejido en afecciones como la caquexia del cáncer y la sarcopenia. A nivel molecular algunos de los mecanismos que se comprometen en esta pérdida de músculo son la diferenciación celular y la activación de vías de señalización que regulan el nivel energético de la célula. Dentro de estas vías, un efector que participa como sensor energético es AMPK. La disminución en su actividad afecta indirectamente el mecanismo de diferenciación muscular y se reduce el potencial regenerativo del músculo. Por lo tanto, el estudio de alternativas que activen dichos mecanismos es importante para inhibir la pérdida de tejido.

Por lo tanto, en la presente investigación, utilizando enfoques nutricionales y sistemas *in-vitro*, se demostró el efecto del flavonol Epigallocatequina-3-galato (EGCG) sobre la diferenciación celular y fosforilación de AMPK.

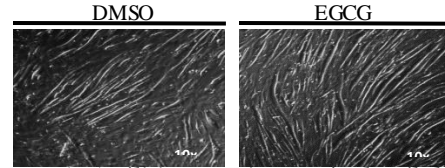
**Material.** Reactivos: DMSO, EGCG (Sigma); Sistema *In-vitro*: Línea celular C2C12 (ATCC); Medio: DMEM, SFB, SH (Gibco); Soluciones: PBS, RIPA (Sigma); Anticuerpos: mTOR (T/P), AMPK (T/P) (Cell signaling), GAPDH (Abcam).

**Métodos.** Se cultivaron células de músculo esquelético en DMEM/SFB al 10%, y usando SH al 2% se indujo su diferenciación durante 6 días (144hrs) estimulando con EGCG o DMSO (vehículo). Al término de las 144hr se realizó análisis por microscopía y extracto de proteína total (EPT) en ambas condiciones (EGCG vs Vehículo). Finalmente, los EPT fueron analizados mediante Western Blot contra la forma activa y total de AMPK y mTOR.

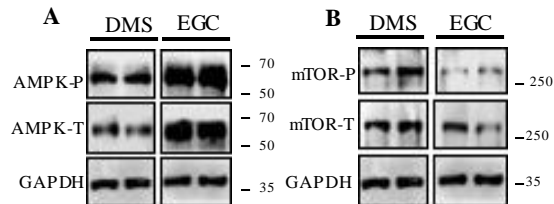
**Resultados.** Estímulos con EGCG durante 6 días de diferenciación inducen cambios favorables en el proceso de diferenciación celular (Figura 1). Así mismo, los estímulos con EGCG promueven un incremento en la expresión y fosforilación del sensor energético AMPK (Figura 2A). Adicionalmente, el incremento en la expresión AMPK correlaciona con la reducción en la expresión del regulador maestro de síntesis de proteína mTOR, que a su vez muestra disminución en su forma fosforilada (Figura 2B).

**Conclusiones.** Con el presente trabajo se demostró que la estimulación de células musculares con el flavonol EGCG inducen un incremento en la expresión y fosforilación de AMPK durante la diferenciación celular. Así mismo, dicho incremento correlaciona con la disminución en la actividad de mTOR y con cambios favorables en el número de fibras formadas en el proceso de diferenciación celular (Figura 3). El resultado de este trabajo demuestra el impacto que tiene el uso del flavonol

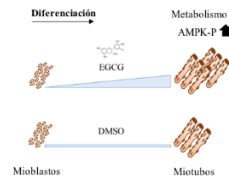
EGCG sobre mecanismos moleculares que mantienen un tejido muscular sano.



**Figura 1.** Análisis por microscopía de células musculares durante 6 días de diferenciación. La imagen muestra un incremento en la formación de miotubos en los cultivos estimulados con EGCG 10μM en comparación con DMSO (Vehículo). Imagen representativa de ensayos por triplicado.



**Figura 2.** Análisis de expresión y fosforilación de AMPK y mTOR en células musculares estimuladas con 10μM de EGCG durante 6 días de diferenciación. Extractos de Proteína Total (EPT) analizados mediante ensayos de Western Blot utilizando anticuerpos contra AMPK total (AMPK-T) y AMPK fosforilada (AMPK-P) (A), y mTOR Total (mTOR-T) y mTOR fosforilada (mTOR-P) (B). Como control de carga se utilizó GAPDH. Imagen representativa de ensayos por triplicado.



**Figura 3.** Esquema del efecto de la activación de AMPK en células musculares. El incremento en la expresión de AMPK y la inhibición de mTOR sugieren un aumento en la biogénesis mitocondrial y células metabólicamente más activas, lo cual favorece un incremento en la formación de miotubos en las células tratadas con EGCG en comparación con el vehículo (DMSO).

**Bibliografía.** ARum-g.R. Kim, et al., Catechins activate muscle stem cells by Myf5 induction and stimulate muscle regeneration. 2017. BBRC Elsevier. 1-7  
Lee S-J, Leem Y-E, Go G-Y, Choi Y, Song YJ, Kim I, et al. Epicatechin elicits MyoD dependent myoblast differentiation and myogenic conversion of fibroblasts. 2017. PLoS ONE 12(4): e0175271.  
Kazior Z, Willis SJ, Moberg M, Calbet JAL, Holmberg H-C, et al. Endurance Exercise Enhances the Effect of Strength Training on Muscle Fiber Size and Protein Expression of Akt and mTOR. 2016. PLoS ONE 11(2): e0149082.



## TALASEMIA BETA INTERMEDIA CON DIFERENTES BASES MOLECULARES EN DOS FAMILIAS MEXICANAS

Lourdes del Carmen Rizo-delaTorre<sup>1</sup>, Bertha Ibarra-Cortés<sup>2</sup>, Catherine Badens<sup>3</sup>, Víctor Manuel Rentería-López<sup>1</sup>, María Teresa Magaña-Torres<sup>1</sup>, Francisco J. Sánchez-Anzaldo<sup>4</sup>, Francisco Javier Perea-Díaz<sup>1</sup>. e-mail: [javier\\_perea\\_diaz@yahoo.com.mx](mailto:javier_perea_diaz@yahoo.com.mx).

<sup>1</sup>División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Sierra Mojada No. 800, Guadalajara Jalisco, México.

<sup>2</sup>Instituto de Genética Humana “Dr Enrique Corona Rivera”, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

<sup>3</sup>Laboratoire de Génétique Moléculaire, Département de Génétique, Hôpital d' enfants de la Timone. 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France

<sup>4</sup>Laboratorios Ruiz, Blvd. Díaz Ordaz 808, Puebla Puebla, México

**Palabras clave:** talasemia beta, deleciones y duplicaciones genes globínicos

**Introducción:** La talasemia beta (tal-β) es una enfermedad autosómica recesiva debida principalmente a mutaciones puntuales en el gen *HBB*, o bien, a deleciones parciales o totales del gen.<sup>1</sup> Esta enfermedad se caracteriza por anemia hemolítica microcítica e hipocrómica y se clasifica de acuerdo a la gravedad clínica en tres grupos: menor, intermedia y mayor.<sup>2</sup> La co-heredabilidad de alteraciones en los genes globínicos alfa es un factor genético que puede modificar la severidad de la tal-β.

**Material:** A partir de 10 mL de sangre periférica colectada con EDTA se realizaron los estudios hematológicos, bioquímicos y moleculares.

**Métodos:** La caracterización hematológica se realizó mediante citometría hemática, electroforesis de hemoglobinas y cuantificación de HbF y HbA<sub>2</sub>.

El estudio molecular se llevó a cabo en tres partes: 1) PCR-ARMS para la búsqueda de alelos frecuentes en población mexicana; 2) Secuenciación de ADN para descartar alelos raros o nuevos en los genes *HBB*, *HBA2* y *HBA1* (BigDye v3.1 terminator; ABI 3500 Genetic Analyzer Applied Biosystems); 3) MLPA para la búsqueda de deleciones parciales o completas de los grupos de genes β y α (MRC-Holland P102 HBB y P140 HBA respectivamente y ABI 3500 Genetic Analyzer Applied Biosystems).

**Resultados:** Familia 1. Paciente femenina de 5 años de edad originaria del estado de Oaxaca con fenotipo de tal-β intermedia (Tabla 1), portadora de la mutación HBB:c.118C>T (alelo paterno). El análisis por MLPA de los genes β, mostró una deleción de tres sondas con un tamaño mínimo de 0.6 Kb máximo 10.6 Kb en el extremo 3' del gen *HBB*, tanto en el caso índice como en la madre, quien tuvo además HbF aumentada y fenotipo hematológico típico de tal-β con HbA<sub>2</sub> elevada. El genotipo del Caso índice es heterocigoto compuesto con mutación puntual y una deleción.

**Agradecimientos:** Apoyo IMSS FIS/IMSS/Prot/G13/1241.

PRODESI 2016

**Tabla 1. Hallazgos hematológicos Familia 1.**

	Hb (g/dL)	VCM (fL)	HCM (pg)	HbF (%)	HbA <sub>2</sub> (%)	Geno- tipo
CI	9.8	88.3	26.1	80.5	0.5	β <sup>0</sup> /β <sup>0</sup>
M	10.2	65.0	19.1	6.7	4.9	β <sup>0</sup> /β <sup>A</sup>
P	12.3	65.7	20.3	1.4	5.2	β <sup>0</sup> /β <sup>A</sup>

CI=Caso índice; M=madre; P=padre; CE=conteo eritrocitario; Hb=hemoglobina; VCM=volumen corpuscular medio; HCM=hemoglobina corpuscular media; HbF=hemoglobina fetal; HbA<sub>2</sub>=hemoglobina A.

Familia 2. Se estudiaron 14 miembros de una familia (Tabla 2) en la cual tres miembros presentan fenotipo de talasemia intermedia, se identificó la mutación HBB:c.118C>T y por MLPA una duplicación del grupo de genes globínicos α, la cual incluye la región HS40 y los genes *HBZ*, *HBPZ*, *HBM*, *HBP1*, *HBA2* y *HBA1*. A pesar de que únicamente se identificó una mutación en el gen *HBB* la presencia de la duplicación del grupo de genes α confiere fenotipo de talasemia intermedia debido a la pérdida del equilibrio de globinas, es decir, para el producto de un único gen β se producen seis cadenas globínicas α.

**Tabla 2. Hallazgos hematológicos Familia 2.**

	Hb (g/dL)	VCM (fL)	HCM (pg)	HbF (%)	HbA <sub>2</sub> (%)	Geno- tipo β	Geno- tipo α
CI	6.2	66.1	20.3	6.7	3.8	β <sup>0</sup> /β <sup>A</sup>	αααα/αα
M	10.6	65.5	20.8	2.2	3.3	β <sup>0</sup> /β <sup>A</sup>	αα/αα
P	10.5	100.0	33.3	1.6	1.8	β <sup>A</sup> /β <sup>A</sup>	αααα/αα

CI=Caso índice; M=madre; P=padre; CE=conteo eritrocitario; Hb=hemoglobina; VCM=volumen corpuscular medio; HCM=hemoglobina corpuscular media; HbF=hemoglobina fetal; HbA<sub>2</sub>=hemoglobina A.

**Conclusiones:** La tal-β es una patología con gran heterogeneidad clínica y molecular. En el presente trabajo describimos dos familias con fenotipo de tal-β intermedia debida a distintas causas moleculares. El aumento de genes α actúa como modificador de tal-β al contribuir al desequilibrio entre cadenas globínicas.

### Bibliografía:

1. Thein SL, 2013. Cold Spring Harb Perspect Med 2013;3:a011700.
2. Galanello R, Origa R. 2010. Orphanet J Rare Dis. 5, 11. doi:10.1186/1750-1172-5-11.

## ENFERMEDADES POR EXPANSIÓN DE TRINUCLEÓTIDOS REPETIDOS CAG: EXPERIENCIA DE 27 AÑOS EN EL INNN MVS COMO CENTRO DE REFERENCIA NACIONAL

Leticia Martínez Ruano<sup>1</sup>, Adriana Ochoa Morales<sup>1</sup>, Aurelio Jara Prado<sup>1</sup> Petra Yescas Gómez<sup>1</sup>,  
David José Dávila Ortiz de Montellano<sup>1</sup>, Alejandra Camacho Molina<sup>1</sup>

1. Departamento de Genética, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS

[letty2910@yahoo.com.mx](mailto:letty2910@yahoo.com.mx)

Palabras clave: Trinucleótidos repetidos

**Introducción:** Las enfermedades por expansión de microsatélites son trastornos genéticos debidos a una mutación que aumenta generalmente el número de tripletes de nucleótidos en un gen. Estas mutaciones presentan variación intergeneracional, a mayor número de repetidos menor edad de inicio y mayor severidad; es influenciada por transmisión paterna o materna. La expansión más común es el triplete CAG, asociado a la enfermedad de Huntington (EH) y las ataxias espinocerebelosas tipo 2, 3, 7 y 17 (SCAs). El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía es centro de referencia a nivel nacional para estas enfermedades.

**Objetivo:** Conocer la distribución del número de repetidos CAG en EH, SCA2, 3, 7 y 17 y determinar el porcentaje de pacientes con diagnóstico molecular confirmado del INNNMVS y de otras instituciones durante un periodo de 27 años para EH y 23 para SCAs.

**Material y Métodos:** Se analizaron las bases de datos de pacientes referidos como probable EH (N=1782) y SCAs (N=1505), se determinó la distribución de los repetidos.

**Resultados:** Se confirmó EH en el 71% de los pacientes estudiados (689 familias); el alelo normal más frecuente fue de 22 repetidos y el anormal de 42, 65% de los casos estudiados fueron pacientes de otras instituciones. Se confirmó algún tipo de ataxia en el 26% de los casos enviados para descartar SCA tipo 2, 3, 7 o 17 (87 casos familiares y 13 esporádicos). El alelo normal en SCA2 más frecuente fue de 22 repetidos y el anormal de 42, en SCA3: 24 y 76, SCA7: 10 y 37 repetidos y en SCA17: 36 y 51 repetidos respectivamente. 42% de los pacientes estudiados fueron derivados de otras instituciones. Se ha realizado el Dx. Molecular de EH en promedio de 63 pacientes por año con un rango de 11-91 y para SCAs de 61 pacientes por año con un rango de 12-118.

**Discusión y Conclusiones:** El estudio molecular de la EH confirma el DX clínico en el 71% de los casos, lo que habla de una gran certeza clínica al momento del referirlos al servicio. No así para las SCA, con un 26% de diagnósticos confirmados, sin embargo, en las SCAs se debe considerar que en el Departamento se realiza el molecular para las ataxias 2, 3 y 7; quizá la certeza aumentaría si se ampliara el número de SCAs que se analizan. En México la SCA2 ocupa el primer lugar en frecuencia, subsecuentemente la SCA7, 3 y 17, respectivamente, llama la atención que a nivel mundial la SCA3 es la más frecuente. Desafortunadamente en un porcentaje importante de pacientes con SCA aún no es posible identificar la causa genética del padecimiento, lo que hace necesario e indispensable realizar el estudio de otros genes. Contar con el resultado molecular permite proporcionar asesoramiento genético de certeza.

Históricamente el departamento de Genética del INNN inició con el estudio molecular de la EH en México, mediante análisis de ligamiento y posteriormente con el estudio directo de la mutación. Actualmente el INNN se ha convertido en centro de referencia a nivel nacional, tanto para Instituciones públicas como privadas, y se trabaja en la implementación de nuevas técnicas que aumenten la bioseguridad, así como la sensibilidad y especificidad, lo cual permitirá que nuestra Institución siga siendo el principal centro nacional de estudio de estas patologías.

### Bibliografía:

1. Baig SS, Strong M, Rosser E, Taverner NV, Glew R, Quarrell OW, et al. 22 Years of predictive testing for Huntington's disease: the experience of the UK Huntington's Prediction Consortium. *Eur J Hum Genet.* 2016 Oct;24(10):1396-402.
2. Sequeiros J, Seneca S, Martindale J. Consensus and controversies in best practices for molecular genetic testing of spinocerebellar ataxias. *Eur J Hum Genet.* 2010 Nov;18(11):1188-95.
3. Seneca S<sup>1</sup>, Morris MA, Patton S, Elles R, Sequeiros J.. Experience and outcome of 3 years of a European EQA scheme for genetic testing of the spinocerebellar ataxias. *Eur J Hum Genet.* 2008 Aug;16(8):913-20.
4. Alonso E, Martínez-Ruano L, De Biase I, Mader C, Ochoa A, Rasmussen A, et al. Distinct distribution of autosomal dominant spinocerebellar ataxia in the Mexican population. *Mov Disord.* 2007 May 15;22(7):1050-3.

## METILACIÓN DE *miR-146a* EN PACIENTES CON OSTEOARTRITIS PRIMARIA DE RODILLA

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>, Eugenio Morales Hernández<sup>2</sup>, Carolina Duarte Salazar<sup>3</sup>  
Departamento de Genética<sup>1</sup>, Servicios de Radiología<sup>2</sup> y Reumatología<sup>3</sup>. Instituto Nacional de Rehabilitación, México, D.F.

[fovi01@prodigy.net.mx](mailto:fovi01@prodigy.net.mx)

Palabras clave: Epigenética, metilación de DNA, microRNA

**Introducción.** La osteoartritis primaria (OA) es una entidad multifactorial caracterizada por la degeneración del cartilago articular (CA), el cual está compuesto por condrocitos y matriz extracelular que está formada principalmente por colágena tipo II y agregano. La inflamación tiene un papel importante en el desarrollo de la OA. En respuesta al proceso inflamatorio los condrocitos sobre-expresan Interleucina 1  $\beta$  (IL1 $\beta$ ) y Factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ). Tales citocinas inician un proceso catalítico y favorecen la síntesis de Metaloproteinasas (MMP) y proteínas de la Desintegrina A y Metaloproteinasas de Trombospondina tipo I (ADAMTS), las principales colagenasas y agreganasas, respectivamente. Los factores epigenéticos forman parte de la patogénesis de la OA. El microRNA-146a (miR-146a) es inducido por IL1 $\beta$ , en las primeras etapas de la OA su expresión está elevada disminuyendo en las etapas avanzadas. miR-146a tiene una función anti-catabólica antagonizando la expresión de MMP13 en el CA. En cáncer varios miRNAs están regulados a través de la metilación del DNA; sin embargo, no se ha analizado si miR-146a está metilado en OA

El objetivo es determinar el estado de metilación de una isla CPG en la región promotora del gen *mir-146a* en pacientes con OA primaria de rodilla.

**Material.** Sangre periférica de 87 pacientes con OA primaria de rodilla y de 79 controles. Pacientes con una clasificación radiológica de OA  $\geq 2$ ,  $>40$  años de edad y un índice de masa corporal  $<27$ . Los controles  $>$  de 40 años, sin OA clínica de rodilla y una escala radiológica  $<2$ .

**Métodos.** Se extrajo DNA genómico de sangre periférica que fue modificado con bisulfito para convertir a las citocinas no metiladas en uracilo. La predicción de las islas CpG en la región promotora miR-146a se realizó con el software Methyl Primer (Applied Biosystems). El estado de metilación analizó por PCR específica de metilación (MSP) en un equipo de PCR en tiempo real (ABI 7300, Applied Biosystems, Foster, Ca,

USA). Los primers de MSP se diseñaron con el software MethPrimer (<http://www.urogene.org/methprimer/>). Las comparaciones estadísticas del estado de metilación se realizaron mediante la prueba de Chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher. El nivel de significación  $\alpha$  fue de 0.05. Se utilizó el software STATA 10.0 para el análisis.

**Resultados.** El sexo femenino fue el más frecuente en pacientes y controles (82.8% vs 81.0%, respectivamente;  $p=0.8$ ). El promedio de edad fue de  $56.4 \pm 12.7$  y  $52.5 \pm 11.5$  años, respectivamente ( $p=0.04$ ). En tabaquismo mostró diferencia significativa ( $p = 0,05$ ), otras variables no mostraron diferencias. No hubo diferencias en el estado de metilación entre los pacientes y los controles (16.5% vs 25.3%;  $p = 0.2$ ). Sin embargo, con base en el grado radiológico se observó una tendencia de metilación mayor en los grados avanzados de OA, con diferencias significativas entre grado 4 y grado 0 (41.7% vs 20.3%;  $p = 0.04$ ) y entre grado 4 y grado 1 (41.7% vs 5.0%;  $p = 0.005$ ).

**Conclusiones.** Los resultados sugieren que la metilación del DNA regula la expresión de miR-146a y que es mayor en las etapas avanzadas de la OA disminuyendo su efecto anti catalítico. Es necesario validar los resultados por otros métodos.

**Agradecimientos.** Proyecto financiado por CONACYT fondo Sectorial SALUD-2012-C01-180720

### Bibliografía.

Martel-Pelletier J. Osteoarthritis Cartilage 12 (Suppl A) 2004; S31-S33.  
Nakasa T, et al. Arthritis Rheum 2008; 58: 1284–1292.  
Fabbri M, et al. Adv Genet 2010;70: 87–99.



## MUTACIONES CAUSANTES DE TALASEMIA ALFA EN PACIENTES MEXICANOS

Víctor Manuel Rentería-López<sup>1</sup>, Francisco Javier Perea-Díaz<sup>1,2</sup>, Lourdes del Carmen Rizo-delaTorre<sup>1</sup>,  
María Teresa Magaña-Torres<sup>1</sup>, Bertha Ibarra-Cortés<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>División de Genética Humana, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México. <sup>2</sup>Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México. victor-rl1@hotmail.com, bibarra@mail.udg.mx.

*Palabras clave: talasemia alfa, hemoglobinopatías, México.*

**Introducción.** La talasemia alfa (Tal- $\alpha$ ) es ocasionada por mutaciones que reducen la expresión de los genes *HBA2* y *HBA1*, los cuales codifican para la globina  $\alpha$ ; Clínicamente se caracterizan por microcitosis e hipocromía con niveles normales de HbA<sub>2</sub> y su severidad es proporcional al número de genes cuya expresión se ve afectada. Las mutaciones más frecuentes son deleciones de uno (- $\alpha$ ) o ambos genes (- $\alpha$ -) globínicos, así como deleciones de su región reguladora de la expresión ( $\alpha\alpha$ ), aunque se ha caracterizado un número creciente de mutaciones puntuales en el gen *HBA2* ( $\alpha^T\alpha$ ) y el gen *HBA1* ( $\alpha\alpha^T$ ) (1).

El objetivo de este trabajo fue identificar mutaciones causantes de talasemia alfa en pacientes mexicanos con microcitosis, hipocromía y HbA<sub>2</sub> normal.

**Material.** Se seleccionó el ADN de 65 pacientes mexicanos con VCM < 80 fL, HCM < 27 pg y HbA<sub>2</sub>  $\leq$  3.5%.

**Métodos.** Por Gap-PCR se estudiaron las 7 deleciones más frecuentes en el mundo (2) y por ARMS-PCR se investigaron tres mutaciones puntuales (3). Posteriormente el ADN de los pacientes con VCM < 70 fL fue analizado por MLPA para el grupo de genes globínicos alfa y Secuenciación Sanger del gen *HBA2*.

**Resultados.** Treinta y uno de los pacientes seleccionados (48%) presentaron mutaciones causantes de talasemia alfa, mostrando 17 genotipos diferentes (Cuadro 1). Se identificaron 11 alelos mutados; las mutaciones  $\alpha^{59C>T}\alpha$ ,  $\alpha^{-4.2}$  y  $\alpha^{\text{Plasencia}}\alpha$  (Cd125 CTG>CGG) fueron observadas por primera vez en México y las deleciones  $\alpha^{-\text{MEX3}}$  (NC\_000016.10:g.151479\_182582del),  $\alpha^{-\text{MEX4}}$  [NC\_000016.10:g.(152673\_159499)\_(239885\_271795)del],  $(\alpha\alpha)^{\text{MEX5}}$  [NC\_000016.10:g.(?\_47181)\_(113714\_143666)de l] y  $(\alpha\alpha)^{\text{MEX6}}$

[NC\_000016.10:g.(?\_47181)\_(149407\_152673)de l] son deleciones nuevas.

Cuadro 1. Frecuencias genotípicas

Genotipo	n (%)
$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	34 (52.3)
$\alpha\alpha/\alpha^{-3.7}$	8 (12.3)
$\alpha\alpha/\alpha^{59C>T}\alpha$	5 (7.6)
$\alpha\alpha/\alpha^{\text{IVS1-5nt}}\alpha$	3 (4.6)
$\alpha\alpha/\alpha^{-4.2}$	1 (1.5)
$\alpha\alpha/\alpha^{\text{Plasencia}}\alpha$	1 (1.5)
$\alpha^{-3.7}/\alpha^{-3.7}$	2 (3.0)
$\alpha^{-3.7}/\alpha^{\text{IVS1-5nt}}\alpha$	1 (1.5)
$\alpha^{\text{IVS1-5nt}}\alpha/\alpha^{\text{IVS1-5nt}}\alpha$	1 (1.5)
$\alpha\alpha/\alpha^{-\text{FIL}}$	2 (3.0)
$\alpha\alpha/\alpha^{-\text{SEA}}$	1 (1.5)
$\alpha\alpha/\alpha^{-\text{MEX3}}$	1 (1.5)
$\alpha\alpha/\alpha^{-\text{MEX4}}$	1 (1.5)
$\alpha\alpha/(\alpha\alpha)^{\text{MEX5}}$	1 (1.5)
$\alpha\alpha/(\alpha\alpha)^{\text{MEX6}}$	1 (1.5)
$\alpha^{-3.7}/\alpha^{-\text{FIL}}$	1 (1.5)
$\alpha^{-3.7}/\alpha^{-\text{SEA}}$	1 (1.5)
Total	65 (100)

### Conclusiones.

Las mutaciones más frecuentes son  $\alpha^{-3.7}$ ,  $\alpha^{\text{IVS1-5nt}}\alpha$  y  $\alpha^{59C>T}\alpha$ , las cuales, junto con  $\alpha^{-\text{FIL}}$  y  $\alpha^{-\text{SEA}}$  conforman el 81% de los alelos mutados en la población mexicana.

Las mutaciones  $\alpha^{59C>T}\alpha$ ,  $\alpha^{-4.2}$  y  $\alpha^{\text{Plasencia}}\alpha$  fueron observadas por primera vez en México.

Se identificaron cuatro deleciones nuevas, dos de los genes *HBA2* y *HBA1*, y dos que eliminan la región reguladora de los genes globínicos alfa, permaneciendo intactos los genes *HBA2* y *HBA1*.

### Bibliografía.

- Hartevelde CL y Higgs DR. 2010. Orphanet J Rare Dis 5:13.
- Liu YT, Old JM, Miles K, Fisher CA, Weatherall DJ y Clegg JB. 2000. Br J Haematol 108:295-299
- Lacerra G, Musollino G, Di Noce F, Prezioso R y Carestia C. 2007. Hematologica 92:254-255.

## SÍNDROME OSLER – WEBER – RENDU: UN CASO FAMILIAR CON UNA VARIANTE NUEVA EN EL GEN *ENG*

Mariana Reyes Rosales<sup>1</sup>, Yza Nubia Frías Aguirre<sup>2</sup>, Francisco Javier Mancilla Mejía<sup>3</sup>, Melania Abreu González<sup>4</sup>, Oliver de la Torre García<sup>1</sup>,

<sup>1</sup>Genética Médica, <sup>2</sup>Gastroenterología, <sup>3</sup>Otorrinolaringología, Hospital General Naval de Alta Especialidad, SEMAR. <sup>4</sup>Laboratorio de Biología Molecular, Genos Médica.

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

*Palabras clave: Telangiectasia hemorrágica hereditaria, ENG, epistaxis*

**Introducción:** El Síndrome de Osler–Weber –Rendu o Telangiectasia Hemorrágica Hereditaria (HHT; MIM 187300) es una enfermedad vascular con patrón de herencia autosómico dominante cuya prevalencia estimada es de 1.5 – 2:10,000 individuos (1). La HHT puede presentarse por variantes patogénicas en los genes *ENG*, *ACVRL1* y *MADH4* (2) que condicionan una alteración en la angiogénesis con el desarrollo de telangiectasias y malformaciones arteriovenosas (MAV) que se observan con mayor frecuencia en la mucosa oral, nasal, en labios y dedos. El síntoma primario es la presencia de epistaxis (1). El diagnóstico clínico se establece a partir de los Criterios de Curacao: 1 – epistaxis espontáneas y recurrentes, 2 – múltiples telangiectasias en sitios específicos, 3 – telangiectasias gastrointestinales (con o sin sangrado) o MAV (pulmonares, hepáticas, cerebrales, espinales) 4 – Familiar de primer grado con HHT (3). En este reporte se describe una familia con HHT con una variante patogénica nueva en *ENG*.

**Descripción clínica:** Paciente masculino de 64 años de edad que desde la edad de 10 años nota epistaxis al toser y estornudar, con la presencia de telangiectasias en mucosa oral y lengua. Hace 6 meses inicia con pérdida de 20 Kg de peso corporal, se realiza estudio de sangre oculta en heces el cual es positivo, motivo por el que se realiza panendoscopia donde se reportan telangiectasias hemorrágicas que inician en labio inferior hasta segunda porción del intestino delgado, ectasias vasculares en labios, lengua, faringe, mucosa gástrica y duodenal. Se realiza colonoscopia donde se reporta pólipo sénil de 3 mm en colon ascendente. Tiene al antecedente heredofamiliar de una hija de 25 años presenta misma sintomatología epistaxis recurrentes y telangiectasias.

**Material y Métodos:** Se estableció el diagnóstico clínico de HHT con base en los criterios de Curacao. Se decide realizar el estudio molecular al caso índice con un panel para los genes *ENG* y *ACVRL1* mediante secuenciación tipo Sanger. Posteriormente se realiza análisis mutagenesis dirigido a la hija. Se realizó el

análisis bioinformático de las secuencias obtenidas por alineamiento contra las secuencias de referencia.

**Resultados:** No se ha detectó ningún cambio en la secuencia analizada del gen *ACVRL1*, mientras que para el gen *ENG* se identificó la variante descrita en la Tabla 1, misma que también fue confirmada en el hijo con sintomatología semejante.

**Tabla 1. Variante detectada en la secuencia del gen *ENG* en el caso índice y su hija.**

RefSeq	Proteína	Condición
NM_000118.1	NP_000109.1	
c.781T>G	p.Trp261Gly	Heterocigoto

**Discusión:** La secuenciación de los genes *ENG* y *ACVRL1* permite detectar ~85% de los casos de HHT. A través de este panel se identificó una variante nueva que fue catalogada como patogénica siguiendo las recomendaciones de la ACMG (4) dado que: [PS1] el mismo aminoácido ya ha sido reportado con cambios patogénicos (p.Trp261\* y p.Trp261Arg), [PM2] no hay reportes de esta transversión en las bases de datos poblacionales (ExAC) ni en la literatura, [PP1] cosegrega con la enfermedad en la familia, [PP3] los análisis *in silico* con los software Mutation Tester y Polphen2 la predicen como patogénica y [PP4] el fenotipo de los afectados en la familia coincide con la enfermedad. La confirmación diagnóstica con el estudio molecular en esta familia permite, además de brindar asesoramiento genético, la identificación temprana de posibles afectados para el manejo oportuno de la HHT con seguimiento regular para la búsqueda de MAV viscerales y así reducir el riesgo de complicaciones.

### Bibliografía:

- Jackson SB, Villano NP, Benhammou JN, Lewis M, Piseña JR, et al. 2017. Dig Dis Sci.
- Grigg C, Anderson D, Earnshaw J. 2017. Ochsner J. 17(2):157–61.
- Cohn JE, Scharf J. 2017. Otolaryngol - Head Neck Surg. 151(1):162–3.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, et al. 2015. Genet Med. 17(5):405-24.

## **ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO 3872 C/T (RS1205) DEL GEN DE LA PROTEÍNA C REACTIVA EN EL DESARROLLO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN UNA POBLACIÓN DEL SURESTE DE CHIAPAS.**

Eleazar Serrano Guzmán<sup>1,2</sup>, Sergio Domínguez Arrevillaga<sup>1,2</sup>, Sergio Contreras López<sup>2</sup>, <sup>1</sup>Rocio Stephania Guerrero Báez, Jesús Sepúlveda Delgado<sup>2</sup>, Javier Aguilar Fuentes<sup>3</sup>, Alexander López Roblero<sup>2</sup>, Luis Miguel Canseco Ávila<sup>1,2\*</sup>.

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas, UNACH, <sup>2</sup>Hospital Regional de Alta Especialidad “Ciudad Salud”, <sup>3</sup>Facultad de Ciencias Agrícolas, UNACH.

qfb\_lacho@hotmail.com

*Palabras Claves: SICA, Marcador de Riesgo, Polimorfismo.*

**Introducción:** La aterosclerosis está involucrada en el desarrollo de los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos (SICA). Anualmente, alrededor de 37 millones de personas en el mundo sufren alguna enfermedad o evento cardiovascular, y aproximadamente 17 millones de personas mueren por esta causa. En México, este grupo de enfermedades constituye un problema de salud pública, pues las enfermedades del corazón representan la primera causa de muerte al año, con cerca de 70,000 defunciones por este motivo<sup>1</sup>. Las concentraciones elevadas de la proteína C-reactiva (PCR), indican inestabilidad de las placas e inflamación y puede ser interpretada como el factor predictivo más importante de riesgo en el episodio isquémico de manera inespecífica. Su gen posee una región altamente polimórfica, con más de 40 variantes conocidas. Estas, se han asociado tanto a niveles elevados como disminuidos de proteína C reactiva<sup>2</sup> y a riesgo de sufrir SICA, por lo que el presente estudio fue determinar el polimorfismo 3872 C/T (RS1205) del gen de la proteína C reactiva y su asociación en el Síndrome Coronario Agudo en una población del estado de Chiapas reclutados del Hospital Regional de alta especialidad Ciudad Salud.

**Material:** Tubos con anticoagulante EDTA, tubos eppendorf, agujas vacutainer, Sondas TaqMan y kit para extracción de ácidos nucleicos.

**Metodología:** Se realizó extracción de ADN mediante el empleo del Kit comercial QIAmp DNA Mini Kit de la marca QIAGEN, posteriormente el ADN se cuantificó en el eppendorfbio-Biophotometer y la genotipificación de los SNP del gen de la PCR se realizaron mediante la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa cuantitativa (qPCR) en su modalidad de discriminación alélica por medio de sondas TaqMan.

**Resultados:** Se analizaron un total de 58 pacientes con SCA y 90 controles; los cuales pertenecieron a 8 de las 15 regiones socioeconómicas del Estado de Chiapas. La frecuencia genotípica para el polimorfismo en el grupo SICA fue de 27.70% para el genotipo C/C, 41.22% para el genotipo T/C y un 31.08% para el genotipo T/T y una frecuencia alélica de 0.5948 para el alelo A y un 0.4051 para el alelo T presentando diferencia altamente significativa ( $p=0.004$ ). También se realizó el análisis estadístico para determinar los modelos genéticos ajustado por edad y sexo en nuestra población de estudio encontrando que el modelo codominante y dominante son los que tienen asociación significativa, siendo el modelo dominante (C/T +CC) el que tiene mayor significancia OR 0.32 (95 % CI : 0.14-0.73,  $p=0.0044$ ). Al ajustar por variables diabetes, hipertención, tabaquismo, dislipidemia y obesidad; el genotipo C/C permaneció independiente OR 0.23 (95 % CI : 0.07-0.80,  $p=0.0044$ )

**Conclusiones:** El genotipo C/C es un factor protector independiente para Síndrome Coronario Agudo, 4.34 veces menos probabilidad de sufrir SCA cuando está presente. Los FRCV como la diabetes, hipertensión, dislipidemia, y tabaquismo mostraron asociación estadísticamente significativa con la enfermedad. Este es el primer estudio que reporta esta asociación.

**Agradecimientos:** Al área de cardiología del Hospital Regional de Alta Especialidad Ciudad salud.

**Bibliografías:** 1.-Vidán, M. T. (2007). Síndrome coronario agudo. Tratado de geriatría para residentes. sociedad española de geriatría y gerontología. Madrid., 325-333.  
2.-Libby, P. & Theroux, P. Pathophysiology. 2005. of coronary artery disease Circulation.; 111: 3481-3488.

## MUTACIONES EN EL GEN *SPINK1* EN UNA FAMILIA MEXICANA CON PANCREATITIS CRONICA HEREDITARIA

Jaime Toral López<sup>1</sup>, Luz María González Huerta<sup>2</sup> Sergio A Cuevas Covarrubias<sup>2</sup>. 1Departamento de Genética Medica, Centro Medico Ecatepec, ISSEMYM, Edo Mex. 2Genetica Medica, Hospital General de México. D.F. jaimetoral1@yahoo.com.mx

**Palabras clave:** *Pancreatitis crónica hereditaria, SPINK1, secuenciación del exoma total*

**Introducción:** La pancreatitis crónica (PC) es mayormente causada por consumo excesivo de alcohol, solo 5-10 % de los bebedores pesados lo desarrollan. El conocimiento del mecanismo patogénico por el cual el alcohol lleva a la enfermedad es limitada. Mutaciones en el gen *PRSS1* y *SPINK1* están implicadas en la pancreatitis crónica idiopática y hereditaria (1).

**Objetivo:** Investigar la presencia de una mutación en los genes *PRSS1*, *PRSS2* and *SPINK1* en una familia Mexicana con pancreatitis crónica y observar su relación con el curso clínico de la pancreatitis crónica.

**Material y métodos:** El estudio incluyó el propósito de 10 años, el padre (afectado), la madre (sana), así como 50 controles saludables. El diagnóstico de PC se basó en los datos clínicos, estudios enzimáticos, ultrasonido y TC abdominal. Después de aislar el ADN de la sangre periférica, un análisis de secuenciación del exoma total (WES) se realizó primero en el probando, después se realizó secuenciación dirigida en el probando y sus padres están en proceso de análisis, así como controles saludables.

**Resultados:** Se detectaron 3 mutaciones ya reportadas; c.101 A>G dentro del exón 4 (p.Asn34Ser), c.195-69\_195-66dup en el intron 4 y c.56-37T>C en el intron 2 del gen *SPINK1* en el propósito. La mamá y en 50 controles sanos no se detectaron las variantes. El padre está en proceso de análisis.

**Discusión:** Diversos artículos científicos, indican que las 3 variantes se encuentran en desequilibrio completo de ligamiento y que segregan conjuntamente. Esta segregación y los resultados de los estudios funcionales realizados en la variante Asn34Ser en los que no queda claro el mecanismo de acción de dicha variante en la patología, hace que no se pueda descartar el papel de las variantes no codificantes. Con la información disponible en la actualidad, clasificamos la presencia conjunta de estas variantes como un factor de riesgo asociado a pancreatitis.

**Conclusión.** La presencia de estas variantes ha sido asociada a un mayor riesgo de padecer pancreatitis, por lo que su presencia podría estar contribuyendo al desarrollo del cuadro clínico descrito en la familia con PC. La detección rápida de la mutación mediante WES, permitió establecer un diagnóstico, así como un manejo rápido y adecuado, previniendo y evitando a la familia de las complicaciones por esta enfermedad.

**Agradecimientos.** A la familia por su colaboración en el estudio.

### Bibliografía

1.- Gasiorowska A, Talar-Wojnarowska R, Czupryniak L, *et al.* The Prevalence of Cationic Trypsinogen (*PRSS1*) and Serine Protease Inhibitor, Kazal Type 1 (*SPINK1*) Gene Mutations in Polish Patients with Alcoholic and Idiopathic Chronic Pancreatitis *Dis Sci* (2011) 56:894–901

## MUTACIÓN CON EFECTO FUNDADOR EN EL GEN *FANCC* EN UNA FAMILIA MENONITA DE TAMAULIPAS.

Leda C. Torres Maldonado<sup>1</sup>, Benilde García de Teresa<sup>1</sup>, Bertha Molina Álvarez<sup>1</sup>, Gerardo López Hernández<sup>2</sup>, Alberto Olaya Vargas<sup>2</sup>, Lilia Vollbrechthousesen Castelán<sup>3</sup>, Sara Frías<sup>1,4</sup>. (1) Laboratorio de Citogenética, Departamento de Investigación en Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría. (2) Servicio de Hematología, Subdirección de Hemato-Oncología, Instituto Nacional de Pediatría. (3) Hospital Infantil de Tamaulipas. (4) Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. ledactorres@gmail.com

Palabras clave: Anemia de Fanconi, *FANCC*, *FANCC* c.67delG

**Introducción.** La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad hereditaria rara caracterizada por inestabilidad genómica. Clínicamente los pacientes pueden presentar malformaciones, falla medular y predisposición a cáncer; al día de hoy se han descrito 22 genes *FANCC* con un espectro de mutaciones amplio. Sin embargo, en poblaciones endogámicas se han identificado mutaciones recurrentes con efecto fundador, como la *FANCA* c.295C>T en gitanos españoles (1), la mutación *FANCC* c.711 + 4A > T en judíos Ashkenazi (2) y la mutación *FANCC* c.67delG en menonitas de origen holandés, ésta última se ha encontrado tanto en miembros de la comunidad residentes en Holanda como en poblaciones que emigraron hacia Manitoba, Canadá (3). En 1922, una parte de la comunidad menonita de Manitoba emigro a México, inicialmente se establecieron en el estado de Chihuahua, y posteriormente algunos grupos se mudaron a los estados de Durango, Tamaulipas y Quintana Roo. El objetivo del presente trabajo fue buscar de manera dirigida la mutación *FANCC* c.67delG en una familia menonita de Tamaulipas, México.

**Material y Métodos.** Paciente de 11 años de edad originario de Santa Silvia, Tamaulipas, con diagnóstico clínico y citogenético de AF, el estudio citogenético confirmó el diagnóstico en 2 de sus hermanos y se descartó en 8. Se tomó una muestra de sangre periférica de todos los miembros de la familia, se extrajo DNA genómico y se buscó de manera dirigida la mutación *FANCC* c.67delG. Se realizó amplificación por PCR punto final del exón 1 del gen *FANCC* utilizando oligonucleótidos específicos. Se obtuvo un producto de PCR único el cual fue purificado por medio del kit Qiaquick® de Qiagen. La muestra se secuenció por el método de Sanger con el reactivo Big Dye Terminator de Applied Biosystems y se resolvió en el equipo Genetic Analyzer 3130, los datos obtenidos se analizaron con el programa Chromas V2.5.1 (www.technelysium.com.au), la secuencia obtenida se comparó con la secuencia de referencia ENSG158169 en el Ensembl genome browser (GRCh38) (www.ensembl.org).

**Resultados.** El análisis de las secuencias confirmó el diagnóstico de AF en el caso índice y en dos de sus hermanos, al identificar el genotipo *FANCC* c.[67delG];[67delG]. Los padres y 6 hermanos fueron heterocigotos c.[67delG];[=] mientras que los 2 hermanos restantes no presentaron la mutación [=];[=].

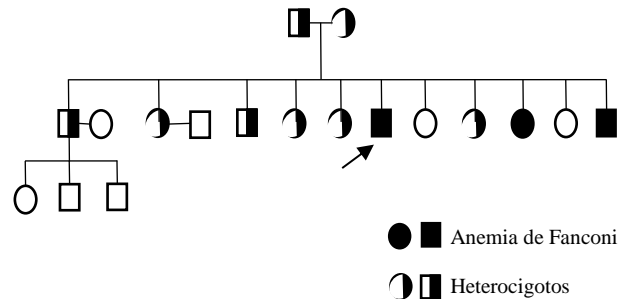


Figura 1. Árbol genealógico de la familia estudiada

**Conclusiones.** El presente estudio confirma la sospecha de AF por la mutación fundadora observada en población menonita que migro desde Canadá, el hallazgo no sólo permite dar un consejo genético de certeza a la familia, sino también permite alertar en esta comunidad a los jóvenes en edad reproductiva, sobre la presencia de esta mutación fundadora, para investigar el estado de portador de las posibles parejas y permitir decisiones reproductivas informadas.

**Financiamiento:** Recursos Fiscales B INP al proyecto 041/2014. CONACyT/FOSISS 233721.

### Bibliografía.

- 1.- Callén E, et al. A common founder mutation in *FANCA* underlies the world's highest prevalence of Fanconi anemia in Gypsy families from Spain. 2005. *Blood*. 105(5):1946-1949.
- 2.- Whitney MA, et al. The Ashkenazi Jewish Fanconi anemia mutation: incidence among patients and carrier frequency in the at-risk population. 1994. *Hum Mutat*. 1994;3(4):339-41.
- 3.- de Vries Y, et al. A Dutch Fanconi anemia *FANCC* founder mutation in Canadian Manitoba Mennonites. 2012. *Anemia*. 865170:1-6.

## CITOGENÉTICA Y CÁNCER

Clave	Mampara	Trabajo
CC 4	13	DIVERSIDAD DE SUBCLONAS CON ALTERACIONES DEL GEN DEL RECEPTOR DE CITOCINAS SIMILAR AL FACTOR 2 ( <i>CRLF2</i> ) DETECTADAS POR EL MÉTODO DE FISH EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA. <b>Patricia Pérez-Vera</b> , Daniel Martínez-Anaya, Rocío Juárez Velázquez, Dafné Moreno Lorenzana, Montserrat Aguilar Hernández, Marta Zapata Tarrés, Luis Juárez Villegas, Roberto Rivera Luna, Rogelio Paredes Aguilera. Laboratorio de Genética y Cáncer, y Subdirección de Hemato-Oncología del <b>Instituto Nacional de Pediatría</b> . Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM.
CC 5	14	DETECCIÓN DE LA INTRA-AMPLIFICACIÓN DEL CROMOSOMA 21 (iAMP21) EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE PRECURSORES-B . <b>Netzi Rivera Sánchez</b> , Anna Berenice Juárez Espinosa, Karla I. Lira de León, Berenice Jarquín Ramírez, María del Rocío Juárez Velazquez, Victor M. Ortiz Gálvez, Candy E. Ramírez Martínez, Sergio Antonio Garay Sánchez, Dinora Aguilar Escobar, Lourdez Vega Vega, Patricia Pérez Vera. <b>Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro</b> , Instituto Nacional de Pediatría, Hospital Infantil Teletón de Oncología

## DIVERSIDAD DE SUBCLONAS CON ALTERACIONES DEL GEN DEL RECEPTOR DE CITOCINAS SIMILAR AL FACTOR 2 (*CRLF2*) DETECTADAS POR EL MÉTODO DE FISH EN PACIENTES CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

Patricia Pérez-Vera<sup>1</sup>, Daniel Martínez-Anaya<sup>1,4</sup>, Rocío Juárez Velázquez<sup>1</sup>, Dafné Moreno Lorenzana<sup>1</sup>, Montserrat Aguilar Hernández<sup>1</sup>, Marta Zapata Tarrés<sup>2</sup>, Luis Juárez Villegas<sup>3</sup>, Roberto Rivera Luna<sup>2</sup>, Rogelio Paredes Aguilera<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Genética y Cáncer, y <sup>2</sup>Subdirección de Hemato-Oncología del Instituto Nacional de Pediatría. <sup>3</sup>Departamento de Hemato-Oncología del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM<sup>4</sup>. Ciudad de México.

[pperezvera@yahoo.com](mailto:pperezvera@yahoo.com)

*Palabras clave:* Leucemia linfoblástica aguda, *P2RY8-CRLF2*, *IGH-CRLF2*

**Introducción:** La leucemia linfoblástica aguda precursora B (LLA pre-B) es el tipo de cáncer pediátrico más frecuente<sup>1</sup>. Presenta fusiones génicas recurrentes con valor en el pronóstico y en el manejo de los pacientes. Se ha descrito que el 12-15% de los casos que no muestran estas fusiones, presentan alteraciones del gen *CRLF2* (Xp22.3/Yp11.3)<sup>2</sup>. Las alteraciones de *CRLF2* conducen a su sobre-expresión, hiperactivan la vía JAK/STAT y se consideran de mal pronóstico. Las más frecuentes son el rearrreglo *IGH-CRLF2*, producto de las translocaciones t(X;14)(p22;q32)/t(Y;14)(p11;q32), y la delección *P2RY8-CRLF2* que se origina de del(X)(p22.33p22.33)/del(Y)(p11.32p11.32)<sup>2</sup>. Se estudió un grupo de 73 pacientes pediátricos con LLA pre-B, se buscaron alteraciones de *CRLF2* y se seleccionaron: 1) Los que mostraron sobre-expresión del gen por qRT-PCR, pero no la delección *P2RY8-CRLF2*, para conocer si presentaban a *IGH-CRLF2*; 2) los pacientes que no mostraron sobre-expresión de *CRLF2*, pero sí presentaron a *P2RY8-CRLF2* por RT-PCR, con la finalidad de detectar subclonas con esta alteración. Ambos grupos se analizaron con el método de FISH para identificar dichas alteraciones. **Objetivo:** Describir las subclonas con alteraciones en *CRLF2* en pacientes pediátricos con LLA pre-B

**Material y Métodos:** Se estudiaron 10 muestras de médula ósea de niños con LLA pre-B al diagnóstico, que cumplieron con los criterios mencionados, provenientes del Instituto Nacional de Pediatría y el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se cosecharon células mononucleadas por métodos habituales y se hicieron preparaciones para realizar FISH. Se utilizaron sondas de segregación marcadas con doble color para los genes, *CRLF2*, e *IGH* y de

delección para *P2RY8*. Se analizaron al menos 200 núcleos y metafases si se encontraban.

**Resultados:** En 7 pacientes se buscó el rearrreglo *IGH-CRLF2*, en todos se encontró positivo; 2 casos mostraron una copia de *IGH-CRLF2*; en 3 casos se encontraron señales que sugerían dos tipos de clonas, una hiperdiploide de mayor proporción y la otra hiperdiploide acompañada del rearrreglo (minoritaria); 2 casos presentaron el rearrreglo *IGH-CRLF2* en una clona minoritaria y otra clona mayor con alteración en *IGH*, pero con una pareja distinta a *CRLF2*. La delección *P2RY8-CRLF2* se buscó en 3 casos, se detectaron subclonas anormales que iban del 0.4% al 1.5% de la población analizada, que incluyeron células con la delección y células que sugerían la ganancia del cromosoma X con y sin la delección.

**Conclusiones:** 1) Los resultados sugieren que el rearrreglo *IGH-CRLF2* puede coexistir con hiperdiploidía, es importante identificarlo por ser un marcador de pronóstico adverso. 2) Existen clonas positivas a *PR2Y8/CRLF2* que son pequeñas al diagnóstico y pueden pasar desapercibidas a los estudios de expresión; es relevante identificar estos pacientes, darles seguimiento y reanalizarlos si presentan recaída, para conocer si estas subclonas participan en este proceso<sup>3</sup>. 3) Se requiere identificar al gen que se encuentra rearrreglado con *IGH* para definir la alteración que coexiste con una población de células *IGH-CRLF2*.

**Agradecimientos.** CONACYT: PDCPN-2004/248591, Cátedra 2038, Beca D.M-A 81616. Fondos Federales 2015.

**Bibliografía:** 1) Rivera Luna R .2013. Int J Cancer 7;1646-50 2) Roll JD. 2010. Cancer Res 1;7347-52 3) Palmi C et al. 2012. Leukemia 26;2245-53



## DETECCIÓN DE LA INTRA-AMPLIFICACIÓN DEL CROMOSOMA 21 (iAMP21) EN PACIENTES DE ALTO RIESGO CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA DE PRECURSORES-B

Netzi Rivera Sánchez<sup>1,3\*</sup>, Anna Berenice Juárez Espinosa,<sup>1</sup> Karla I. Lira de León,<sup>1</sup> Berenice Jarquín Ramírez<sup>3</sup>, María del Rocío Juárez Velazquez<sup>2</sup>, Víctor M. Ortiz Gálvez<sup>3</sup>, Candy E. Ramírez Martínez<sup>3</sup>, Sergio Antonio Garay Sánchez,<sup>3</sup> Dinora Aguilar Escobar<sup>3</sup>, Lourdez Vega Vega<sup>3</sup>, Patricia Pérez Vera<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Facultad de Química, Universidad Autónoma de Querétaro, Querétaro 76017, México.

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Pediatría, CP 04530, Ciudad de México, México.

<sup>3</sup>Hospital Infantil Teletón de Oncología, CP 76140, Querétaro, México.

\*Correspondencia a: netzi\_rivera@hotmail.com

*Palabras clave: LLA-B, Alto riesgo, iAMP21*

**Introducción.** La Leucemia Linfoblástica Aguda de Precursores-B (LLA-B) es el tipo de cáncer infantil más frecuente<sup>1</sup>. La intra amplificación del cromosoma 21 (iAMP21), es una alteración que define a un subgrupo genético característico de alto riesgo<sup>1</sup>. Esta alteración se caracteriza por la presencia de 3 ó más copias extras del gen *RUNX1* dentro del cromosoma<sup>2</sup>.

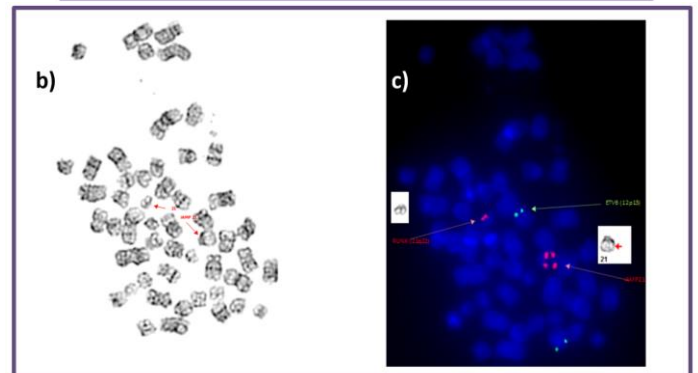
Debido a que la iAMP21 es heterogénea, la Hibridación Fluorescente *in Situ* (FISH) consecutivo a metafase es una estrategia ideal para su detección<sup>2</sup>. Los pacientes de este subgrupo presentan una edad media de 9 años, una cuenta leucocitaria  $\leq 50,000$  en sangre periférica (SP) y una tasa alta de recaída cuando son tratados como riesgo estándar. Estudios recientes han mostrado una alta sobrevida de estos pacientes al ser tratados con esquemas intensivos de quimioterapia<sup>3</sup>.

### Material.

Se colectaron muestras de aspirado de médula ósea previo a tratamiento en tubos con EDTA y heparina sódica sin litio, respectivamente.

**Métodos.** Durante el periodo de 2013 a 2017, se realizaron las pruebas diagnósticas incluyendo cariotipo y FISH consecutivo a metafases con la sonda LSI *TEL(ETV6)/AML1(RUNX1)* doble color doble fusión de Abbott Molecular para la detección de la iAMP21 en pacientes con LLA-B. Adicionalmente se detectaron rearrreglos del gen *P2RY8* y sobreexpresión del gen *MUC4*. La enfermedad mínima residual (EMR) fue determinada por Citometría de Flujo al final de la inducción (día 32).

**Resultados.** La iAMP21 fue detectada en 4 (6.7%) de 59 pacientes con LLA-B. Estos pacientes presentaron una edad media de 10 años, una cuenta leucocitaria  $< 50,000$  SP y fueron clasificados como alto riesgo por la presencia de esta alteración aunado a los demás factores de riesgo. La EMR posterior a la inducción resultó negativa en los 4 pacientes, sin presentar recaída hasta la fecha.



**Figura 1 a) Cariotipo y b) metafase de célula representativa 51,XY,+X,+6,+13,+14,+15.ish (ETV6x2)der(21)(RUNX1 amp) c) FISH consecutivo a bandas GTG Sonda Vysis LSI TEL(ETV6)/AML1(RUNX1) doble color doble fusión Abbott Molecular.**

**Conclusión.** La detección de alteraciones genéticas como la iAMP21 mediante la técnica de FISH consecutivo a metafases es una herramienta útil de diagnóstico que contribuye a la adecuada clasificación de riesgo y disminución de la tasa de recaída en los pacientes con LLA-B.

### Bibliografía:

- Arber *et. al* (2016). The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*, 127(20), 2391-2405.
- Deployez *et. al* (2015). Diagnosis of intrachromosomal amplification of chromosome 21 (iAMP21) by molecular cytogenetics in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Clinical Case Reports*, 3(10),814-816.
- Heerema *et.al* (2013). Intrachromosomal Amplification of Chromosome 21 Is Associated with Inferior Outcomes in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Treated in Contemporary Standard-Risk Children's Oncology Group Studies: A Report From the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology*, 31(27), 3397-3402.

## CITOGENÉTICA

Clave	Mampara	Trabajo
CG 23	15	INESTABILIDAD CROMOSÓMICA EN UN PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE MENINGIOMA GRADO I. <b>Alma Nayely Ferrer González</b> , Juan Manuel Ramírez Marín, Arturo Ayala Arcipreste, Durdica López Vujnovic, Sonia Chávez Ocaña, Juan Carlos Bravata Alcántara y Mónica Sierra Martínez. Lab. de Genética y Diagnóstico Molecular. Unidad de Investigación, <b>Hospital Juárez de México</b>
CG 24	16	REARREGLO ESTRUCTURAL DE LOS BRAZOS LARGOS DEL CROMOSOMA 18: A PROPÓSITO DE UN CASO. <b>Ricardo Meléndez Hernández</b> , Luz María Garduño Zarazúa, Antonio de Jesús Paz Martínez, Liliana Fernández Hernández, Dora Gilda Mayén Molina, Melania Abreu González. <b>Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas</b> , Genética Medica y Perinatal, Inst. Nac. Pediatría, Genos Médica
CG 25	17	TRISOMÍA PARCIAL 9. REPORTE DE UN CASO. <b>Miriam Margot Rivera Angeles</b> , Rubicel Díaz Martínez, Araceli Valencia Hernández, Sandra Ramos Ángeles, Juan Francisco Ahumada Pérez, Bertha Molina Álvarez. Laboratorio de Citogenética, Jefe del Servicio de Genética, <b>Hospital de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”</b> , Departamento Genética Humana Instituto Nacional de Pediatría
CG 26	18	ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE ALTERACIONES CITOGÉNÉTICAS ENCONTRADAS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO CLINICO DE TALLA BAJA EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO “DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”. <b>María Estefani Rodríguez Díaz</b> , Araceli Valencia Hernández, Miriam Margot Rivera Ángeles, Rubicel Díaz Martínez. <b>Universidad del Valle de México Campus Villahermosa</b> , Servicio de genética, Hospital Regional de Alta Especialidad del niño (HRAEN) “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”,
CG 27	19	DELECIÓN 16p11.2 EN INFANTE CON RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO Y DISMORFIAS CRANEOFACIALES DE PADRES CON MICRODUPLICACIÓN EN 16p11.2. <b>Rosas Vargas Haydeé</b> , Hernández Plata Everardo, Velázquez Wong Ana Claudia, De Ita Ley Marlon, Cárdenas Conejo Alan, Jiménez Ramírez Carmina, Huicochea Montiel Juan Carlos, Araujo Solís María Antonieta. Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, <b>Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS</b> , Departamento de Genética Médica, Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS. Unidad Médica de Alta Especialidad en Traumatología “Dr. Victorio de la Fuente Narváez”.

CG 28	20	DELECIÓN 2q37 EN UNA PACIENTE CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL Y BRAQUIDACTILIA. <b>Velázquez Wong Ana Claudia</b> , Cárdenas Conejo Alan, Hernández Plata Everardo, Jiménez Ramírez Carmina, De Ita Ley Marlon, Huicochea Montiel Juan Carlos, Araujo Solís María Antonieta, Rosales Rodríguez Beatriz, Rosas Vargas Haydeé. Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, <b>Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS</b> , Departamento de Genética Médica, Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS. Unidad Médica de Alta Especialidad en Traumatología "Dr. Victorio de la Fuente Narváez" Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS,
-------	----	--

## INESTABILIDAD CROMOSÓMICA EN UN PACIENTE CON DIAGNÓSTICO DE MENINGIOMA GRADO I

Alma Nayely Ferrer González, Juan Manuel Ramírez Marín, Arturo Ayala Arcipreste, Durdica López Vujnovic, Sonia Chávez Ocaña, Juan Carlos Bravata Alcántara y Mónica Sierra Martínez.  
Lab. de Genética y diagnóstico Molecular. Unidad de Investigación, Hospital Juárez de México.  
[sierramtz@gmail.com](mailto:sierramtz@gmail.com)

Palabras clave: meningiomas, inestabilidad cromosómica, hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH).

**Introducción.** Los meningiomas son tumores benignos y de crecimiento lento, surgen de células aracnoides de las leptomeninges del cerebro y la médula espinal (Lerner et al., 2014). La OMS los clasifica por grado histológico I (benigno), grado histológico II (intermedio) y grado histológico III (maligno) (Louis, 2016), pero la clasificación histopatológica no es suficiente para predecir si el paciente presentará mayor grado de recurrencia tumoral, por ello proponemos realizar la identificación de alteraciones cromosómicas por citogenética clásica y molecular para un mejor seguimiento y tratamiento adecuado en este padecimiento.

**Paciente.** Femenino de 77 años de edad, con cuadro clínico de cefalea, trastorno de la función mental y leve hemiparesia de 5 meses de evolución. Se realizó resonancia magnética cerebral, que muestra tumor extraaxial, con invasión a hueso en región frontal izquierda.

**Material y métodos.** Se tomó muestra de tejido tumoral, el cual fue colocado en medio de transporte (medio RPMI, antibiótico compuesto penicilina y estreptomycin 10,000 U/mL al 2%), se realizó cultivo celular en medio DMEM suplementado (DMEM, antibiótico compuesto penicilina y estreptomycin 10,000 U/mL al 2%, glutamax), en cajas de 25 cm<sup>3</sup>, a 37 °C y 5 % de CO<sub>2</sub> durante 8 días, después se mantiene con medio Neurobasal suplementado y factor B27, durante 16 días más (24 días). Para la obtención de cromosomas se utilizó colcemid (Gibco) en dilución 1: 100, solución hipotónica (SC y KCl), dilución 1:10 y solución Carnoy. Se analizó el cariotipo con bandas GTG. Para el FISH se utilizaron sondas subteloméricas para las regiones cromosómicas 1p, 10q, 14q, y 22q (NIM, genetics). El análisis se realizó utilizando el software IKAROS e ISIS. (Metasystem, Zeiss).

**Resultados.** Los datos clínicos del paciente se muestran en la tabla 1.

*Tabla 1. Datos clínicos*

Tipo Histopatológico	Edad	Localización	Tamaño
Meningioma transicional grado I	78	Meningioma de la convexidad	6 x 7 cm

Se analizaron 8 metafases obteniéndose el cariotipo siguiente:

**ISCN:** 30-36, X, del (1)(q42), 3p+, 11p+[5]/60-67, XX [3].

El análisis del FISH, mostró una monosomía del brazo largo del cromosoma 10, los demás cromosomas no mostraron anomalías.

**Conclusiones.** Según Ketter et al., (2001), los meningiomas pueden dividirse en cuatro grupos (0-3) con respecto a las alteraciones cromosómicas observadas. El paciente pertenece al grupo confiriendo un mal pronóstico.

**Agradecimientos.** Este trabajo fue financiado por el Hospital Juárez de México.

### **Bibliografía.**

- Lerner Cornelia, Ketter Ralf, Linsler Stefan, Henn Wolfram, Oertel Joachim y Urbschat Steffi (2014). Establishment of a molecular cytogenetic analysis for native tumor tissue of meningiomas-suitable for clinical application. *Molecular Cytogenetics* 7(12) 1-8.
- Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*.
- Ketter Ralf, Henn W., Niedermayer I., Steilen-Gimbel H., Köning J., Klaus D. (2001). Predictive value of progression-associated chromosomal aberrations for the prognosis of meningiomas: a retrospective study of 198 cases. *Journal of Neurosurgery* 95(4) 601-607

## REARREGLO ESTRUCTURAL DE LOS BRAZOS LARGOS DEL CROMOSOMA 18: A PROPÓSITO DE UN CASO

Ricardo Meléndez Hernández<sup>1</sup>, Luz María Garduño Zarazúa<sup>1</sup>, Antonio de Jesús Paz Martínez<sup>1</sup>, Liliana Fernández Hernández<sup>2</sup>, Dora Gilda Mayén Molina<sup>1</sup>.

Unidad de Genética, Hospital Ángeles Lomas<sup>1</sup>, Genética Médica y Perinatal, Inst. Nac. Pediatría<sup>2</sup>  
[ricardo.melendez@unidadgenetica.com](mailto:ricardo.melendez@unidadgenetica.com)

*Palabras clave:* rearreglo del cromosoma 18q, FISH, alteraciones al nacimiento

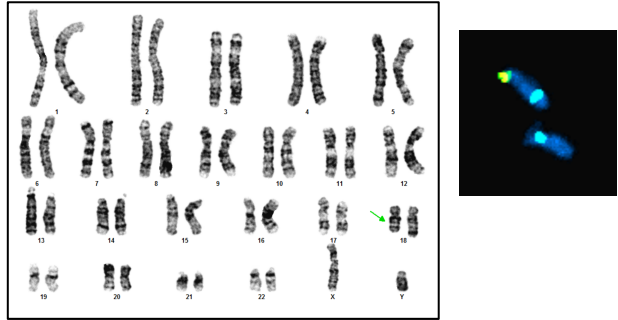
**Introducción.** Uno de los primeros rearreglos estructurales conocidos al inicio de la citogenética médica fueron las deleciones del cromosoma 18 y ocurren en 1 en 40,000 recién nacidos. Las de mayor incidencia son producto de las translocaciones recíprocas. En la población general, la incidencia de desbalances cromosómicos, incluyendo los reordenamientos estructurales es de 0.92% de los nacimientos. El fenotipo varía enormemente entre individuos, el cual incluye, hipotonía, retraso mental, estatura corta, facie media plana, anomalías genitales, entre muchas otras, pues va a depender del tamaño de la deleción y su contenido de genes (1,2).

**Descripción del caso.** Paciente masculino de 2 meses de edad, G2C2 y hermana de 4 años aparentemente sana. Madre de 29 y padre de 37 años sanos, sin consanguinidad ni endogamia. Adecuado control prenatal, ultrasonidos normales sin exposición a teratógenos. Obtenido por vía abdominal a las 36 semanas por hipertensión gestacional; peso 2380g, talla 49cm, APGAR 7, requirió maniobras avanzadas de reanimación y hospitalización durante la primera semana de vida. A la exploración física presentó dolicocefalia, fontanela anterior de 5x4 cm, posterior 1x1 cm, normotensas, frente prominente, cejas escasas, fisuras palpebrales horizontales, hemangioma en párpado izquierdo, puente nasal deprimido, columela corta, filtrum poco marcado, soplo sistólico II/VI en mesocardio, abdomen sin megalias, genitales externos con escroto en chal y bífido, falo con cuerda y meato en la base, gónadas palpables en tercio distal de canal inguinal, extremidades con hipotonía leve, manos con aberrantes palmares y clinodactilia del quinto dedo.

**Material y Método.** Se tomó muestra de sangre periférica del probando para realizar cariotipo de manera convencional con bandas GTG. Posteriormente, se realizó hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH) con la sonda TelVysion 18q (señal amarilla) y CEP18 (señal aqua) (Vysis). A los padres también se les realizó cariotipo en sangre periférica para determinar el origen del rearreglo.

**Figura 1.** Cariotipo del probando el cual muestra el rearreglo en los brazos largos del cromosoma 18.

**Figura 2.** FISH del par 18 donde el cromosoma anormal muestra ausencia de la señal amarilla subtelerómica.



**Resultados.** El análisis citogenético en 25 células de dos cultivos primarios (resolución de 700 bandas) mostró un resultado 46,XY,der(18). Mientras que el FISH corroboró la deleción de la región subtelerómica de los brazos largos del cromosoma 18. Los padres tuvieron un cariotipo normal.

**Discusión.** A pesar de que los padres presentan un cariotipo normal y el hallazgo del paciente es *de novo*, la probabilidad de recurrencia es prácticamente nula, excepto que alguno de ellos tuviese una alteración cromosómica asociada en mosaico a nivel gonadal o incluso somática, situación por demás poco frecuente. El cuadro clínico de nuestro caso resalta solo algunos de los rasgos clásicos del Síndrome de 18q-. Por ello, es importante realizar análisis molecular como aCGH para caracterizar correctamente la aparente deleción en 18q, ya que el cariotipo y el FISH resultan insuficientes (3,4) y poder establecer la correlación de un mayor número de genes asociados con la patología del probando.

### Bibliografía.

1. Cody JD, Ghidoni PD, DuPont BR, *et al.* 1999. Am J Med Genet. 85: 455-462.
2. Feenstra I, Vissers LELM, Orsel M, *et al.* 2007. Am J Med Genet. Part A 143A: 1858-1867.
3. Cody JD, Heard PL, Crandall AC, *et al.* 2009. Am J Med Genet. 149A: 1421-1430.
4. Brkanac Z, Cody JD, Leach RJ & DuPont BR. 1998. Am J Hum Genet. 62: 1500-1506.

**TRISOMÍA PARCIAL 9. REPORTE DE UN CASO**

Miriam Margot Rivera Angles (1), Rubicel Díaz Martínez (2), Araceli Valencia Hernández (1), Sandra Ramos Ángeles (3), Juan Francisco Ahumada Pérez (3), Bertha Molina Álvarez (3).

(1) Laboratorio de Citogenética, (2) Jefe del Servicio de Genética, Hospital de Alta Especialidad del Niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”, (3) Departamento Genética Humana Instituto Nacional de Pediatría

*Palabras clave: trisomía parcial del 9*

**Introducción.** La trisomía 9 es una alteración cromosómica poco frecuente con una alta tasa de mortalidad pre y postnatal. Clínicamente cursa con múltiples malformaciones congénitas como pabellones auriculares de implantación baja (64%), micrognatia (52%), pie en mecedora (28%), microcefalia (16%), paladar hendido (12%), y microftalmia (12%). A nivel citogenético las trisomías 9 pueden presentarse de manera completa o parcial, la mayoría terminan en abortos espontáneos o con una vida media corta. La trisomía 9 solamente puede ser viable cuando se presenta en mosaico celular o como trisomía parcial, en cuyos casos, el segmento involucrado correlaciona con la severidad de las malformaciones reportadas en el fenotipo.

Se reporta a un paciente masculino con trisomía parcial de 9pter→q34.

**Reporte de caso.** Paciente masculino de 1 año de edad originario y residente de Paraíso, Tabasco, producto de la segunda gesta de padres no consanguíneos. Edad materna de 42 años y paterna de 43. Embarazo normoevolutivo. Referido a la consulta de genética por talla baja, rasgos dismórficos y retraso psicomotor. A la exploración física: braquicéfalo, facies triangular, puente nasal aplanado, telecanto, cejas arqueadas, ojos de implantación profunda, narinas antevertidas, base nasal ancha, filtrum corto marcado, labios delgados, micrognatia, pabellones auriculares prominentes de implantación baja, cuello corto (Fig. 1A), tórax ancho, manos pequeñas, miembros superiores hipotróficos, hipotónicos, manos con clinodactilia del quinto dedo bilateral, con pliegue palmar tipo Sydney. Miembros inferiores hipotónicos. Genitales masculinos.



Fig. 1A) Paciente en el que se observa facies triangular, pabellones auriculares de implantación baja y micrognatia. Fig. 1B) Cariotipo de bandas GTG en donde se muestra el cromosoma 9 adicional con delección 9q34-qter. El cariotipo fue 47,XY,+der(9)del(9)(q34).

**Material y métodos.** Se realizó estudio citogenético en linfocitos de sangre periférica del paciente y de la madre. El padre se negó participar en el estudio. Se analizaron por bandeó GTG 30 metafases en el paciente y 20 en la muestra de la madre.

**Resultados.** El análisis de citogenética convencional por bandas GTG en el paciente mostró una trisomía parcial del cromosoma 9 con un cariotipo: 47,XY,+der(9)del(9)(q34) con 500 bandas de resolución (Fig. 1B). El cariotipo de la madre fue normal.

**Tabla 1. Características clínicas de pacientes con trisomía 9 completa, en mosaico y parcial.**

	Arnold et al. 1995 (1)	Miyounesi et al. 2016	Chen et al. 2003	Caso
	Trisomía 9	Trisomía 9 en mosaico 44%	Trisomía parcial del 9 (9pter→q22.3)	Trisomía parcial 9pter→q34
Retraso en el crecimiento	-	++	++	-
CRANIOFACIAL				
Pabellones auriculares displásicos implantación baja	++	++	++	++
Nariz bulbosa	++	++	++	++
Puente triangular	++	++	++	++
Cuello	-	-	-	-
Corto	-	-	-	-
Ancho	-	-	-	-
SVC	Quistes subependimarios	-	Disgenesia de cuerpo calloso, quistes subependimarios, ventriculomegalia	-
Retraso psicomotor	-	+	-	-
Cardiovascular				
CIA	-	+	-	-
CIV	-	-	-	-
PCA	-	-	-	-
Genitourinarias				
Criptorquidia	-	+	-	-
Micropenis	-	-	-	-
Articulaciones				
Displasia del desarrollo de cadera	+	-	+	-
Contracturas	-	-	-	-
Extremidades	Campodactilia, pliegue palmar transverso	-	Manos y pies pequeños, clinodactilia	Clinodactilia del 5to. dedo, pliegue de Sydney.

**Conclusiones.** El reporte del presente caso contribuye a la delimitación clínica de la trisomía parcial de 9pter→q34. No existen reportes con trisomía parcial que involucren segmentos cromosómicos similares a nuestro paciente, incluyendo una alteración tanto numérica como estructural del cromosoma 9. Es mandatorio realizar estudio citogenético en el padre para descartar rearreglo estructural. Sería importante realizar una metodología de mayor resolución que permita realizar una correlación genotipo-fenotipo. Debido a la sobrevivencia del paciente, inferimos que la alteración cromosómica del paciente se presente en mosaico ya que la trisomía involucra casi todo el cromosoma, por lo cual es importante realizar estudio citogenético en otro tejido.

**Bibliografía.** Arnold GL, et al. Trisomy 9: review and report of two new cases. Am J Med Genet. 1995; 56(3):252-7. Chen CH, et al. Association of partial trisomy 9 (9pter→q22.3) with corpus callosum dysgenesis, bilateral subependymal cysts and ventriculomegalia. Prenat Diag. 2003; 23(6): 519-20. Zen PRG, et al. New report of two patients with mosaic trisomy 9 presenting unusual features and longer survival. Sao Paulo Med J. 2011; 129(6):428-32.





## ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE ALTERACIONES CITOGÉNETICAS ENCONTRADAS EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO CLINICO DE TALLA BAJA EN EL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO “DR. RODOLFO NIETO PADRÓN”

María Estefani Rodríguez Díaz<sup>1</sup>, Araceli Valencia Hernández<sup>2</sup>, Miriam Margot Rivera  
Ángles<sup>2</sup>, Rubicel Díaz Martínez<sup>2</sup>, 1. Estudiante, Universidad del Valle de México Campus  
Villahermosa, 2. Servicio de genética, Hospital Regional de Alta Especialidad del niño (HRAEN)  
“Dr. Rodolfo Nieto Padrón”, [estefani\\_rd95@hotmail.com](mailto:estefani_rd95@hotmail.com), [valencia.arc@gmail.com](mailto:valencia.arc@gmail.com)

*Palabras clave: Talla Baja, Citogenética, Gonosomopatía*

**Introducción.** La estatura es un parámetro útil para determinar el estado de salud de un niño<sup>1</sup>, en este sentido el retraso del crecimiento del menor puede ser la manifestación temprana de alteraciones cromosómicas<sup>2</sup>. Las anomalías cromosómicas se clasifican en numéricas y estructurales, las enfermedades genéticas se encuentran presentes en aproximadamente 1 de cada 200 recién nacidos<sup>3</sup>. Mediante el uso de técnicas citogenéticas es posible determinar alteraciones cromosómicas presentes en individuos con talla baja<sup>4</sup>.

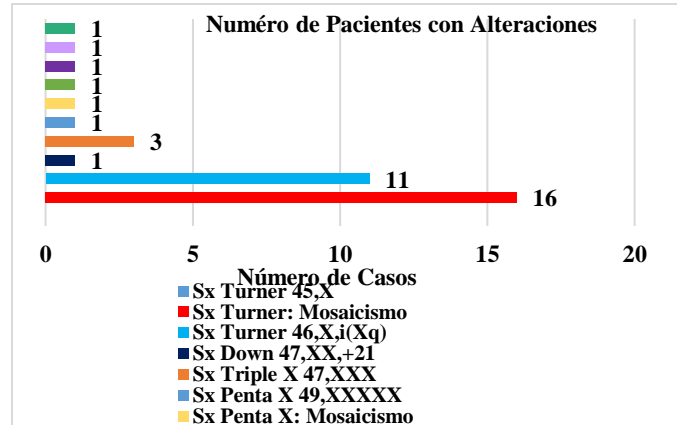
El objetivo de este trabajo fue determinar, mediante estudio de cariotipo, la frecuencia de alteraciones citogenética en un grupo de pacientes con diagnóstico clínico presuntivo de talla baja.

**Material y Métodos.** Se trata de un estudio retrospectivo descriptivo donde se estudiaron a 6720 pacientes captados y registrados en una base de datos electrónica del Hospital regional de alta especialidad del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón durante 31 años de servicio a los que se les realizó el estudio de cariotipo, de los cuales 359 pacientes fueron referidos con diagnóstico de talla baja

**Resultados.** Dentro de los hallazgos encontrados se obtuvo que las alteraciones de mayor frecuencia fueron las gonosomopatías numéricas, con 31 pacientes que representan el 81 % del total. En orden de frecuencia siguieron el grupo de las alteraciones estructurales con 4 pacientes (11%) y numéricas con 3 pacientes (8%). Las alteraciones cromosómicas mayormente encontradas fueron las gonosomopatías numéricas (síndromes de Turner).

**Tabla 1. Frecuencia de las alteraciones citogenéticas encontradas**

Alteración Citogenética	No.	%
Gonosomopatías totales	31	81
Gonosomopatías	1	3
Estructurales		
Gonosomopatía Numérica	30	97
Alteración Estructural	4	11
Alteración Numérica	3	8
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100</b>



**Fig. 1. Número de pacientes con Alteraciones Citogenéticas.** Se muestra el número total de casos presentes y su alteración citogenética.

**Conclusiones.** En base a los resultados obtenidos en nuestro estudio se establecen las siguientes conclusiones: existen más casos de gonosomopatías numéricas que estructurales, el género con mayor frecuencia de alteraciones citogenéticas fue el femenino, en orden de frecuencia se presentaron más las alteraciones numéricas que las estructurales. El diagnóstico citogenético es de relevante importancia, ya que permite que las aberraciones cromosómicas encontradas confirmen el diagnóstico clínico del paciente para brindar asesoría y seguimiento genético y terapéutico al paciente. **Agradecimientos.** Al servicio de genética del HRAEN por permitirme iniciar este proyecto, las facilidades y conocimientos brindados.

**Bibliografía.** 1. Mericq, V., Linares, J., Riquelme, J. Talla baja: enfoque diagnóstico y bases terapéuticas. 2013. RMCLC. Vol. 24(5):847-856; 2. Rogol A, & Hayden G. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. 2014. J Pediatr. Vol 164(5):S1-14; 3. Blanco, I., Mitjans, M., Miñoso, S., & Socarrás, A. (2013). Alteraciones cromosómicas diagnosticadas en sangre periférica. Revcompinar, Vol. 17(6), 130-139; 4. Wegner, R. (1999). Diagnostic Cytogenetics. 1st ed. New York: Springer, pp.55-57.

## DELECIÓN 16p11.2 EN INFANTE CON RETRASO GLOBAL DEL DESARROLLO Y DISMORFIAS CRANEOFACIALES DE PADRES CON MICRODUPLICACIÓN EN 16p11.2

Rosas Vargas Haydeé<sup>1</sup>, Hernández Plata Everardo<sup>1</sup>, Velázquez Wong Ana Claudia<sup>1</sup>, De Ita Ley Marlon<sup>1</sup>, Cárdenas Conejo Alan<sup>2</sup>, Jiménez Ramírez Carmina<sup>3</sup>, Huicochea Montiel Juan Carlos<sup>2</sup>, Araujo Solís María Antonieta<sup>2</sup>, <sup>1</sup>Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS, <sup>2</sup>Departamento de Genética Médica, Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS. <sup>3</sup>Unidad Médica de Alta Especialidad en Traumatología "Dr. Victorio de la Fuente Narváez".

hayrov@gmail.com

*Palabras clave: Microdelección 16p11.2, Dimorfismo, Discapacidad Intelectual*

**Introducción.** La microdelección 16p11.2 se presenta normalmente como una delección de novo, aunque la alteración también puede ser transmitida por alguno de los padres en forma autosómica dominante (1). La anomalía es imperceptible con estudios de citogenética basados en bandeado GTG, por lo que su detección demanda pruebas moleculares. El fenotipo se caracteriza por presentar retraso global en el desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual o alguna alteración del espectro autista.

Dentro de las anomalías estructurales descritas en estos individuos se encuentran diversas malformaciones congénitas del sistema nervioso central, cardíacas y digestivas. Es frecuente observar macrocefalia a partir de los dos años de edad y obesidad en la adolescencia (4).

El objetivo del trabajo fue determinar un diagnóstico definitivo mediante el empleo de una técnica de citogenética molecular para detectar alteraciones submicroscópicas en el caso índice con la finalidad de realizar un abordaje familiar completo.

**Material.** Se utilizaron arreglos CytoScan™ 750K Array (Thermo Fisher, Waltham, MA, USA) para detectar variaciones en el número de copias de segmentos génicos en un paciente del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, y en sus padres.

**Métodos.** Se realizó un cariotipo con bandas GTG, y posteriormente se aisló DNA de células de sangre periférica para proceder a la determinación de las variantes genómicas. Las muestras fueron procesadas de acuerdo a las instrucciones de manufactura del proveedor empleando arreglos de microarreglos cromosómicos.

### Resultados.

Se evaluó un preescolar de 5 años de edad, hijo único de padres consanguíneos, familiares de quinto grado, aparentemente sanos. G3, P1, A2, nació de término, presentó llanto espontáneo, un peso de 3,250g, talla 49 cm, y Apgar 8/9. Cuenta con el antecedente de estenosis pilórica y persistencia del conducto arterioso. Mediante resonancia magnética de encéfalo se detectó atrofia cortical y quistes aracnoideos bitemporales.

Electroencefalograma con actividad irritativa cortical de predominio frontal y temporal bilateral. Presenta microcefalia y dismorfias craneofaciales.

El resultado del cariotipo con bandas GTG fue 46,XY que se interpreta como individuo del sexo cromosómico masculino sin anomalías numéricas o estructurales visibles en la resolución de 400 bandas.

El resultado del microarreglo fue: arr[GRCh37]14q32.33(106253008\_106740452)x3, 16p11.2(32538292\_33742056)x1. La duplicación en 14q32.33 fue de 487 kpb y contiene a: *MIR4507*, *MIR4538*, *MIR4537*, *MIR4539*, *KIAA0125*, y *ADAM6*. La microdelección en 16p11.2 fue de 1,204 kpb y contiene a los genes: *TP53TG3*, *TP53TG3B*, *TP53TG3C*, *SLC6A10P*, *LOC390705*, *ENPP7P13*.

Ambos progenitores presentaron duplicación en 16p11.2, de 284 kpb (madre) y 265 kpb (padre), en una región más cercana al centrómero y separada por ~ 729.6 kpb de la eliminación presente en el propósito.

**Conclusiones.** Debido a las características del desarrollo de diversas complicaciones fenotípicas relacionadas con la microdelección 16p11.2, es necesaria la revisión periódica por parte de un médico genetista para vigilar la evolución del neurodesarrollo y otorgar un asesoramiento genético integral.

**Agradecimientos.** Se agradece a los padres la disposición para ser incluidos en el presente estudio. Proyecto de investigación con No. de registro: R-2016-785-044.

### Bibliografía.

1. Miller DT, Chung W, Nasir R, Shen Y, Steinman KJ, et al. 16p11.2 Recurrent Microdeletion. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. [updated 2015 Dec 10].
2. Egger JI, Verhoeven WM, Verbeeck W, de Leeuw N. Neuropsychological phenotype of a patient with a de novo deletion in 16p11.2. 2014; 10:513—517.
3. Asadollahi R, Oneda B, Joset P, Azzarello-Burri S, Bartholdi D. et al. The clinical significance of small copy number variants in neurodevelopmental disorders. J Med Genet 2014; 51:677—688.
4. Schuh AM, Taylor JD, Font-Montgomery EE, Tosh AK. Obesity and facial dysmorphism in an adolescent patient with a 16p11.2 microdeletion. 2016. Int J Adolesc Med Health. DOI 10.1515/ijamh-2016-0041.

## DELECIÓN 2q37 EN UNA PACIENTE CON DISCAPACIDAD INTELECTUAL Y BRAQUIDACTILIA

Velázquez Wong Ana Claudia<sup>1</sup>, Cárdenas Conejo Alan<sup>2</sup>, Hernández Plata Everardo<sup>1</sup>, Jiménez Ramírez Carmina<sup>3</sup>, De Ita Ley Marlon<sup>1</sup>, Huicochea Montiel Juan Carlos<sup>2</sup>, Araujo Solís María Antonieta<sup>2</sup>, Rosales Rodríguez Beatriz<sup>1</sup>, Rosas Vargas Haydeé<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS, <sup>2</sup>Departamento de Genética Médica, Hospital de Pediatría CMN SXXI, IMSS. <sup>3</sup>Unidad Médica de Alta Especialidad en Traumatología "Dr. Victorio de la Fuente Narváez"

clavewong@gmail.com

*Palabras clave: deleción 2q37, número de copias, malformaciones congénitas*

**Introducción:** La deleción 2q37 es una condición cromosómica rara caracterizada por discapacidad intelectual (DI), retraso en el desarrollo, obesidad, hipotonía, talla baja, trastorno del espectro autista y anomalías craneofaciales que incluyen frente prominente, cejas escasas arqueadas, ojos de implantación profunda, hipoplasia media facial, puente nasal deprimido, labio superior delgado y anomalías del pabellón auricular<sup>1</sup>. Otras alteraciones incluyen braquimetacarpia y braquimetafalangia<sup>2, 3</sup>. Se reporta una paciente con una deleción 2q37.3 confirmada por microarreglos de DNA.

**Material:** Mediante técnicas de citogenética clásica y con el uso de un microarreglo Cytoscan™ 750K (Thermo Fisher, USA) se estudió una paciente del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, del IMSS, quien presentaba malformaciones congénitas múltiples y DI.

**Métodos:** Para la búsqueda de aberraciones cromosómicas se realizó un cariotipo convencional con bandas GTG, y para identificar cambios en el número de copias (CNVs) se utilizó el microarreglo Cytoscan 750K de Thermo Fisher (USA).

**Resultados:** A la exploración física la paciente presentó obesidad, frente inclinada hacia atrás, fisuras palpebrales en sentido superior, epicanto bilateral, puente nasal ancho y deprimido, filtrum corto, comisuras labiales dirigidas hacia abajo, prognatismo, braquidactilia y clinodactilia de 5° dedo y terminación cónica, acortamiento de 4° y 5° metacarpianos, pies con hipoplasia de falanges distales, uñas cóncavas, acortamiento de 2° y 5° metatarsiano derecho, 4° izquierdo, con sobreposición de 3° y 5° sobre 4° dedo. El cariotipo con bandas GTG resultó normal, 46,XX[30]. El resultado del microarreglo fue arr[hg19]2q37.3(237,594,510-242,782,258)x1, 14q32.33(106,246,288-106,694,287)x3, donde se

detectaron CNVs en dos regiones: una deleción intersticial de 5.18 Mb en el cromosoma 2q37.3 y una microduplicación de 448 Kb en el cromosoma 14q32.33. En la región 2q37.3 se identificaron 75 genes, entre los que destacan *HDAC4*, *PRLH*, *PER2*, *TWIST2*, *CAPN10*, *GPC1*, *GPR35*, *KIF1A*, *PASK*, *HDBLP*, *FARP2*, *STK25* y *D2HGDH* por tener implicaciones fenotípicas en la paciente.<sup>3, 4</sup> Sin embargo, aún se desconoce el papel que tiene la mayoría de los genes contenidos en la deleción.

**Conclusiones:** Es importante realizar estudios de alta resolución como los microarreglos de DNA en pacientes con características faciales dismórficas y/o discapacidad intelectual. Esto permitió la identificación de algunos genes candidatos vinculados a varios aspectos clínicos del síndrome de deleción 2q37. Esta información permite brindar un adecuado asesoramiento genético a los familiares del paciente.

**Agradecimientos** El estudio fue financiado por FIS R-2016-785-044

### Bibliografía

1. Cho, EY, Kim J, Yang A, Cho SY and Jin DK. 2q37 deletion syndrome confirmed by high resolution cytogenetics analysis. 2017. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 22:129-132
2. Fisch GS, Falk RE, Carey JC, Imitola J, Sedrberg M, et al. Deletion 2q37 syndrome: Cognitive-behavioral trajectories and autistic features related to breakpoint and deletion size. 2016. *Am J Med Genet Part A* 9999A:1-10
3. Leroy C, Landais E, Briault S, David A, Tassy O, et al. The 2q37-deletion syndrome: an update of the clinical spectrum including overweight, brachydactyly and behavioural features in 14 patients. 2013. *Eur J Hum Genet* 21:602-612
4. Williams SR, Aldred MA, Der Kaloustian VM, Halal F, Gowans G, et al. Haploinsufficiency of HDAC4 causes brachydactyly mental retardation syndrome, with brachydactyly type E, developmental delays, and behavioral problems. 2010 *Am J Hum Genet* 87:219-22



## ESTUDIOS GENÓMICOS Y ENFERMEDADES COMPLEJAS

Clave	Mampara	Trabajo
EG 11	21	IDENTIFICACIÓN DE UNA MUTACIÓN DE NOVO EN EL GEN <i>RUNX2</i> EN UN PACIENTE CON DISPLASIA CLEIDOCRANEAL (DCC). <b>Sandra Araceli Gómez Martínez</b> , Mónica Vanna Yurei Martínez García, Jaime Toral López, Karina Vilba Guerrero, Dora Gaminio Gómez, Sergio Cuevas C, Luz María González Huerta. <b>Hospital General Dr. Eduardo Liceaga</b> , ISSSEM y M Ecatepec, UAM Iztapalapa, Instituto Tecnológico de Milpa Alta, UNAM
EG 12	22	CARACTERIZACIÓN DE LOS PERFILES DE EXPRESIÓN DEL GEN <i>SNCA</i> Y SU VARIANTE rs356219 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON. <b>Alma Cristina Salas Leal</b> , Francisco Xavier Castellanos Juárez, Osmel La Llave León, Edna Madai Méndez Hernández, Gerardo Quiñones Canales, Luis Ángel Ruano Calderón, Oscar Arias Carrión, José Manuel Salas Pacheco y Ada Sandoval Carrillo. <b>Instituto de Investigación Científica, UJED-Durango</b> . Hospital General Santiago Ramón y Cajal- ISSSTE, Durango. Hospital General 450, Durango. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México
EG 13	23	EVALUACIÓN DE VARIANTES ALÉLICAS TIPO SNP LOCALIZADAS EN 8q24 ASOCIADAS A CÁNCER DE PRÓSTATA ESTUDIO EN LA POBLACIÓN MEXICANA. <b>Beatriz Silva-Ramirez</b> , Rogelio Aragón-Tovar, Gilberto Castillo-Chavira, Orlando Frausto-Valdés, Diego Ibarra-Pérez, Manuel Calao-Pérez, Ernesto Torrés-García, Eduardo Macías-González, Katia Peñuelas-Urquides, Mario A, Bermúdez- de León. <b>Centro de Investigación Biomédica del Noreste, IMSS</b> , Unidad Médica de Altas Especialidades No. 25-IMSS, Hospital General de Zona No. 33-IMSS.
EG 14	24	LONGITUD TELOMÉRICA RELATIVA EN MUJERES DE LA COHORTE DE ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA (AR-TE). <b>Yevgeniya Svyryd</b> , Angélica Balderrama, Virginia Pascual-Ramos, Irazú Contreras-Yáñez, Leonora Luna-Muñoz, Osvaldo M. Mutchinick. Departamento de Genética, Departamento de Inmunología y Reumatología. <b>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán</b>

EG 15	25	<p>MAPEO DE HOMOCIGOSIDAD Y SECUENCIACIÓN DE EXOMA COMPLETO REVELAN MUTACIONES DE SENTIDO EQUIVOCADO EN <i>SPAG17</i> Y <i>WDR35</i> EN UN PACIENTE CON MÚLTIPLES ANOMALÍAS DE CEREBRO Y ESQUELÉTICAS. <i>Carlos Córdova-Fletes</i>, Luis E. Becerra-Solano, Martha M. Rangel-Sosa, Ana María Rivas-Estilla, Kame Alberto Galán-Huerta, Rocío Ortiz-López, Augusto Rojas-Martínez, Clara I. Juárez-Vázquez, and José E. García-Ortiz. Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, <b>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.</b> División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara</p>
EG 16	26	<p>EFEECTO DE LAS VARIANTES R230C E I883M DE <i>ABCA1</i> SOBRE LA FORMACIÓN DE MICROPARTÍCULAS ENDOTELIALES IN VITRO, EN CONDICIONES BASALES Y EN RESPUESTA A LPS Y LDL-OX. <b>Leonor Jacobo Albavera</b>, Esmeralda Robles Romero, Araceli Páez Arenas, Felipe Massó Rojas, Eduardo Martínez Martínez, Lourdes Arriaga Pizano, Patricia Miranda Cruz, Oscar Pérez Mendéz, Teresa Villarreal Molina. <b>Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN)</b>; Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH); Centro Médico Nacional Siglo XXI</p>
EG 17	27	<p>IDENTIFICACIÓN DE MICRODELECIONES EN LA REGIÓN 15q13.3 EN PACIENTES CON CRISIS DE AUSENCIA Y EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL. <b>Aurelio Jara Prado</b>, Gabriela Sedano González, Jorge L. Guerrero Camacho, Adriana Ochoa Morales, Leticia Martínez Ruano, Alejandra Camacho Molina, David José Dávila Ortiz de Montellano, Laura Hernández Vanegas, Iris E. Martínez Juárez. Departamento de Genética y Biología Molecular, <b>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS</b>. Clínica de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS</p>
EG 18	28	<p>VARIANTES ALÉLICAS EN LOS GENES DE <i>LPA</i> E <i>IL-6</i> Y SU ASOCIACIÓN CON EVENTOS CARDIOVASCULARES EN POBLACIÓN MEXICANA. <b>Lirio I. López Salazar</b>, E. Alhelí Hernández-Tobías, Gino Noris, Carla Santana, Nadia Quiroz-Jiménez, Abraham Majluf, Rocío Gómez. Departamento de Toxicología, <b>Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav-IPN), Ciudad de México, México</b>. Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Salud Pública y Nutrición, Monterrey, Nuevo León, México. Laboratorio BIMODI (Biología Molecular Diagnóstica), Querétaro, Qro. México. Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS, Ciudad de México, México.</p>

EG 19	29	ANÁLISIS DEL POLIMORFISMO rs2302685 DEL GEN <i>LRP6</i> EN PACIENTES MEXICANOS CON OBESIDAD. <b>Diana Karen Mendiola Soto</b> , Yolanda Saldaña-Alvarez, María Guadalupe Salas-Martínez, Lorena Orozco. <b>Posgrado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud -UNAM</b> , Instituto Nacional de Medicina Genómica-SS
EG 20	30	DESARROLLO DE UN SISTEMA BIOINFORMÁTICO AUTOMATIZADO PARA EL DIAGNÓSTICO GENÓMICO DE VARIANTES PATÓGENICAS. <b>Gino Noris</b> , Juan Caballero, Karla Fuentes, Jorge Alberto Guerrero, Rocío Gómez, Carla Santana. <b>Laboratorio Biología Molecular Diagnóstica (BIMODI)</b> , KBioinformatics, Departamento de Toxicología, Cinvestav-IPN
EG 21	31	ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO VAL66MET Y EL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADO EN POBLACIÓN MEXICANA. <b>Miguel Ángel Ramos Méndez</b> , Thelma Beatriz González Castro, Yazmín Hernández Díaz, Carlos Alfonso Tovilla Zárate, Candelario Rodríguez Pérez.
EG 22	32	CARACTERIZACIÓN DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES <i>SNCA</i> , <i>UBE2K</i> , <i>ALDH1A1</i> , <i>HSPA8</i> , <i>SKP1A</i> Y <i>PSMC4</i> EN SUJETOS CON ENFERMEDAD DE PARKINSON. <b>Ada Sandoval Carrillo</b> , Alma Cristina Salas Leal, Francisco Xavier Castellanos Juárez, Osmel La Llave León, Edna Madai Méndez Hernández, Gerardo Quiñones Canales, Luis Ángel Ruano Calderón, Oscar Arias Carrión y José Manuel Salas Pacheco. <b>Instituto de Investigación Científica, UJED-Durango</b> . Hospital General Santiago Ramón y Cajal-ISSSTE, Durango. Hospital General 450, Durango. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México
EG 23	33	ANÁLISIS DE VARIANTES GÉNICAS DE BAJA FRECUENCIA COMO FACTORES DE RIESGO PARA MIELOMENINGOCELE EN FAMILIAS MEXICANAS MESTIZAS. <b>Adriana N. Velázquez Burciaga</b> , Adolfo Aguayo Gómez, Osvaldo M. Mutchinick. Departamento de Genética, <b>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"</b>



## IDENTIFICACIÓN DE UNA MUTACIÓN DE NOVO EN EL GEN RUNX2 EN UN PACIENTE CON DISPLASIA CLEIDOCRANEAL (DCC)

Sandra Araceli Gómez Martínez<sup>3</sup>, Mónica Vanna Yurei Martínez García<sup>4</sup>, Jaime Toral López<sup>2</sup>, Karina Vilba Guerrero, Dora Gaminio Gómez, Sergio Cuevas C<sup>1,5</sup>, Dr. Luz María González Huerta<sup>1</sup>, Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, sgm2228@gmail.com, Asesora luzma\_13\_mx@yahoo.mx

1. Hospital General Dr. Eduardo Liceaga, 2. ISSSEMyM Ecatepec, 3. UAM Iztapalapa, 4. Instituto Tecnológico de Milpa alta, 5.UNAM

*Palabras clave: Displasia cleidocraneal, mutación, RUNX2*

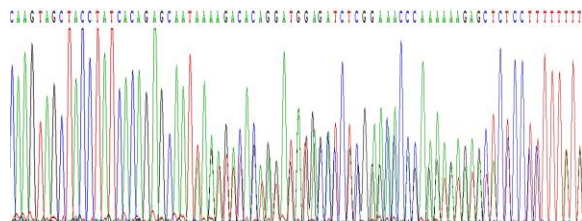
### Introducción:

*RUNX2* pertenece a la familia Runt, es uno de los factores de transcripción más importantes en el desarrollo del sistema esquelético. Este gen se conforma por 8 exones y está implicado en la regulación de la diferenciación de osteoblastos, así como también de la expresión génica específica de los mismos. *RUNX2* se expresa como dos isoformas (tipo-I y tipo-II), estas isoformas son codificadas por dos diferentes mRNAs, los osteoblastos maduros expresan ambas isoformas, mientras que las células osteoblásticas menos maduras solo expresan la proteína tipo I, por lo tanto esta isoforma es específica en la etapa de diferenciación del tejido óseo (1). Las mutaciones reportadas en *RUNX2* causan haploinsuficiencia de la proteína *RUNX2/CBFA1*, también conocida como PEBP2A y AML3, dando lugar a una enfermedad esquelética llamada Displasia Cleidocraneal (DCC), que es un trastorno autosómico dominante caracterizado por anomalías esqueléticas como: fontanelas abiertas, cierre tardío de suturas craneales con huesos wormianos, clavículas rudimentarias, dientes supernumerarios y baja estatura (2 y 3). El objetivo de este trabajo es identificar el arreglo molecular de los pacientes con Displasia Cleidocraneal.

### Materiales y Métodos:

ADN extraído a partir de 3 ml de sangre periférica utilizando el Kit de extracción Wizard® Genomic DNA, se cuantifico con BioDrop. El ADN se sometió a PCR punto final para posteriormente someterse a secuenciación automatizada, utilizando Big Dye® terminator v3.1 en el secuenciador ABI-3500xl.

### Resultados:



**Fig. 1 Electroferograma de Secuenciación.**

*Secuenciación del gen RUNX2 en pacientes con Displasia Cleidocraneal.*



**Fig. 2 Paciente con Displasia Cleidocraneal.**

*El fenotipo del paciente presenta clavícula rudimentaria y anomalía dental.*

### Conclusiones:

La Displasia Cleidocraneal es una enfermedad causada por alteraciones en este gen, pero el fenotipo es variable en cada caso, por lo cual no es posible establecer una relación clara entre el fenotipo y genotipo. Sin embargo es necesario seguir estudiando otros casos para detectar su arreglo molecular ya que se trata de una enfermedad autosómica dominante.

### Agradecimientos:

Laboratorio de biología molecular del servicio de genética, Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga".

### Bibliografía:

1. Sudhakar.S, Li. Y, Katz. M y Elango. N. 2001 Translational Regulation Is a Control Point in *RUNX2/Cbfa1* Gene Expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 289(2): 616-622.
2. Lee.M, Tsai. A, Ching. C, Feng. S, Huang. L, et al.2008. Intragenic microdeletion of *RUNX2* is a novel mechanism for cleidocranial displasia.Genomic Med. 2:45-49.
3. Zhang. C, Zheng. S, Wang. Y, Zhao.Y, Zhu. J y Lihong G. 2010. Mutational analysis of *RUNX2* gene in Chinese patients with cleidocranial displasia. *Mutagenesis*. 25(6): 589-594.
4. Chitayat D, Hodgkinson KA, Azouz EM. 1992. Intrafamilial variability in cleidocranial dysplasia: a three generation family. *Am J Med Genet*. 42(3):298-303.
5. Ott. C, Leschik. G, Trotier. F, Brueton. L, Brunner. H, et al. 2010. Deletions of the *RUNX2* Gene Are Present in About 10% of Individuals with Cleidocranial Dysplasia. *Mutation in Brief*. Vol 31: 1587-1593.

## CARACTERIZACIÓN DE LOS PERFILES DE EXPRESIÓN DEL GEN SNCA Y SU VARIANTE rs356219 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

Alma Cristina Salas Leal<sup>1+</sup>, Francisco Xavier Castellanos Juárez<sup>1</sup>, Osmel La Llave León<sup>1</sup>, Edna Madai Méndez Hernández<sup>1</sup>, Gerardo Quiñones Canales<sup>2</sup>, Luis Ángel Ruano Calderón<sup>3</sup>, Oscar Arias Carrión<sup>4</sup>, José Manuel Salas Pacheco<sup>1</sup> y Ada Sandoval Carrillo<sup>1\*</sup>

1. Instituto de Investigación Científica, UJED-Durango

2. Hospital General Santiago Ramón y Cajal-ISSSTE, Durango

3. Hospital General 450, Durango

4. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

\* adda-sandoval@hotmail.com, + polly\_salas@hotmail.com

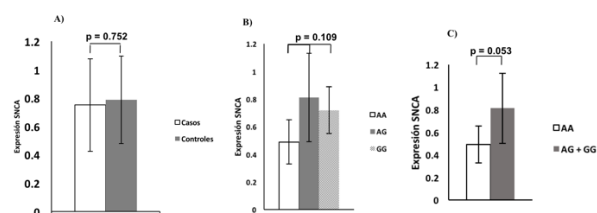
Palabras clave. Enfermedad de Parkinson, Perfiles de expresión, SNCA.

**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 (1,2). Estos están formados principalmente por la proteína  $\alpha$ -sinucleína la cual es codificada por el gen SNCA (3). Los perfiles de expresión y variantes génicas han sido ampliamente estudiados en la EP en la búsqueda de posibles biomarcadores en sangre periférica (4).

El objetivo de esta investigación es determinar si el polimorfismo rs356219 modula los niveles de expresión del gen SNCA y si estos se asocian con la EP.

**Métodos.** Se reclutaron 15 casos y 15 controles pareados por edad y sexo. La extracción de DNA se realizó con el método de Irapur (5) y la extracción de RNA con el kit MagMax para tubos Tempus. La cuantificación relativa de la expresión y la genotipificación se realizó por PCR tiempo real utilizando sondas Taqman. Para el análisis estadístico se usaron pruebas para comparación de medias.

**Resultados.** Los niveles de expresión del gen SNCA en individuos con EP con respecto a los controles sanos fue de  $0.751 \pm 0.32$  vs  $0.788 \pm 0.30$  respectivamente.



**Fig. 1.** A) Niveles de expresión de SNCA en pacientes con EP y controles ( $p=0.752^*$ ). B) Niveles de expresión de SNCA por Genotipo ( $p=0.109^{**}$ ). C) Niveles de expresión de SNCA en base a un modelo de herencia dominante ( $p=0.053^*$ ). \*T de student. \*\*ANOVA.

Los niveles de expresión en base al genotipo fueron  $0.490 \pm 0.16$  (A/A),  $0.844 \pm 0.34$  (A/G) y  $0.72 \pm 0.17$  (G/G). Al comparar en base a un modelo de herencia dominante, se observó una mayor expresión por la presencia de la variante alélica (A/A= $0.490 \pm 0.16$  vs A/G+G/G= $0.81 \pm 0.30$ ).

**Conclusiones.** No se observaron diferencias en los niveles de expresión entre los grupos lo cual concuerda con lo reportado por Tan y cols. en 2005 (6) en población china. Por otro lado, nuestros resultados sugieren que la presencia del alelo de riesgo se asocia con mayores niveles de expresión.

**Agradecimientos.** Este trabajo fue financiado por CONACYT-FOSISS-233092 a Ada Sandoval Carrillo.

### Bibliografía.

- Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, *et al.* Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet neurology.* 2009;8(12):1128-39.
- Spillantini MG, Goedert M. The alpha-synucleinopathies: Parkinson's disease, dementia with Lewy bodies, and multiple system atrophy. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2000;920:16-27.
- Recchia A, Debetto P, Negro A, Guidolin D, Skaper SD, & Giusti P.  $\alpha$ -Synuclein and Parkinson's disease. *The FASEB journal.* 2004;18(6), 617-626.
- Eller M, Williams DR: Biological fluid biomarkers in neurodegenerative parkinsonism. *Nat Rev Neurol.* 2009; 5:561-570.
- Iranpur MV & Esmailzadeh AK. Rapid Extraction of High Quality DNA from Whole Blood Stored at 4°C for Long Period. 2010.
- Tan EK, Chandran VR, Fook-Chong S, Shen H, Yew K, *et al.* Alpha synuclein mRNA expression in sporadic Parkinson's disease. 2005; 20(5):620-3.

## EVALUACIÓN DE VARIANTES ALÉLICAS TIPO SNP LOCALIZADAS EN 8q24 ASOCIADAS A CÁNCER DE PRÓSTATA ESTUDIO EN LA POBLACIÓN MEXICANA

Beatriz Silva-Ramírez<sup>1</sup>, Rogelio Aragón-Tovar<sup>2</sup>, Gilberto Castillo-Chavira<sup>2</sup>, Orlando Frausto-Valdés<sup>3</sup>, Diego Ibarra-Pérez<sup>2</sup>, Manuel Calao-Pérez<sup>2</sup>, Ernesto Torrés-García<sup>2</sup>, Eduardo Macías-González<sup>1</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, <sup>3</sup>Hospital General de Zona No. 33-IMSS.

[silbear2002@yahoo.es](mailto:silbear2002@yahoo.es)

*CaP, 8q24, SNPs*

**Introducción.** El cáncer de próstata (CaP) es la segunda neoplasia maligna más común y la sexta causa de muerte en varones. Variaciones tipo SNPs en la región 8q24 se han asociado a CaP en diferentes grupos étnicos. En México no existen reportes.

**Objetivo.** Evaluar la asociación de los SNPs (rs16901979, rs6983267, rs1447295, y rs7837328) en la región 8q24 de pacientes con CaP y sus controles, como marcadores de susceptibilidad y/o pronóstico clínico en la población mexicana.

**Material.** Se incluyeron 569 varones de los cuales 185 son pacientes con diagnóstico histopatológico de 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 desequilibrios de enlace (LD) entre los polimorfismos se realizó mediante el programa: <http://bioinfo.iconcologia.net/SNPstats>.

**Resultados.** La distribución de genotipos en ambas poblaciones se mantuvo en equilibrio de Hardy-Weinberg. Al comparar las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo rs6983267 no encontramos diferencias significativas, sin embargo al comparar las frecuencias de rs 16901979 encontramos que el genotipo A/C fue más frecuente en los casos (16.8%) que en los controles ( $P_c=0.01$ ,  $OR=2.21$ ,  $IC_{95\%}(1.3-3.7)$ ), para rs1447295 el genotipo A/C para los casos fue de 29.8% y los controles

(17%) con una  $P_c=0.002$  y  $OR=2.07$  y  $IC_{95\%}(1.37-3.13)$  el alelo A también resulto elevado para los casos 16% vs controles 9.6% ( $P_c=0.008$ ,  $OR=1.8$ ,  $IC_{95\%}(1.2-2.6)$ ). De igual manera el rs7837328 genotipo A/C y alelo A en los casos y controles resultaron con diferencias significativas (46% vs 34.1%,  $P_c=0.002$ ,  $OR=1.64$ ,  $IC_{95\%}(1.14-2.34)$  y (34.3% vs 26.5%,  $P_c=0.002$ ,  $OR=1.4$ ,  $IC_{95\%}(1.1-1.9)$ ).

**Conclusiones.** Estos datos asocian al CaP con los polimorfismos rs16901979, rs1447295 y rs7837328 de la región 8q24.

**Agradecimientos.** Apoyo Financiero al Fondo FIS/IMSSPROT/G15/1416.

### Bibliografía.

- 1.-Cussenot O, Azzouzi A-R, Bantsimba-Malanda G, et al. Effect of genetic variability within 8q24 on aggressiveness patterns at diagnosis and familial status of prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:5635–5639.
- 2.-Pal P, Xi H, Guha S, et al. Common variants in 8q24 are associated with risk for prostate cancer and tumor aggressiveness in men of European ancestry. *Prostate* 2009;69:1548-1556.
- 3.-Grisanzio C, Freedman ML. Chromosome 8q24-Associated cancer and MYC. *Genes Cancer* 2010;1:555-59.
- 4.-Troutman SM, Sissung TM, Cropp CD, et al. Racial disparities in the association between variants on 8q24 and Prostate Cancer. A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Oncologist* 2012;17:312-320.
- 5.-Chen M, Huang Y-C, Ko I-L, et al. The rs1447295 at 8q24 is a risk variant for prostate cancer in Taiwanese men. *Urology* 2009;74:698-701.
- 6.-Beuten J, Gelfond JAL, Martínez-Fierro ML, et al. Association of chromosome 8q variants with prostate cancer risk in Caucasian and Hispanic men. *Carcinogenesis* 2009;30:1372-13.

## LONGITUD TELOMÉRICA RELATIVA EN MUJERES DE LA COHORTE DE ARTRITIS REUMATOIDE TEMPRANA (AR-TE)

Yevgeniya Svyryd<sup>1</sup>, Angélica Balderrama<sup>1</sup>, Virginia Pascual-Ramos<sup>2</sup>, Irazú Contreras-Yáñez<sup>2</sup>, Leonora Luna-Muñoz<sup>1</sup>, Osvaldo M. Mutchinick<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Departamento de Genética, <sup>2</sup>Departamento de Inmunología y Reumatología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

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

**Palabras clave:** longitud telomérica relativa, artritis reumatoide

**Introducción.** La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica con una prevalencia del 0.3 al 0.7% en la población mexicana adulta. Es de etiología multifactorial en la que participan factores genéticos y ambientales diversos. Se ha visto que los pacientes con AR tienen un tamaño reducido de los telómeros en linfocitos de sangre periférica en comparación con controles de la misma edad (1). No está claro si el acortamiento telomérico es consecuencia de la enfermedad debido a altos niveles de inflamación, estrés oxidativo, tratamiento, o es una característica intrínseca relacionada con la vulnerabilidad de las células del sistema inmune.

**Objetivo.** Determinar la longitud telomérica relativa en pacientes con AR en etapa temprana y después de un seguimiento mayor a 2 años.

**Material y métodos.** Se incluyeron pacientes de la cohorte de AR-TE de la consulta de Inmunología y Reumatología del INCMNSZ. Los pacientes admitidos en la cohorte deben estar en etapas tempranas de AR con aparición de los síntomas menor a un año. Al ingreso a la clínica se les tomó una muestra de sangre, se extrajo ADN y se resguardó a -20 °C. De los pacientes que cumplieron al menos 2 años de seguimiento se obtuvo una segunda muestra de ADN siendo conservada de la misma manera. La longitud de los telómeros (LTR) se determinó mediante PCR cuantitativa multiplex monocromática con detección mediante SYBR® Green (MMqPCR-SYBR) (2). La reacción de PCR se

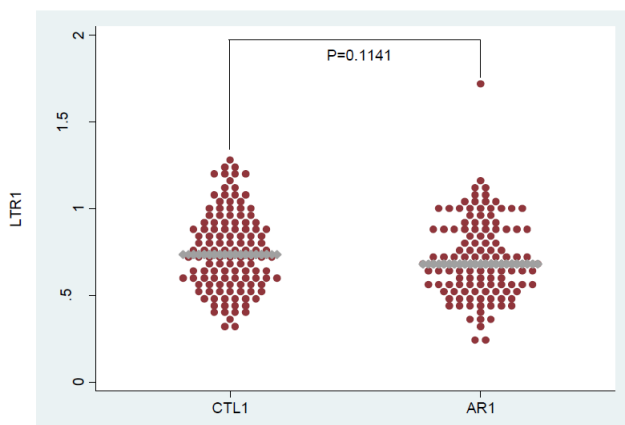
realizó en un termociclador RotorGene® (Qiagen®) bajo las siguientes condiciones: 1 ciclo de 15 min a 95°C; 2 ciclos de 15s a 94°C, 15s a 49°C; 32 ciclos de 15s a 94°C 10s a 62°C, 15s a 74°C con adquisición de señal, 10s a 84°C, 15s a 88°C con adquisición de señal. El análisis estadístico se realizó con la prueba de suma de rangos de Wilcoxon.

**Resultados.** La LTR al ingreso a la clínica de AR fue de  $0.70 \pm 0.22$  y de sus controles pareados por edad y sexo de  $0.75 \pm 0.22$ , (Fig. 1). No difiriendo significativamente ( $Z=1.58$ ;  $p=0.11$ ). En cambio la LTR de > 2 años de seguimiento fue de  $0.62 \pm 0.17$  y  $0.78 \pm 0.25$ , en controles (Fig. 2) siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $Z=4.38$ ,  $p<0.0001$ ). Los marcadores moleculares propios de la enfermedad activa, (factor reumatoide, proteína C reactiva y otros), no parecen estar asociados con la LTR, al igual que el tratamiento de ésta.

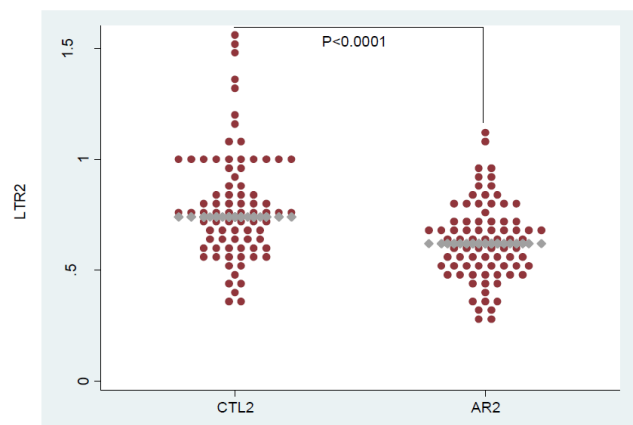
**Conclusiones.** El cambio en la LTR en los pacientes con AR, no es una característica temprana de la enfermedad, sino que parece progresar con la misma. No se debe al efecto de los fármacos antiinflamatorios y no parece estar relacionado con la gravedad de la enfermedad.

### Bibliografía.

- 1 Costenbader KH, et al. 2011. *Autoimmunity reviews*, 10(9): 569-573.
- 2 Cawthon RM. (2009). *Nucleic acids research*, 37(3): e21-e21.



**Fig 1.** Longitud telomérica relativa en controles sanos y pacientes con AR en la etapa temprana de la enfermedad.



**Fig 2.** Longitud telomérica relativa en controles sanos y pacientes con AR después del tiempo de seguimiento.



## Mapeo de homocigosidad y secuenciación de exoma completo revelan mutaciones de sentido equivocado en *SPAG17* and *WDR35* en un paciente con múltiples anomalías de cerebro y esqueléticas

Carlos Córdova-Fletes<sup>1</sup>, Luis E. Becerra-Solano<sup>2</sup>, Martha M. Rangel-Sosa<sup>1</sup>, Ana María Rivas-Estilla<sup>1</sup>, Kame Alberto Galán-Huerta<sup>1</sup>, Rocío Ortiz-López<sup>1</sup>, Augusto Rojas-Martínez<sup>1</sup>, Clara I. Juárez-Vázquez<sup>2,3</sup>, and José E. García-Ortiz<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L. <sup>2</sup>División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social. <sup>3</sup>Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, 44340. Guadalajara, Jalisco, México

<sup>4</sup>Dirección de Educación e Investigación en Salud, UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia, CMNO-IMSS. Guadalajara, Jalisco, México.

[carlos.cordovafl@uanl.edu.mx](mailto:carlos.cordovafl@uanl.edu.mx); [jose.elias.garcia@gmail.com](mailto:jose.elias.garcia@gmail.com)

**Palabras clave:** Ciliopatías, Anomalías congénitas idiopáticas, Secuenciación de exoma.

**Introducción.** Las anomalías congénitas (AC) son defectos estructurales, funcionales o bioquímicos que ocurren de manera intrauterina (1). Debido a las limitaciones de los métodos convencionales, alrededor del 40-60% de los casos son idiopáticos. Frente a esto, la secuenciación de exoma completo (WES) representa un costo-beneficio importante ya que contiene el 85% de las mutaciones causantes de enfermedades (2). Las ciliopatías son enfermedades poco comunes asociadas con la disfunción ciliar; a parte de los cilios móviles, los cilios primarios están involucrados en procesos de señalización y sensoriales. Debido a que estos se localizan en la mayoría de las células del cuerpo, las mutaciones en genes involucrados en la estructura y función ciliar afectan a una gran variedad de órganos y tejidos. El objetivo de este trabajo fue identificar y caracterizar las alteraciones genómicas en un paciente con AC múltiples (ACM) idiopáticas mediante mapeo de homocigosidad y WES.

**Material.** ADN genómico de un paciente masculino de 8 años estudiado por presentar ACM. El paciente presenta, entre otras características, alteraciones de cerebro, esqueléticas y de huesos. El paciente continuó con un diagnóstico genético inconcluso aún después de habersele realizado cariotipo y aCGH.

**Métodos.** En este estudio observacional-retrospectivo con seguimiento, a partir de ADN genómico del paciente, se preparó la biblioteca del exoma de la muestra con el kit TruSeq Rapid Exome Library Preparation (Illumina) que incluye >340,000 sondas para la captura de 214,405 exones. Se realizó una secuenciación de tipo pair-end de 75 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 (beta) (Illumina). Las mutaciones fueron validadas por el método de Sanger.

**Resultados.** Previamente, por medio de aCGH, se identificaron >240 Mb de homocigosidad en el genoma del paciente. Dentro de estas, el paciente presentó 2 mutaciones missense, una en el gen *SPAG17* (c.1069G>C, p.Asp357His) y otra en *WDR35* (c.1415G>A, p.Arg472Gln) con una frecuencia poblacional de 1.9e-4 y 4.1e-5, respectivamente, siendo este el primer paciente que las presenta de forma homocigota y conjunta. *In silico*, ambas mutaciones ocasionan inestabilidad para las proteínas codificadas debido a la pérdida (*SPAG17*) o ganancia (*WDR35*) de una región  $\alpha$ -hélice y se predicen como patogénicas. Ambos genes tienen un papel importante en la estructura y funcionamiento de las estructuras ciliares. Mutaciones en *WDR35* se han asociado con Displasia Cráneo-Ectodérmica 2 (CED2) (OMIM 613610), la cual comparte múltiples características con el cuadro clínico del paciente. Mutaciones en *SPAG17* se han asociado a un decremento en el tamaño de los cilios provocando acumulación de moco y dificultades respiratorias, así como con malformaciones esqueléticas y de cerebro (3), concordando ambas características con lo observado en el paciente.

**Conclusiones.** Debido al fenotipo tipo CED del paciente con las ciliopatías y el análisis de los datos, las mutaciones en *SPAG17* y *WDR35* son las responsables del fenotipo del paciente. Finalmente, el fenotipo complejo del paciente, sugiere un nuevo síndrome digénico de ACM.

**Agradecimientos.** Al paciente y sus padres por su colaboración y a CONACYT por el financiamiento del proyecto bajo el número de registro 268123. Registro ética UANL: BI15-003. MMRS fue apoyada con una beca de CONACYT.

### Bibliografía.

1. DeSilva M, Munoz FM, McMillan M, Kawai AT, Marshall H, et al. 2016. *Vaccine* 34:6015-26.
2. Bertier G, Héту M, Joly Y. 2016. *BMC Medical Genomics* 9:52.
3. Teves ME, Nagarkatti-Gude DR, Zhang Z, Strauss JF. 2016. *Cytoskeleton* 73:3-22.

## EFFECTO DE LAS VARIANTES R230C E I883M DE *ABCA1* SOBRE LA FORMACIÓN DE MICROPARTÍCULAS ENDOTELIALES *IN VITRO*, EN CONDICIONES BASALES Y EN RESPUESTA A LPS Y LDL-OX

Leonor Jacobo Albavera (1), Esmeralda Robles Romero (1), Araceli Páez Arenas (2), Felipe Massó Rojas (2), Eduardo Martínez Martínez (1), Lourdes Arriaga Pizano (3), Patricia Miranda Cruz (3), Oscar Pérez Mendéz (2), Teresa Villarreal Molina (1)

1) Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN); 2) Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH); 3) Centro Médico Nacional Siglo XXI.

[ljacobo@inmegen.gob.mx](mailto:ljacobo@inmegen.gob.mx)

*Palabras clave: Variantes genéticas, ABCA1, Micropartículas.*

**Introducción.** Estudios epidemiológicos indican que los niveles séricos de LDL-C elevados y de HDL-C bajos son factores de riesgo independientes para la enfermedad arterial coronaria (EAC). Estudios de aleatorización mendeliana reportan que las variantes genéticas que se asocian a una elevación o disminución de los niveles séricos de LDL-C se asocian a riesgo de EAC en el mismo sentido (1). Sin embargo, las variantes asociadas a niveles séricos de HDL-C no siempre se asocian a EAC, o se asocian a la EAC en sentido inverso al esperado por su efecto sobre las HDL-C (2). Esto sugiere que el mecanismo por el cual la variación genética en *ABCA1* afecta el riesgo de EAC no está mediado por su efecto en los niveles de HDL-C. La proteína *ABCA1* tiene un papel crucial en el eflujo de colesterol para formar HDL-C, pero también juega un papel importante en la formación de micropartículas (MPs) por su función de flopsa, catalizando el transporte de fosfatidilserina (3). Las MPs son vectores potentes de información biológica que pueden jugar un papel en la fisiopatología de enfermedades como la EAC, por lo que el efecto de la variación genética en *ABCA1* sobre el riesgo de EAC podría estar mediado por su efecto en la producción de MPs.

El objetivo del presente trabajo fue analizar si dos variantes del gen *ABCA1*, R230C (asociada a menores niveles de HDL-C, pero a menor riesgo de EAC) e I883M (no asociada a niveles de HDL-C pero sí a mayor riesgo de EAC) afectan la capacidad de células endoteliales (HUVEC) de formar micropartículas endoteliales (MPEs) en condiciones basales y en respuesta a estímulos aterogénicos (LPS y LDL-ox).

**Material.** Cultivos de HUVEC provenientes de 53 cordones umbilicales de niños aparentemente sanos, colectados en el Hospital General de Tláhuac, con carta de consentimiento firmada por la madre.

**Métodos.** Se extrajo el DNA y se genotiparon las variantes R230C e I883M con sondas Taqman en los 53 cultivos. Se seleccionaron 5 cultivos al azar de los diferentes genotipos de ambas variantes, éstos se trataron durante 24 h con lipopolisacárido (LPS) y

lipoproteínas de baja densidad oxidadas (LDL-ox). Se recolectaron los sobrenadantes en condiciones basales y después de los estímulos; se obtuvieron las MPEs a partir de los sobrenadantes mediante ultracentrifugación y se cuantificaron por citometría de flujo. Se comparó la producción total de MPEs en sobrenadantes en estado basal y después de los estímulos en cultivos con diferentes genotipos de las variantes R230C e I883M de *ABCA1*, mediante la prueba de U de Mann-Whitney, utilizando el programa SPSS v23.

**Resultados.** Independientemente del genotipo del cultivo, la producción de MPEs aumentó significativamente al estimular con LDL-ox, comparada con la producción en estado basal ( $P=0.022$ ) y no hubo cambios significativos con el estímulo de LPS. El número de MPEs en cultivos R230C fue significativamente menor al de cultivos R230R tanto en condiciones basales ( $P=0.035$ ) como después del estímulo con LDL-ox ( $P=0.008$ ). No se observaron diferencias significativas en la producción de MPEs de acuerdo al genotipo de la variante I883M en el estado basal o después de los estímulos.

**Conclusiones.** Este es el primer estudio que reporta el efecto de variantes genéticas de *ABCA1* en la producción de MPEs. La variante R230C parece disminuir la función de producción de micropartículas en respuesta a LDL-ox, lo cual es congruente con su asociación a un menor riesgo de EAC.

**Agradecimientos.** Este proyecto fue financiado por CONACYT (FOSISS 2015-2; No. de Proyecto 261858) y por el INMEGEN (No. de Proyecto 169).

### Bibliografía.

1. Khera AV, Kathiresan S. 2017. Nat Rev Genet 18:331-344.
2. Villarreal-Molina T, Posadas-Romero C, Romero-Hidalgo S, Antúnez-Argüelles E, Bautista-Grande A, et al. 2012. PLoS One 7: e49285.
3. Wang S, Smith JD. 2014. Biofactors 40:547-554.

## **IDENTIFICACIÓN DE MICRODELECCIONES EN LA REGIÓN 15Q13.3 EN PACIENTES CON CRISIS DE AUSENCIA Y EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL.**

Aurelio Jara Prado<sup>1</sup> Gabriela Sedano González<sup>1</sup>, Jorge L. Guerrero Camacho<sup>1</sup>, Adriana Ochoa Morales<sup>1</sup>, Leticia Martínez Ruano<sup>1</sup>, Alejandra Camacho Molina<sup>1</sup>, David José Dávila Ortiz de Montellano<sup>1</sup>, Laura Hernández Vanegas<sup>2</sup>, Iris E. Martínez Juárez<sup>2</sup>.

1 Departamento de Genética y Biología Molecular, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS

2 Clínica de Epilepsia, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS

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

Palabras clave: Epilepsia, genes, mutación

**Introducción:** Las epilepsias generalizadas idiopáticas (EGI) son un grupo de padecimientos con fondo genético, en los que un pequeño porcentaje ha sido identificado la causa genética. Por otro lado, un número variable de copias (CNV's) como deleciones o duplicaciones del DNA, han sido reconocidos como importantes contribuyentes de las alteraciones en el neurodesarrollo con herencia compleja, incluyendo a la epilepsia. Tres microdeleciones (15q13.3, 15q11.2 y 16p13.11), han sido establecidas como factores de riesgo para las EGI, específicamente las microdeleciones en la región 15q13.3. Se sabe que este síndrome por microdelección 15q13.3 aumenta el riesgo para la epilepsia con crisis de ausencia como para el retraso mental, probablemente es la frecuencia de esta variable la que aumente el solapamiento de los fenotipos<sup>2</sup>. Se ha encontrado una frecuencia del 1% en pacientes con EGI, pero es raro en sujetos sin epilepsia. En la región 15q13.3 se encuentran genes involucrados para el desarrollo de la epilepsia como el gen CHRNA7<sup>1</sup>.

**Objetivo:** Realizar la búsqueda de CNV's en la región genómica 15q13.3, en el gen CHRNA7, en pacientes con epilepsia de ausencias (AUS) y ausencias que evolucionan a epilepsia mioclónica juvenil (AUS/EMJ).

**Sujetos y métodos:** Se estudiaron 47 pacientes (29 pacientes con crisis de ausencias y 18 pacientes con ausencias que evolucionaron a epilepsia mioclónica juvenil (EMJ) de la clínica de Epilepsia del INNN, con un rango de edad de 11-18 años, El diagnóstico se llevó a cabo por al menos dos epileptólogos, También se reclutaron 111 sujetos sin antecedentes de epilepsia como controles con un rango de edad de 18-65 años. El

protocolo fue aprobado por el comité de Investigación y de ética del INNN. Todos los participantes firmaron carta de consentimiento informado. Se les tomo una muestra de sangre periférica para extracción de DNA. La determinación de los CNV's en la región 15q13.3 se realizó por delta-deltaCt qPCR en tiempo real en un equipo StepOne (AppliedBiosystems, USA).

**Resultados:** Se encontraron duplicaciones en 2 pacientes (4.25%) y 2 controles (1.8%).

**Discusión y conclusión:** La asociación de la región 15q13.3 y el desarrollo de epilepsia en la mayoría de los reportes está relacionada a la presencia de microdeleciones y existen pocos datos que sugieran participación de las microduplicaciones, debido a que se han encontrado también en población general como este estudio. Sin embargo, estas microduplicaciones se han encontrado en pacientes con otras enfermedades neurológicas, de manera que la falta de penetrancia, podría enmascarar la enfermedad en los sujetos controles, por lo que se necesitan más estudios para identificar la fisiopatología de las duplicaciones en el gen CHRNA7.

Bibliografía.

1 Sharp AJ, M. H. (2008). A recurrent 15q.13.3 microdeletion syndrome associated with mental retardation and seizure. *Nat.Genet.*, 322-328.

2 Miller DT1, S. Y. (2009). Microdeletion/duplication at 15q13.2q13.3 among individuals with features of autism and other neuropsychiatric disorders. *J. Med. Genet.*, 242-248.



## VARIANTES ALÉLICAS EN LOS GENES DE *LPA* E *IL-6* Y SU ASOCIACIÓN CON EVENTOS CARDIOVASCULARES EN POBLACIÓN MEXICANA

Lirio I. López Salazar<sup>1</sup>, E. Alhelí Hernández-Tobías<sup>2</sup>, Gino Noris<sup>3</sup>, Carla Santana<sup>3</sup>, Nadia Quiroz-Jiménez<sup>1</sup>, Abraham Majluf<sup>4</sup>, Rocío Gómez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Toxicología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional (Cinvestav-IPN), Ciudad de México, México. <sup>2</sup>Universidad Autónoma de Nuevo León, Facultad de Salud Pública y Nutrición, Monterrey, Nuevo León, México. <sup>3</sup>Laboratorio BIMODI (Biología Molecular Diagnóstica), Querétaro, Qro., México. <sup>4</sup>Unidad de Investigación Médica en Trombosis, Hemostasia y Aterogénesis, IMSS, Ciudad de México, México.

e-mail: liriolopez@cinvestav.mx, mrgomez@cinvestav.mx

*Lipoproteína(a)*, *Interleucina-6*, *Enfermedades Cardiovasculares*

**Introducción:** Las enfermedades cardiovasculares (ECV) en general, y el accidente cerebrovascular (ACV) y el infarto al miocardio (IM) en particular, son las principales causas de muerte en el mundo<sup>1</sup>. Estas enfermedades tienen una patología compleja donde el factor genético tiene un papel crítico, lo que está relacionado con la alta tasa de heredabilidad de las mismas<sup>2</sup>. Diversos genes relacionados en el metabolismo de lípidos, la inflamación, la coagulación y el estrés oxidante se han visto relacionados con su desarrollo<sup>3</sup>. Particularmente, la Lipoproteína(a) - Lp(a)- y la interleucina-6 (IL-6) han sido ampliamente estudiados en diversas poblaciones sin mostrar resultados concluyentes. Aprovechando la multiétnicidad de la población mexicana, en el presente estudio se evaluó la contribución de cuatro marcadores polimórficos tipo SNP en los genes de *LPA* e *IL6* con las ECV mediante un estudio de casos y controles. La distribución genética de un control genómico (CG) y un control ancestral (CA) fueron evaluados simultáneamente con el fin de evitar falsas asociaciones.

**Material:** Se analizaron 780 individuos (1560 cromosomas) mexicanos, no relacionados entre sí. Se analizaron 204 casos con ACV e IM y sus respectivos controles pareados por edad y sexo. Se incluyeron un CG (n=289) y un CA (n=89), este último incluyó muestras de los grupos Nativos Americanos: Mazahuas, Me'Phaas y Nahuas.

**Métodos:** La discriminación alélica fue realizada por medio de PCR en tiempo real empleando el método de *Taqman*®. Para el análisis estadístico genético se utilizaron los software Arlequín v.3.5 y Genéx v.4.05<sup>4</sup>. Los parámetros estadísticos para las variables paramétricas y no paramétricas fueron realizados empleando el software STATA v12.0.

**Resultados:** Importantes significancias estadísticas ( $P < 0.05$ ) en los factores de riesgo clásicos (hipertensión, hipercolesterolemia y hábito tabáquico) fueron encontradas entre los casos y controles. Mientras que las diferencias genéticas entre los mismos grupos fueron marginales. Particularmente, el alelo de riesgo (G) del polimorfismo *LPA*-rs9457951 mostró una sutil diferencia (OR = 2.85,  $95\%$ IC 0.95-8.60,  $P = 0.05$ ), lo

que fue corroborado por medio de un modelo aditivo (GG + GC; OR = 3.71,  $95\%$ IC 1.03-13.26,  $P = 0.04$ ). El análisis de combinaciones multialélicas utilizando los alelos de riesgo reportados indicaron que la combinación de *LPA*-rs10455872-G y *LPA*-rs3798220-C mostraron diferencias significativas (OR = 2.28,  $95\%$ IC 1.02-5.09,  $P = 0.03$ ), mientras que la combinación entre *LPA*-rs10455872-G e *IL6*-rs1800795-C presentó una diferencia marginal (OR = 4.06,  $95\%$ IC 0.96-17.16,  $P = 0.05$ ) con las ECV, mostrando una relación estadística con la ganancia de peso ( $P = 0.02$ ). Estos hallazgos están soportados por el desequilibrio con respecto a la ecuación de Hardy-Weinberg encontrado en los casos provocado por un exceso de homocigotos ( $F_{IS} = 0.086$ ;  $P = 0.027$ ); no así en el resto de las poblaciones de estudio.

Interesantemente, el alelo de riesgo (C) para el polimorfismo *LPA*-rs3798220 fue más prominente en las poblaciones Amerindias (0.42 a 0.71) en comparación con las poblaciones Hispánicas ( $\leq 0.20$ ) y las poblaciones del resto del mundo ( $\leq 0.10$ ), sugiriendo la posible contribución de este linaje con el desarrollo de ECV.

**Conclusiones:** Nuestros hallazgos soportan la participación de *LPA* en el riesgo para el desarrollo de ECV, lo que esta soportado por estudios previos. Cabe destacar la importancia de incluir diferentes *loci* en los estudios de asociación genética para la identificación de genes de susceptibilidad.

**Agradecimientos:** Este estudio fue realizado con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt) del proyecto FOSISS-261268 (para R.G.) y el apoyo económico a través de la beca de maestría (para L.I.L.S.) No. 396941.

### Bibliografía

1. WHO. 2015.
2. O'Donnell CJ, Nabel EG. 2011. N Engl J Med. 365(22): 2098-109.
3. Schmidt K, Noureen A, Kronenberg F, Utermann G. 2016. J Lipid Res. jlr. R067314.
4. Excoffier L, Laval G, Schneider S. A. 2005. Evol Bioinforma. 1:47-50.

## ANÁLISIS DEL POLIMORFISMO rs2302685 DEL GEN *LRP6* EN PACIENTES MEXICANOS CON OBESIDAD

Diana Karen Mendiola Soto<sup>2</sup>, Yolanda Saldaña-Alvarez<sup>2</sup>, María Guadalupe Salas-Martínez<sup>2</sup>, Lorena Orozco<sup>2</sup>.

Posgrado en Ciencias Médicas Odontológicas y de la Salud -UNAM<sup>1</sup>, Instituto Nacional de Medicina Genómica-SS<sup>2</sup>. [lorozco@inmegen.gob.mx](mailto:lorozco@inmegen.gob.mx).

*Palabras clave: Polimorfismos, asociación, susceptibilidad.*

**Introducción.** La adipogénesis, es un proceso en el cual las células mesenquimales no diferenciadas se transforman en células capaces de almacenar lípidos y secretar adipocinas. En la obesidad, éste proceso está incrementado, dando como consecuencia una expansión y acumulación de tejido adiposo, que se asocia con un mayor riesgo a desarrollar enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Está bien establecido, que la vía Wnt- $\beta$ /catenina, es un importante regulador de la adipogénesis (1), sin embargo, a la fecha existen muy pocos reportes de la implicación que los factores genéticos de esta vía tienen en este proceso. En este sentido, en este trabajo se analizó el SNP no sinónimo rs2302685 Ile1062Val del gen *LRP6*, uno de los principales reguladores de ésta vía (2), para determinar su participación en la adipogénesis, un proceso importante en la etiología de la obesidad.

**Objetivo.** Determinar si el polimorfismo rs2302685C/T del gen *LRP6* se asocia con obesidad en población adulta mexicana.

**Material y Métodos.** Se realizó un estudio de asociación en 648 pacientes adultos con obesidad (IMC  $>30$  kg/m<sup>2</sup>) y 385 controles adultos (IMC entre 20 y 25 kg/m<sup>2</sup>), captados de tres instituciones del ISSSTE, en la Ciudad de México. El SNP rs2302685 del gen *LRP6* se analizó mediante discriminación alélica por el método TaqMan. El equilibrio de Hardy Weinberg (HWE), así como la asociación de esta variante fue evaluada por FINETTI y EPI INFO, respectivamente. Las regresiones lineales se realizaron con el programa PLINK.

**Resultados.** La distribución de los genotipos en los casos y los controles se observaron en HWE. Al comparar las frecuencias alélicas y genotípicas entre casos y controles, el alelo menor (C) mostró asociación con protección a desarrollar obesidad (OR=0.689, IC 95%0.496-0.958, P=0.026), bajo un modelo dominante

(OR=0.56, IC95%0.39-0.82, P=0.002) y bajo un modelo aditivo (OR=0.61, IC95%0.43-0.88, P=0.007). Además se analizó el IMC como un rasgo cuantitativo bajo un modelo aditivo y tomando el género y la edad como covariables. Este estudio mostró que en individuos portadores del alelo menor de éste polimorfismo, el IMC es 1.004 Kg/m<sup>2</sup> menor que para aquellos que tienen el alelo mayor ( $\beta=1.004$ , P=0.05). Finalmente, se observó que portadores del alelo menor de éste polimorfismo, el colesterol es 10 mg/dL mayor que para los portadores del alelo mayor ( $\beta=10$ , P=0.006). Por otro lado, al comparar las frecuencias de nuestro estudio con las de otras poblaciones, se observaron frecuencias similares con las poblaciones; mexicana de Los Ángeles, yoruba, asiática y japonesa, pero significativamente diferentes con las poblaciones caucásica e ibérica.

**Conclusiones.** Por primera vez, se reporta asociación de un polimorfismo en el gen *LRP6* con IMC. El alelo menor de la variante rs2302685 (C) presentó asociación con protección a padecer obesidad en nuestra población. También se documentó una influencia de éste alelo en los niveles de colesterol total. Ésto sugiere que el gen *LRP6* y por lo tanto la vía Wnt- $\beta$ /catenina pueden tener un papel importante en el proceso de adipogénesis y por consecuencia en la obesidad.

### Bibliografía.

1. Christodoulides C, Lagathu C, Sethi JK, Vidal-Puig A. 2009. Trends Endocrinol Metab. 20:16-24.
2. Peröbner I, Karow M, Jochum M, Neth P. 2012. Biochem Cell Biol. 2012 44:1970-1982.
3. van Meurs JB, Rivadeneira F, Jhamai M, Hugens W, Hofman A, et al. 2006. J Bone Miner Res.21:141-50.
4. Riancho JA, Olmos JM, Pineda B, García-Ibarbia C, Pérez-Núñez MI, et al. 2011. Eur J Endocrinol. 164:123-31.

# DESARROLLO DE UN SISTEMA BIOINFORMÁTICO AUTOMATIZADO PARA EL DIAGNÓSTICO GENÓMICO DE VARIANTES PATÓGENICAS

Gino Noris<sup>1</sup>, Juan Caballero<sup>2</sup>, Karla Fuentes<sup>1</sup>, Jorge Alberto Guerrero<sup>1</sup>, Rocío Gómez<sup>3</sup>, Carla Santana<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratorio Biología Molecular Diagnóstica (BIMODI), <sup>2</sup>KBioinformatics, <sup>3</sup>Departamento de Toxicología, Cinvestav-IPN. bimodi@yahoo.com

Palabras Clave: *Bioinformática, Exoma, NGS*

**Introducción.** La práctica eficiente de la medicina preventiva y personalizada requiere del diagnóstico genómico oportuno para la detección de alteraciones genéticas que requieren atención. Recientemente se han desarrollado plataformas de secuenciación masiva de ADN que disminuyen el tiempo y costo para el análisis de una gran cantidad de secuencias genéticas, permitiendo el análisis simultáneo de paneles de varios cientos de genes, la secuenciación del exoma o genomas completos. A la fecha existen sistemas que solo realizan partes de los procesos bioinformáticos necesarios para el análisis de variantes genómicas de impacto clínico, estos son: validación de la cantidad y calidad de las secuencias; alineación de fragmentos al genoma de referencia; identificación de variantes respecto y filtrado o priorizado para asignación de variantes patogénicas o de significado clínico.

**Objetivo:** Desarrollar, implementar y validar un sistema bioinformático integral y automatizado capaz de identificar variantes genómicas con impacto clínico.

**Material.** Las bibliotecas exómicas se obtuvieron con reactivos **SureSelect v4.0** (Illumina) y se analizaron en un secuenciador **HiSeq 4000** (Illumina). El sistema de procesos está compuesto por los siguientes programas: **FastQC, SpeedSeq (BWA, Samtools, Freebayes), BedTools, Gemini, Exomiser** y la implementación de un **algoritmo de detección de delección de exones**. Se utiliza para el análisis el genoma de referencia derivado del proyecto 1000 Genomas. La plataforma bioinformática corre en una computadora con: 2 Procesadores Intel Xeon, 128 GB en RAM DDR3, 1 Disco SSD de 256 GB, 5 Discos de almacenamiento de 4 TB cada uno. Como sistema operativo se instaló la distribución Fedora Linux versión 23 para servidores.

**Métodos.** Se integró un sistema bioinformático automatizado de diversos softwares de licencia pública para el manejo y análisis de datos genómicos. Los pasos del pipeline consisten en: 1.- Análisis con FastQC como control de calidad. 2.- Los fragmentos son alineados al genoma de referencia (GRCh37) usando BWA como programa de alineamiento, esto genera un archivo en formato BAM. 3.- Con BedTools el archivo BAM se convierte al formato BED, que será usado para detectar variantes estructurales y un análisis de control de calidad de las regiones esperadas. 4.- El archivo BAM es usado para llamar variantes genéticas cortas (SNPs e Indels cortos) con FreeBayes generando un archivo en formato VCF. 5.- El sistema corre un proceso de evaluación de cobertura en los exones esperados, con esos datos evalúa

si existen regiones con cobertura nula y los marca como delecciones, integrándolos en el VCF final. 6.- Las variantes encontradas son priorizadas con Gemini, usando información de impacto en genes y frecuencia alélica en poblaciones. Se genera un reporte en HTML para hacer filtrados. 7.- Los datos de variantes se integran en una interfaz para Exomiser para poder usar esta herramienta en la priorización.

**Resultados.** La plataforma bioinformática se utilizó para analizar a 10 pacientes diagnosticados con Distrofia muscular y 10 pacientes con distintas enfermedades genéticas mendelianas (Osteogenesis Imperfecta, Síndrome de Pfeiffer, Síndrome de Apert, Síndrome de Hallevorden-Spatz, Acondroplasia, etc...), pudiendo encontrar las alteraciones genéticas que explican el padecimiento; las cuales fueron confirmadas mediante MLPA o Secuenciación Sanger. Sólo en el caso de dos pacientes con Distrofia Muscular, cuya mutación consistía en una duplicación del exón 2 del gen DMD, no fue posible detectar la alteración con la plataforma bioinformática pues ésta sólo detecta delecciones homocigotas, SNPs e Indels. Estamos en proceso de generar un algoritmo para lograr detectar delecciones heterocigotas y alteraciones en el número de copias.

**Conclusiones.** Nuestra plataforma Bioinformática se encuentra en condiciones para la detección de variantes genéticas patogénicas que producen enfermedades mendelianas monogénicas. Además, se han sentado las bases para modificarla y utilizarla para realizar estudios de diagnóstico de propensión o susceptibilidad genéticas de padecer enfermedades complejas, y para estudios de farmacogenómica y nutrigenómica.

**Agradecimientos.** Agradecemos al Fondo de Innovación Tecnológica de la SE y el CONACyT por el apoyo para el desarrollo del Proyecto 25954, a los colaboradores de BIMODI por su ayuda en la logística, al CRIT de Irapuato y al CRIQ y sus pacientes por la donación de muestras y a los Doctores Saúl Neri y Marco Torres por su ayuda en la recolección de muestras y análisis de resultados.

## Bibliografía.

1. Zemojtel T, Köhler S, Mackenroth L, Jäger M, Hecht J, et al. 2014 Sci Transl Med Vol. 6, pp. 252ra123
2. Bone WP, Washington NL, Buske OJ, Adams DR, Davis J, et al. 2015 Genet Med vol: 18, pag: 608-617
3. Liu X, Jian X & Boerwinkle E, 2011 Human Mutation vol: 32, pag: 894-899

## ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO VAL66MET Y EL TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADO EN POBLACIÓN MEXICANA.

Miguel Ángel Ramos Méndez<sup>1</sup>, Thelma Beatriz González Castro<sup>1</sup>, Yazmín Hernández Díaz<sup>1</sup>, Carlos Alfonso Tovilla Zárate<sup>2</sup>, Candelario Rodríguez Pérez<sup>1</sup>

<sup>1</sup> UJAT, División Académica de Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Tabasco, México. <sup>2</sup> UJAT, División Multidisciplinaria de Comalcalco, Comalcalco, Tabasco, México.  
MARM: [angel\\_mar@live.com.mx](mailto:angel_mar@live.com.mx), TBGC: [thelma.glez.castro@gmail.com](mailto:thelma.glez.castro@gmail.com).

Palabras clave: Suicidio, Ansiedad, Asociación.

**Introducción.** Los trastornos de ansiedad se asocian con deterioros en las funciones profesionales, sociales, familiares de los pacientes y se relacionan en el desarrollo de varias psicopatologías. Diversos estudios de asociación han establecido que la patofisiología de los trastornos de ansiedad tiene un componente genético; siendo el más estudiado la variante Val66Met del gen BDNF. Pero a pesar de las diversas investigaciones aún no se establecen resultados concluyentes.

El objetivo fue explorar la asociación entre el polimorfismo del BDNF Val66Met (rs6265) y el trastorno de ansiedad generalizada en individuos mexicanos.

**Material.** En la PCR se utilizó 5µL de volumen final. La intensidad de la fluorescencia fue medida en el 7500 Real-Time PCR system v2.1 software.

**Métodos.** La evaluación de los pacientes fue por psiquiatría basada en el DSM-IV y a través del STAI. El ADN genómico fue extraído de los leucocitos de sangre periférica. Los genotipos BDNF rs6265 fueron analizados utilizando PCR punto final y la asociación de con el riesgo de trastorno de ansiedad generalizada (TAG) se evaluó por cuatro modos de herencia.

### Resultados.

Tabla 1. Características socio-demográfica de la población de estudio mexicana.

	Controles n (%)	Casos n (%)	X <sup>2</sup>	p
<b>Genero</b>				
Hombre	62 (45.3)	13 (17.3)	16.5	<0.05
Mujer	75 (54.7)	62 (82.7)		
<b>Nivel socio-económico</b>				
Alto	0	0	2.1	0.09
Medio	48 (35)	34 (45.3)		
Bajo	89 (65.0)	41 (54.7)		
	<b>Promedio</b>	<b>Promedio</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
Edad	35.34	44.72	-4.3	<0.01
Escolaridad	14.54	7.01	12.1	<0.01
IMC	25.57	28.04	-3.6	<0.01

Tabla 2. Frecuencias genotípicas y alélicas de Val65Met.

rs6265	Casos n=75 n (%)	Control n=137 n (%)
Val-Val	61 (81.3)	93 (67.9)
Val-Met	13 (17.3)	39 (28.5)
Met-Met	1 (1.3)	5 (3.6)
Val	135 (90.0)	225 (82.1)
Met	15 (10.0)	49 (17.9)
OR (95%)	1.96 (1.05-3.63)	

Tabla 3. Frecuencias genotípicas y alélicas de Val65Met por género.

rs6265	Casos	Controles	Casos	Controles
	Hombre n (%)		Mujer n (%)	
Val-Val	11(84.6)	42 (67.7)	50 (80.6)	51 (68.0)
Val-Met	2 (15.4)	18(29.0)	11 (17.7)	21 (28.0)
Met-Met	0	2 (3.3)	1 (1.7)	3 (4.0)
Val	24 (92.3)	102 (82.2)	111 (89.5)	123 (82.0)
Met	2 (7.7)	22 (17.8)	13 (10.5)	27 (18.0)
OR(95%)	2.58 (0.56-11.77)		1.84 (0.92-3.18)	

**Conclusiones.** El alelo Met confiere un mayor riesgo de tener un trastorno de ansiedad entre los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada y el grupo de comparación.

**Agradecimientos.** Agradezco a la UJAT por el apoyo económico brindado.

### Bibliografía.

- González-Castro TB, et al. Association of the 5HTR2A gene with suicidal behavior: case-control study and updated meta-analysis. BMC psychiatry. 2013; 13:25.
- Gonzalez-Castro TB, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) Val66Met genetic polymorphism in bipolar disorder: a case-control study, comorbidities, and meta-analysis of 16,786 subjects. Bipolar disorders. 2015;17(1):27-38.
- Sun MM, et al. BDNF Val66Met polymorphism and anxiety/depression symptoms in schizophrenia in a Chinese Han population. Psychiatr Genet. 2013;23(3):124-9.
- Wang Y, et al. BDNF Val66Met polymorphism and plasma levels in Chinese Han population with obsessive-compulsive disorder and generalized anxiety disorder. J Affect Disord. 2015;186:7-12

## CARACTERIZACIÓN DE POLIMORFISMOS EN LOS GENES *SNCA*, *UBE2K*, *ALDH1A1*, *HSPA8*, *SKPIA* Y *PSMC4* EN SUJETOS CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

Ada Sandoval Carrillo<sup>1\*</sup>, Alma Cristina Salas Leal<sup>1</sup>, Francisco Xavier Castellanos Juárez<sup>1</sup>, Osmel La Llave León<sup>1</sup>, Edna Madai Méndez Hernández<sup>1</sup>, Gerardo Quiñones Canales<sup>2</sup>, Luis Ángel Ruano Calderón<sup>3</sup>, Oscar Arias Carrión<sup>4</sup> y José Manuel Salas Pacheco<sup>1</sup>

1. Instituto de Investigación Científica, UJED-Durango

2. Hospital General Santiago Ramón y Cajal-ISSSTE, Durango

3. Hospital General 450, Durango

4. Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

\*adda-sandoval@hotmail.com

Palabras clave: Enfermedad de Parkinson, *SNCA*, rs356219.

**Introducción.** La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa que se manifiesta como una desregulación en el control del movimiento (1). A la fecha se han realizado numerosos estudios que han asociado variantes génicas con la EP en diversas poblaciones; sin embargo, este tipo de estudios son muy escasos en población mexicana.

El objetivo de este estudio fue determinar las frecuencias alélicas y genotípicas de los polimorfismos rs3764435 de *ALDH1A1*, rs234365 de *PSMC4*, rs2110585 de *SKPIA*, rs305124 de *UBE2K*, rs2236659 de *HSPA8* y rs356219 de *SNCA* y su asociación con la EP.

**Métodos.** Se reclutaron 45 casos y 70 controles. La extracción de DNA se realizó con el método de Irampur (2). La genotipificación se realizó por PCR tiempo real usando sondas taqman. Los análisis se llevaron a cabo en el programa SNPStats y SPSS.

**Resultados.** El análisis de las frecuencias alélicas y genotípicas evidenció que el polimorfismo rs356219 del gen *SNCA* es un factor de riesgo para la EP (OR=2.8, IC95 1.277-6.163, p=0.009). Así mismo, el genotipo AA del polimorfismo rs2236659 del gen *HSPA8* actúa como factor protector (OR=0.26, IC95 0.07-0.95, p=0.042) (Tabla 1).

**Conclusiones.** Nuestros resultados confirman lo reportado previamente en otras poblaciones en los que se ha observado que el alelo G del polimorfismo rs356219 del gen *SNCA* incrementa el riesgo de la EP. Además, los resultados obtenidos con el polimorfismo rs2236659 de gen *HSPA8* sugieren que el genotipo A/A es un factor protector para la EP.

**Agradecimientos.** Este trabajo fue financiado por CONACYT-FOSISS-233092 a Ada Sandoval Carrillo.

Tabla 1. Frecuencias alélicas y genotípicas de polimorfismos de los genes *SNCA*, *ALDH1A1*, *SKPIA*, *PSMC4*, *UBE2K* y *HSPA8* en pacientes con EP (casos) e individuos sanos (controles).

	MAF	Casos n= 45	Controles n= 70	OR	IC = 95%	Valor de p	
rs356219 <i>SNCA</i>	A→G A= 0.48	A	0.3	0.46	1		
		G	0.7	0.54	1.96	1.12 – 3.44	0.018 *
		A/A + A/G	0.49	0.73	1		
		G/G	0.51	0.27	2.8	1.28 – 6.23	0.009 *
rs3764435 <i>ALDH1A1</i>	A→C C= 0.41	A	0.5	0.47	1		
		C	0.5	0.53	0.89	0.52 – 1.52	0.674 *
		A/A	0.2	0.24	1		
		A/C	0.59	0.46	1.53	0.58 – 4.01	0.388 *
rs2110585 <i>SKPIA</i>	A→C A= 0.18	C/C	0.2	0.3	0.88	0.49 – 1.60	0.691 *
		A	0.19	0.18	1		
		C	0.81	0.82	0.90	0.45 – 1.79	0.781 *
		A/A	0.07	0.04	1		
rs234365 <i>PSMC4</i>	A→G A= 0.33	A/C	0.25	0.27	0.56	0.07 – 4.16	0.576 *
		C/C	0.68	0.69	0.79	0.34 – 1.83	0.586 *
		A	0.17	0.12	1		
		G	0.83	0.88	0.69	0.32 – 1.46	0.335 *
rs305124 <i>UBE2K</i>	T→C C= 0.17	A/A	0.02	0.01	1		
		A/G	0.29	0.21	1.15	0.05 – 23.55	0.924 *
		G/G	0.69	0.77	0.64	0.15 – 2.72	0.551 *
		T	0.88	0.9	1		
rs305124 <i>UBE2K</i>	T→C C= 0.17	C	0.12	0.1	1.25	0.54 – 2.89	0.597 *
		T/T	0.78	0.8	1		
		T/C	0.2	0.2	1.07	0.41 – 2.79	0.884 *
		C/C	0.02	0	N/A		
rs2236659 <i>HSPA8</i>	G→A G= 0.16	G	0.09	0.03	1		
		A	0.91	0.97	0.30	0.08 – 1.03	0.056 *
		G/G	0	0	N/A		
		G/A	0.18	0.06	1		
rs2236659 <i>HSPA8</i>	G→A G= 0.16	A/A	0.82	0.94	0.26	0.07 – 0.95	0.042 *
		A/A	0.82	0.94	0.26	0.07 – 0.95	0.042 *

\* Chi-cuadrada de Pearson significativa con una  $p \leq 0.05$

N/A, no aplica.

### Bibliografía.

- Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet neurology*. 2009;8(12):1128-39.
- Iranpur MV & Esmailzadeh AK. Rapid Extraction of High Quality DNA from Whole Blood Stored at 4°C for Long Period. 2010.
- Fuchs J, T. A. Genetic variability in the *SNCA* gene influences alpha-synuclein levels in the blood and brain. *FASEB J*. 2008; 22 (5), 1327-34.
- Mata IF. A *SNCA* Variant Associated with Parkinson's Disease and Plasma  $\alpha$ -Synuclein Level. *Arch Neurol*. 2010; 67 (11), 1350-1356.

## ANÁLISIS DE VARIANTES GÉNICAS DE BAJA FRECUENCIA COMO FACTORES DE RIESGO PARA MIELOMENINGOCELE EN FAMILIAS MEXICANAS MESTIZAS

Adriana N. Velázquez Burciaga, Adolfo Aguayo Gómez, Luis A. Muñoz Tellez, Osvaldo M. Mutchinick.

Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. [osvaldo@unam.mx](mailto:osvaldo@unam.mx)

**Palabras clave:** mielomeningocele, variantes de baja frecuencia, microarreglo.

**Introducción.** El mielomeningocele (MMC) es la variedad más frecuente de defectos de cierre del tubo neural, representando más del 90% de los casos en nacidos vivos. En México, la prevalencia es de ~1/1,000 RNV<sup>1</sup>. La etiología es multifactorial y poco conocida. La heredabilidad estimada es del 60-70%. Los estudios de asociación genómica que identifican variantes comunes han fallado en explicar el riesgo total. Por tanto, se ha propuesto que el análisis de variantes de baja frecuencia, pudrían contribuir al riesgo con efectos genéticos mayores que las variantes comunes.

El objetivo fue analizar si determinadas variantes génicas con una frecuencia alélica menor del 10% son factores de riesgo asociados al MMC en una muestra de familias nucleares (tríos) mexicanas mestizas con un hijo(a) con mielomeningocele.

**Material.** Se estudiaron 500 tríos (caso, madre y padre) reclutados de 16 Centros de Rehabilitación Infantil Teletón, localizados en diferentes estados del país y un grupo control de 500 recién nacidos no malformados de las mismas regiones geográficas.

**Métodos.** La genotipificación se realizó mediante la plataforma de microarreglos GoldenGate de Illumina®, que incluyó un total de 768 variantes génicas. Para el presente estudio, fueron analizadas 112 variantes de 112 genes candidato que tuvieron una frecuencia del alelo menor de <10% en el grupo control. Se realizaron análisis de frecuencias alélicas y genotípicas, desequilibrio de transmisión alélica (TDT) y de interacción gen-gen (IGG). Los análisis se llevaron a cabo mediante los programas Plink 1.07 y Stata 12. Se consideró como diferencia estadísticamente significativa (DES) una  $p < 0.05$  ajustada por control genómico.

**Resultados.** El análisis entre casos y controles mostró DES de riesgo para MMC en variantes de los genes *CFLI*, *GAS1* y *APHIB*, con RM de 1.64 a 1.72. El análisis de TDT en familias mostró un desequilibrio de transmisión alélica para la variante rs35940413 del gen *PCNT* con una RM de 1.63 (IC95% 1.11-2.41). Además, se observaron 4 interacciones de riesgo entre variantes de sentido erróneo en los genes *PCNT*, *KDR*, *MMAA*, *TSCI*, *APEXI*, *CBS* y *CELSRI* (Tabla 1).

**Tabla 1. Resultados del análisis de asociación, TDT e interacción gen-gen.**

ANÁLISIS DE ASOCIACIÓN CASOS-CONTROLES				
GEN-Variante	RM	IC 95%	P	
<i>CFLI</i> - rs11227332	1.72	(1.30-2.28)	4.4x10 <sup>-4</sup>	
<i>GAS1</i> - rs12342165	1.97	(1.23-3.18)	0.009	
<i>APHIB</i> - rs117618017	1.64	(1.07-2.51)	0.037	
ANÁLISIS DE TDT EN TRIOS				
GEN-Variante	T/NT	RM	IC 95%	P
<i>PCNT</i> - rs35940413	67/41	1.63	(1.11-2.41)	0.026
ANÁLISIS DE INTERACCIÓN GEN-GEN				
GEN-Variante	GEN-Variante	RM	P	
<i>KDR</i> -rs1870377	<i>PCNT</i> -rs35940413	3.94 (1.24-12.4)	0.020	
<i>MMAA</i> -rs2270655	<i>TSCI</i> -rs1073123	3.83 (1.14-12.8)	0.030	
<i>APEXI</i> -rs2307486	<i>PCNT</i> -rs35940413	10.33 (1.14-93.8)	0.038	
<i>CBS</i> -rs5742905	<i>CELSRI</i> -rs12165943	10.34 (1.11-96.5)	0.040	

**Discusión y conclusiones.** La variante rs11227332 del gen *CFLI*, corresponde a un cambio de G por A, en el intron 1 y se ha reportado previamente como variante de riesgo para espina bífida<sup>3</sup>. El alelo G de la variante produce una disrupción en un factor de transcripción putativo de unión a CREB. El gen *GAS1* se encuentra reportado asociado a holoprosencefalia semilobar. *Gas1* murino regula positivamente la señalización de *Shh*<sup>4</sup>; además funciona como un gen supresor tumoral. Mutaciones bialélicas de pérdida de función del gen *PCNT* causan enanismo primordial osteodisplásico microcefálico tipo II y previamente no asociado con mielomeningocele. El análisis de interacción gen-gen mostró DES entre genes que participan en la formación de microtúbulos, angiogénesis y reorganización del citoesqueleto, metabolismo de carbohidratos, el ciclo de la cistationina y señalización de Wnt. Nuestros resultados muestran que determinadas variantes de baja frecuencia de ciertos genes (Tabla 1), representan posibles factores de riesgo genético para el MMC, y probablemente también, para otros defectos de cierre del tubo neural. Pudiendo participar estos en forma independiente o en interacción con otras variantes de otros genes candidato.

### Bibliografía.

- Mastroiacovo P, ICBDSR, 2014, Annual Report, online.
- Krupp DR, Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2014; 100(8), 642-6.
- Zhu H, et al.; (2007). BMC Med Genet. 2007; 8:12.
- Martinelli DC, Fan CM. Genes Dev. 2007;21(10): 1231-43.

### ENFERMEDADES METABÓLICAS

Clave	Mampara	Trabajo
EM 9	34	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE QUITOTRIOSIDASA, BETA-GLUCOSIDASA ÁCIDA Y LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEPATO-ESPLENOMEGALIA. <b>Luis Eduardo Becerra-Solano</b> , Sandra Mendoza-Ruvalcaba, Angélica Hernández, Yolanda Castillo-de León, Lisette Arnaud-López, José Elías García-Ortíz. <b>Unidad de Investigación Médica, UMAE Hospital de Pediatría - CMNO, IMSS</b> ; División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente-CMNO, IMSS; Servicio de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría - CMNO, IMSS; Departamento de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca; Dirección de Educación e Investigación, UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia - CMNO, IMSS.
EM 10	35	ESTUDIO DEL CONTROL DE LA EXPRESIÓN POR METILACIÓN DE LOS GENES <i>TLR2</i> , <i>TLR4</i> , <i>SLC2A9</i> , <i>SLC22A12</i> Y <i>ABCG2</i> EN LEUCOCITOS DE PACIENTES CON GOTA. <b>López Macay Ambar</b> , López Flores Alba Paulina, Agustín Navarro Ana Karen, Bautista Sánchez Diana, Manuell Barrios Rita Teresita, Aguilar Salinas Carlos A, Sánchez Chapul Laura, Sánchez Muñoz Fausto. Laboratorio de Enfermedades Neuromusculares, <b>Instituto Nacional de Rehabilitación</b> , Instituto Tecnológico de Estudios Superiores Monterrey, Laboratorio de endocrinología y enfermedades metabólicas INCMNSZ, Laboratorio de inmunología Instituto Nacional de Cardiología
EM 11	36	PRIMER PACIENTE EN MÉXICO CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IVA Y TRATAMIENTO CON ELOSULFASA ALFA: SEGUIMIENTO DE 16 MESES. <b>María Guadalupe Lopez-Cardona</b> , Maricruz Álvarez, Margarita González Cruz, Martha Selene Barrios G, Cristina Carbajal Villaseñor, Pedro G De La Mata, Patricia Gallegos. <b>Unidad de Medicina Genómica y Genética</b> , Pediatría, Neuropediatría, Cardiopediatría, Ortopedia. Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, Zapopan; CIBO, IMSS. México.
EM 12	37	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE HEXOSAMINIDASAS A Y B EN MUESTRAS DE PACIENTES CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD DE TAY-SACHS Y SANDHOFF. <b>Angélica Alejandra Hernández-Orozco</b> , Sandra del Carmen Mendoza-Ruvalcaba, José Elías García-Ortíz. Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisosomales, División de Genética Humana, <b>Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO - IMSS)</b> .
EM 13	38	MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV A O SÍNDROME DE MORQUIO A. REPORTE DE UN CASO. <b>Stefanny Ayde Yañez Velázquez</b> , Carlos Manuel Juaristi Manrique, Adriana Pérez Grovas Saltijeral, Alberto Hidalgo Bravo. <b>Servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación</b>



EM 14	39	LIPOFUSCINOSIS CEROIDE NEURONAL TIPO 2. A PROPÓSITO DE UN CASO. <b>Lisette Arnaud-López</b> , Alejandro Rea-Rosas, Abril Castellanos-González, Juan Hernández-Rocha, Marisol Ortega-Pelayo, Gerardo González-Morales, Elba Rivera-Chávez, Elizabeth García-Rodríguez, Pedro Coello-Ramírez, Yazmín B. Quiñones-Pacheco, Fátima A. Reynoso-Zarzosa, Yuriko Nakashima-Paniagua, Ortencia Gutiérrez-Álvarez, Enrique G. Ortiz-Hernández, Aidé A. Navarro-Jiménez, Luz P.E. Santibañez-Escobar, Graciela González-Pérez, Ruth Yesica Ramos-Gutiérrez. Servicios de Genética Médica; Neurología; Terapia Intermedia; Gastroenterología; Cuidados Paliativos; Cirugía y Nefro-Nutrición de la Div. de Pediatría; Cirugía Maxilo-Facial del <b>Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”</b> ; Servicio de Oftalmología Pediátrica, Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde”
EM 15	40	SÍNDROME FANCONI-BICKEL: REPORTE DE CASO HETEROCIGOTO COMPUESTO CON UNA VARIANTE NO REPORTADA EN <i>SLC2A2</i> . <b>Beatriz E. De la Fuente-Cortez</b> , Shadaí Chávez López, Ana Sofía Ríos Infante, Laura. E. Martínez Garza, Leticia Belmont Martínez. Depto. de Genética, <b>Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”</b> , UANL. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría SSA, México
EM 16	41	INHIBICIÓN FARMACOLÓGICA EN LA ACTIVIDAD DE CALPAÍNAS. <b>Adriana Juárez Nájera</b> , Juan Pablo Pánico Molina, Monserrat Sordo Cedeño, Patricia Ostrosky-Wegman, Ana María Salazar Martínez. <b>Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)</b> .
EM 17	42	QUITOTRIOSIDASA COMO BIOMARCADOR EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CISTINOSIS NEFROPÁTICA EN POBLACIÓN MEXICANA: RESULTADOS PRELIMINARES. <b>Sandra del Carmen Mendoza-Ruvalcaba</b> , Belmont-Martinez Leticia, José Elías García-Ortiz. Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisosomales. División de Genética, <b>Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO-IMSS</b> , Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México
EM 18	43	SERIE DE CASOS DE ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA A X FORMA CEREBRAL DESMIELINIZANTE. <b>Ana Sofía Ríos Infante</b> , Graciela Arelló López Uriarte, Marcelo Raúl Rodríguez Rivera, Laura Elia Martínez. Departamento de Genética, <b>Universidad Autónoma de Nuevo León</b> .

## ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE QUITOTRIOSIDASA, BETA-GLUCOSIDASA ÁCIDA Y LIPASA ÁCIDA LISOSOMAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON HEPATO-ESPLENOMEGALIA.

Luis Eduardo Becerra-Solano,<sup>1</sup> Sandra Mendoza-Ruvalcaba,<sup>2</sup> Angélica Hernández,<sup>2</sup> Yolanda Castillo-de León,<sup>3</sup> Lisette Arnaud-López,<sup>4</sup> José Elías García-Ortiz.<sup>2,5</sup> 1) Unidad de Investigación Médica, UMAE Hospital de Pediatría - CMNO, IMSS; 2) División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente-CMNO, IMSS; 3) Servicio de Gastroenterología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría - CMNO, IMSS; 4) Departamento de Genética, Hospital Civil de Guadalajara Juan I. Menchaca; 5) Dirección de Educación e Investigación, UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia - CMNO, IMSS.

E-mail: luedbs@gmail.com

Palabras clave: *Errores innatos del metabolismo, Hepato-esplenomegalia, β-Glucosidasa, Quitotriosidasa, Lipasa Ácida.*

**Introducción.** La hepato-esplenomegalia (HE) es una manifestación frecuente en los Errores Innatos del Metabolismo (EIM), especialmente en las enfermedades lisosomales (Glucoesfingolipidosis, Glucogenosis y Mucopolisacaridosis), pero es inespecífica para orientar un diagnóstico definitivo. En el abordaje diagnóstico de los EIM, se deben descartar las condiciones clínicas que se manifiestan con HE, como las hemato-oncológicas (esferocitosis o tumoraciones hepáticas), las enfermedades inmun-infecciosas (hepatitis) y descartarse alteraciones en la morfogénesis como la agenesia de vías biliares (síndrome Alagille). Por lo tanto, la sospecha diagnóstica debe particularizarse y ser acorde a la edad del paciente.

**Objetivo.** Determinar la actividad enzimática de quitotriosidasa (CHIT), β-Glucosidasa Ácida (BGA) y Lipasa Ácida Lisosomal (LAL) en pacientes pediátricos con HE.

**Material y Métodos.** Se incluyeron 61 pacientes pediátricos con hepato-esplenomegalia sin etiología hemato-oncológica, inmuno-infecciosas o anatómica. A partir de sangre venosa periférica, se utilizó el plasma para actividad de CHIT y de leucocito para LAL y BGA. Se utilizó fluorimetría para la determinación de CHIT y LAL y colorimetría para BGA.

**Resultados.** Se realizaron determinaciones enzimáticas a 61 pacientes, 28 niñas (edad promedio: 1 año 9 meses, ±10m) y 33 niños (edad promedio: 1 año 8 meses, ±7m). En 35 pacientes se midieron las 3 enzimas, en el resto se midió al menos dos (Cuadro 1).

**Cuadro 1.** Porcentaje de positividad por actividad enzimática.

Enzima	Positivos	Total	%
CHIT	7	59	11.86
BGA	3	47	6.38
LIPA*	3	35	8.57

CHIT: quitotriosidasa; BGA: beta glucosidasa ácida; LAL: Lipasa ácida.

**Discusión y Conclusión.** Con la interpretación de estos resultados se integran los diagnósticos señalados en el Cuadro 2.

**Cuadro 2.** Resultado de la actividad enzimática.

Numero pacientes	CHIT	BGA	LAL	Diagnóstico
1	↓*	↓	NI	Gaucher
2	↑	↓	NI	Gaucher
2	NI	NI	↓	LALD
1	↑	NI	↓	LALD
4	↑	NI	NI	NP A/B o C?
<b>Total= 10</b>	7	3	3	10

(↓): Deficiencia; (↑): Elevación; NI: normal; CHIT: quitotriosidasa; BGA: beta glucosidasa ácida; LAL: Lipasa ácida lisosomal; LALD: Deficiencia de Lipasa ácida lisosomal; NP: Niemann-Pick. \*homocigoto dup-24 pb en *CHIT1*.

Se obtuvo una positividad para padecimiento lisosomal de 16.39% (10 de 61 pacientes). Es importante realizar estudios de biomarcadores cuando se mide actividad enzimática como en un protocolo de esta naturaleza. Se estudia la etiología de los 4 casos sospechosos de NP, mediante el estudio de esfingomielinasa (NP A/B) y oxisteroles/liso-SM-509 (NP-C).

## ESTUDIO DEL CONTROL DE LA EXPRESIÓN POR METILACIÓN DE LOS GENES *tlr2*, *tlr4*, *slc2a9*, *slc22a12* Y *abcg2* EN LEUCOCITOS DE PACIENTES CON GOTA

López Macay Ambar<sup>1</sup>, López Flores Alba Paulina<sup>2</sup>, Agustín Navarro Ana Karen<sup>2</sup>, Bautista Sánchez Diana<sup>2</sup>, Manuell Barrios Rita Teresita<sup>2</sup>, Aguilar Salinas Carlos A<sup>3</sup>, Sánchez Muñoz Fausto<sup>4</sup>, Sánchez Chapul Laura<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Laboratorio de Enfermedades Neuromusculares, Instituto Nacional de Rehabilitación, <sup>2</sup>Instituto Tecnológico de Estudios Superiores Monterrey, <sup>3</sup>Laboratorio de endocrinología y enfermedades metabólicas INCMNSZ, <sup>4</sup>Laboratorio de inmunología Instituto Nacional de Cardiología Correo: lopez\_macay@hotmail.com

Palabras clave: *transportadores, inflamación, epigenética*

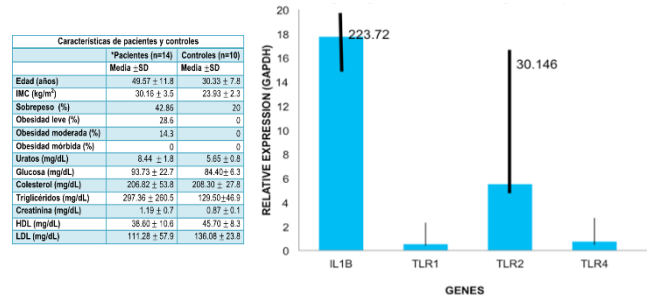
**Introducción.** La gota es una enfermedad inflamatoria de origen multifactorial en donde influyen diversos factores como la edad, el sexo, hábitos alimenticios y la genética (1,2). Se conoce bien que los depósitos de cristales de ácido úrico activan la respuesta inmune a través de los receptores tipo Toll, la activación de NFκB y la síntesis de IL-1β. El equilibrio del ácido úrico no solo depende del metabolismo de purinas, sino de su aclaramiento, donde participan proteínas para realizar la reabsorción y eliminación de uratos (3). Algunos de los genes que cambian su expresión por los niveles de ácido úrico son *slc2a9*, *slc22a12* y *abcg2* (4). Se desconoce si las células de sangre periférica pueden modificar la expresión de transportadores de uratos por la presencia de ácido úrico (5). Objetivo: Analizar los cambios en la expresión génica y el patrón de metilación de los genes *tlr2*, *tlr4*, *slc2a9*, *slc22a12* y *abcg2* en neutrófilos y monocitos de sangre periférica de pacientes con gota y controles sanos.

**Material.** Gradiente de densidad para aislar células mononucleares, Kit de extracción para ARN y ADN. Kit promega RT-PCR con primers específicos. Kit de PCR-HRM (High resolution melting) de Qiagen para el análisis de metilación.

**Métodos.** Se analizarán 30 muestras de pacientes con artritis gotosa en etapa inter-crítica, y 30 controles sanos. Se analizarán células mononucleares y polimorfonucleares de sangre. Extracción de ADN y ARN para análisis de expresión por PCR-RT en tiempo real. Análisis de metilación por HRM con bisulfito de sodio de ADN de los genes blanco. Análisis estadístico para la comparación de los datos clínicos con los de expresión y metilación.

**Resultados** Hasta el momento los pacientes tienen niveles más altos de ácido úrico con mayor porcentaje de sobrepeso y obesidad en comparación a los controles. El análisis de expresión en 10 muestras de pacientes y controles muestran mayor expresión de *il1β* y *tlr2* en los pacientes.

**Tabla 1. Características clínicas de participantes**



**Figura 1. Gráfica de la expresión relativa de los genes de pacientes con Gota y controles. La expresión se normaliza con *gapdh* y las muestras de los controles sanos.**

**Agradecimientos.** Agradecemos a los laboratorios de Reumatología del INR, INC y del INCMNSZ.

**Conclusiones.** Monocitos de pacientes en estado de hiperuricemia y sobrepeso sobre expresan *tlr2* e *il1β* en comparación a controles.

### Bibliografía.

- Vázquez-Mellado J, Cruz J, Guzmán S, Casasola-Vargas J, Lino L, et al. Severe tophaceous gout. Characterization of low socioeconomic level patients from Mexico. 2006, Clin Exp Rheumatol vol.24:233-8.
- Pelaez-Ballesteros I, et al. Epidemiology of the rheumatic diseases in Mexico. A study of 5 regions based on the COPCORD methodology. 2011, J Rheumatol vol. Suppl; 86:3-8.
- Wei W.H, Guo Y, Kindt A.S, Merriman T.R, Semple C.A, Wang K, Haley C.S. Abundant local interactions in the 4p16.1 region suggest functional mechanisms underlying SLC2A9 associations with human serum uric acid. 2014, Hum Mol Genet. doi:10.1093/hmg/ddu227.
- Leal-Pinto E, Cohen B.E, Lipkowitz M.S, Abramson R.G. Functional analysis and molecular model of the human urate transporter/channel, hUAT. 2002, Am J Physiol Renal Physiol, vol. 283:150-63.
- Aoki M, Terada T, Kajiwara M, Ogasawara K, Ikai I, et al. Kidney-specific expression of human organic cation transporter 2 (OCT2/SLC22A2) is regulated by DNA methylation. Am J Physiol Renal Physiol 2008; Vol.295:165-70.

## PRIMER PACIENTE EN MÉXICO CON MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IVA Y TRATAMIENTO CON ELOSULFASA ALFA: SEGUIMIENTO DE 16 MESES

María Guadalupe Lopez-Cardona<sup>1</sup>, Maricruz Álvarez<sup>2</sup>, Margarita González Cruz<sup>3</sup>, Martha Selene Barrios G<sup>4</sup>, Cristina Carbajal Villaseñor<sup>5</sup>, Pedro G De La Mata<sup>1</sup>, Patricia Gallegos<sup>6</sup>.  
Unidad de Medicina Genómica y Genética<sup>1</sup>, Pediatría<sup>2</sup>, Neuropediatría<sup>3</sup>, Cardiopediatría<sup>4</sup>, Ortopedia<sup>5</sup>.  
Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías, Zapopan; CIBO, IMSS. México.  
lopez\_cardona\_mg@hotmail.com

*Palabras Clave: Mucopolisacáridosis, Morquio, Elosulfasa Alfa*

**Introducción.** La mucopolisacáridosis tipo IVA (MPS IVA) o síndrome de Morquio (MIM# 253000) tiene una herencia autosómica recesiva, se caracteriza por la deficiencia de la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa, con acumulación de glucosaminoglucanos (GAGs), queratan sulfato (KS) y condroitina 6 sulfato (C6S) en el compartimento lisosomal (1); se presenta como una displasia espondilo-epifiso-metáfisaria, platispondilia, cifosis, escoliosis, pectus carinatum, genu valgo, alteraciones huesos largos, hiperlaxitud articular, luxaciones y detención del crecimiento e inestabilidad de vértebras cervicales. Las manifestaciones extra esqueléticas incluyen alteraciones pulmonares, hepatomegalia, valvulopatías, hipoacusia y opacidad corneal. No afecta sistema nervioso (2). El único tratamiento farmacológico aprobado recientemente para MPS IVA es Elosulfasa Alfa (3); en este trabajo evaluamos la respuesta a la terapia enzimática de reemplazo del primer paciente mexicano en recibir este tratamiento.

**Material.** El Tratamiento Farmacológico consistió en ampulas de 5 mg de Vimizim 1 mg/ml solución, forma recombinante de la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa humana VIMIZIM®; administradas en perfusión en un volumen de 100 ml de solución de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9 %) a una velocidad de de 3 ml/h. posteriormente fue aumentándose cada 15 minutos en incrementos de 6 ml/h hasta alcanzar una velocidad máxima de 36 ml/h. durante aproximadamente 4 horas, Previamente se utilizó cetirizina 10mg y Paracetamol 300mg ambos vía oral entre 30 minutos antes de comenzar la perfusión.

**Métodos.** Se presenta el caso clínico y su respuesta a la terapia enzimática de reemplazo con elosulfase alfa con dosis de 2 mg/kg de peso corporal administrados una vez a la semana a lo largo de 16 meses de una paciente femenina de 10 años de edad, con diagnóstico de mucopolisacáridosis tipo IVA, clínicamente con talla baja, displasia espondilo-epimetáfisaria, genu valgo, hepatomegalia y opacidad corneal, actividad enzimática de N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa 0.0000 nMollmg prot/íSh, el análisis de secuenciación revelo un genotipo heterocigoto compuesto; Una de las Mutaciones previamente no descrita (4). Sin antecedentes familiares similares, hija única y concebida mediante asistencia reproductiva. Se evaluó la respuesta al tratamiento

mediante pruebas de resistencia y movilidad musculoesqueléticas, función respiratoria, velocidad de crecimiento, así como GAGs en orina.

**Resultados.** La Terapia de reemplazo enzimático con elosulfasa alfa fue bien tolerada por la paciente, se observo solo una reacción durante la perfusión de la semana 43, que consistió en una elevación transitoria de la tensión arterial, otras eventualidades no asociadas a la terapia fueron un evento de infección e vías urinarias y un contagio de varicela adquirida en medio escolar, la paciente presento su menarca durante este periodo de seguimiento, hubo aumento de estatura, disminución mediciones del tamaño hepático, disminución de dolores articulares mejoría sus parámetros basales en las pruebas movilidad y resistencia (caminata de 6 min, test de subir escalares de 3 minutos) y disminución de GAGs en orina. No se observaron cambios a nivel oseos en su displasia esquelética.

**Conclusiones.** La terapia de reemplazo enzimático con Elosulfasa alfa fue bien tolerada sin efectos secundarios o adversos y se evidencio una buena respuesta clínica y mejoría en general del paciente.

**Agradecimientos.** Dr. José Elías García Ortiz por la cuantificación enzimática de GALNS en leucocitos, BioMarin por el apoyo brindado para la evaluación enzimática en DBS y la secuenciación del Gen en el laboratorio DNA GEN.

### Bibliografía.

1. Harmatz P, Mengel KE, Giugliani R, Valayannopoulos V, Lin SP, et al. The Morquio A Clinical Assessment Program: Baseline results illustrating progressive, multisystemic clinical impairments in Morquio A subjects. 2013. *Mol Genet Metab.* 109:54–61.
2. Hendriksz CJ, Berger KI, Giugliani R, Harmatz P, Kampmann C, et al. International Guidelines for the Management and Treatment of Morquio A Syndrome. 2015. *Am J Med Genet A;* 167(1): 11–25.
3. Hendriksz CJ. Elosulfase alfa (BMN 110) for the treatment of mucopolysaccharidosis IVA (Morquio A Syndrome). 2016. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 9(12):1521-1532.
4. Morrone AI, Caciotti A, Atwood R, Davidson K, DuC, et al. Morquio A syndrome-associated mutations: a review of alterations in the GALNS gene and a new locus-specific database 2014. *Hum Mutat.* 35(11):127-9.

## ACTIVIDAD ENZIMÁTICA DE HEXOSAMINIDASAS A Y B EN MUESTRAS DE PACIENTES CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD DE TAY-SACHS Y SANDHOFF

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, División de Genética Humana, Centro de Investigación Biomédica de Occidente (CIBO - IMSS).

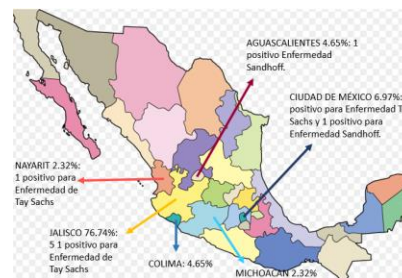
angelica\_hdez@live.com; jose.elias.garcia@gmail.com

Palabras clave: Hexosaminidasa, Tay-Sachs, Sandhoff.

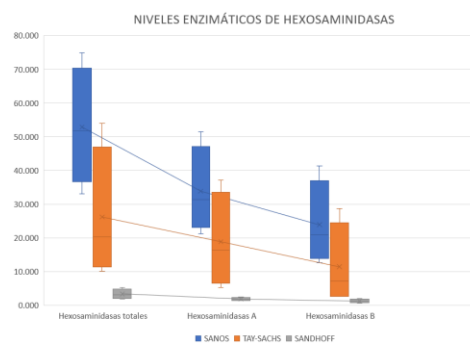
**Introducción.** La gangliosidosis GM2 tipo 1 considera dos enfermedades degenerativas, debido a la deficiencia enzimática y depósito lisosomal de GM2 gangliósidos <sup>(1)</sup>, éstos son glucoesfingolípidos presentes en la membrana celular de neuronas <sup>(2)</sup>, que requieren para su degradación de la enzima lisosomal  $\beta$ -hexosaminidasa (EC 3.2.1.52) conformada por la subunidad  $\alpha$  y  $\beta$  <sup>(3)</sup>. Se conocen dos isoenzimas de hexosaminidasas: Hex-A y Hex-B, codificados por el gen *HEXA* y *HEXB*, respectivamente, localizados en el cromosoma 15q23. Se han descrito dos entidades clínicas, la enfermedad de Tay-Sachs (OMIM 272800) resulta de la deficiencia de la isoforma A, mientras que la enfermedad de Sandhoff (OMIM 268800) cursa con disminución de ambas isoformas, es decir, A y B<sup>(4)</sup>. El objetivo de este trabajo es describir las variantes bioquímicas en la actividad enzimática de hexosaminidasas en individuos sospechosos de la República Mexicana.

**Material y Métodos.** Se analizaron muestras recibidas en el laboratorio durante el período 01/10/2013 hasta 30/08/2017. Se extrajeron 10 ml de sangre periférica a individuos con sospecha clínica de enfermedad de Tay-Sachs o enfermedad de Sandhoff. Se realizó extracción de leucocitos por método convencional, y posteriormente se midieron las proteínas de Lowry. Las actividades residuales fueron medidas usando el sustrato colorimétrico P nitrifenil N-acetil B-D glucosaminido. La lectura se llevó a cabo, en el espectrofotómetro Beckman Coulter DU 730 a 410 nm. A cada ensayo se realizó una curva con P nitrofenol como control de calidad.

**Resultados.** Se analizaron 43 muestras procedentes del Centro y Occidente de México. Se encontró una positividad del 20.93% (9/43); 77.77% (7/9) positivos para Enfermedad de Tay Sachs, y 22.22% (2/9) para Enfermedad de Sandhoff. La edad promedio de diagnóstico en los individuos positivos fue de 4 años, de los cuales 55.55% (5/9) provienen del estado de Jalisco y en menor porcentaje, de la Ciudad de México, Aguascalientes y Nayarit.



**Fig. 1. Distribución geográfica.** Proporción geográfica de muestras analizadas, así como de los pacientes positivos. Obtenido y modificado de rockproy.com



**Fig. 2. Niveles enzimáticos de hexosaminidasas.** Comparación bioquímica de las muestras analizadas por grupos.

**Conclusiones.** 1. Se detectaron 9 pacientes positivos para GM2 tipo 1, de ellos 7 para enfermedad de Tay-Sachs y 2 para enfermedad de Sandhoff. 2. La distribución geográfica de las muestras analizadas evidencia la zona de influencia del laboratorio de referencia. 3. El porcentaje de positividad del ensayo bioquímico se encuentra dentro del rango aceptado para un laboratorio de referencia (30-40%). 4. Se evaluarán en una segunda etapa el diagnóstico molecular de las muestras que se reciban en un futuro cercano.

### Bibliografía.

- Rigante, D. et al. Overview of immune abnormalities in lysosomal storage disorders. *Immunology Letters*. 3-7-2017.
- Jarnes-Utz, JR. et al. Infantile gangliosidosis: Mapping a timeline of clinical changes. *Molecular Genetics and Metabolism* 121 (2017) 170-179.
- Sheth, J. et al. GM2 gangliosidosis AB variant: novel mutation from India – a case report with a review. *Sheth et al. BMC Pediatrics* (2016) 16:88.
- Online Mendelian Inheritance in Man®. An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders. Revisado 01 Septiembre 2017. Disponible en: <http://www.omim.org/entry/606869>.

## MUCOPOLISACARIDOSIS TIPO IV A O SÍNDROME DE MORQUIO A. REPORTE DE UN CASO.

Stefanny Ayde Yañez Velázquez<sup>1</sup>, Carlos Manuel Juaristi Manrique<sup>1</sup>, Adriana Pérez Grovas Saltijeral<sup>1</sup>, Alberto Hidalgo Bravo<sup>1</sup>.

Servicio de Genética del Instituto Nacional de Rehabilitación (1).  
 stefanny080@gmail.com, dr\_genetica@yahoo.com

*Palabras clave: Mucopolisacaridosis, Síndrome de Morquio, glicosaminoglicanos.*

**Introducción.** La Mucopolisaridosis IVA o Síndrome de Morquio A (OMIM # 253000) es un desorden lisosomal con herencia autosómica recesiva. Es causado por una deficiencia de N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa (GALNS) debido a una mutación del gen *GALNS*, localizado en el cromosoma 16q24.3. Esta deficiencia condiciona la acumulación de glicosaminoglicanos (GAGs) condroitín-6-sulfato y queratán sulfato en diversos tejidos. El cuadro clínico inicia durante la infancia, presentando alteraciones esqueléticas: tórax en campana, pectum carinatum, inestabilidad atlanto-axial, escoliosis, disostosis múltiple; y alteraciones no esqueléticas: hipoacusia progresiva, hepatoesplenomegalia, problemas cardiacos, visuales y dentales. Las alteraciones en el gen *GALNS* son numerosas y heterogéneas involucrando tanto regiones codificantes como zonas que flanquean los sitios de splicing.

En este trabajo se presenta un caso de Mucopolisacaridosis IV tipo A con una mutación no reportada previamente.

### **Material y métodos.**

#### Presentación de Caso clínico.

Masculino de 8 años, producto de la primera gesta de padres consanguíneos (primos hermanos). Inicia padecimiento a los 3 años de edad con alteraciones esqueléticas pectum carinatum, genu valgo y alteraciones de la marcha progresivas, por lo que se envía al Instituto Nacional de Rehabilitación, ingresando a los 6 años de edad. En la exploración física se encuentra talla baja (111cm P<3, 2.5DE), relación SS/SI:0.87. Facies tosca, telecanto, opacidad corneal bilateral, paladar alto, apiñamiento dental. Cuello corto con limitación a los movimientos de lateralización. Tórax en tonel, teletelia. Cifosis torácica e hiperlordosis lumbar. Extremidades con limitación a la extensión bilateral de codo, ensanchamiento de articulaciones de codos y rodillas, extremidades inferiores hipotónicas, genu valgo. Braquidactilia de 4to y 5to metacarpo de forma bilateral en manos y pies.

#### Paraclínicos.

Actividad enzimática en gotas de sangre en papel filtro Galactosa 6 sulfatasa: 0 umol/l/20hs

Secuenciación del gen *GALNS*. Variante homocigota localizada en el intrón 1 del *GALNS* c.120+4A>G.

Se realizó análisis *in silico* usando la herramienta Human Splicing Finder. El resultado predice una alteración en el sitio donador que afecta el splicing.

**Conclusiones.** Se han identificado diversas mutaciones del gen *GALNS* causantes de Mucopolisacaridosis tipo IVA, varias de las cuales son raras y poco caracterizadas. Presentamos un caso con una mutación no reportada previamente que afecta el sitio de splicing del intrón 1. Como consecuencia no hay una adecuada remoción del intrón 1. Generando una proteína trunca, por lo que no se detecta actividad enzimática. Es necesario analizar otros pacientes de la población Mexicana y determinar la frecuencia de esta mutación en nuestra población.

#### **Bibliografía.**

1. C.J. Hendriksz, K.I. Berger, R. Giugliani, et al.; International guidelines for management and treatment of Morquio A syndrome; *Am J. Med Genet, A*, 167A (1)(2015), pp. 11-25.
2. A. Morrone, K.L. Tylee, M. Al-Sayed, A.C. Brusius-Facchin, et al.; Molecular testing of 163 patients with Morquio A (Mucopolysaccharidosis IVA) identifies 39 Novel *GALNS* mutations; *Mol. Genet. Metab.*, 112 (2) (2014), pp. 160-170.
3. A. Morrone, A. Caciotti, R. Atwood, D. Harmatz, M. Mealiffe, et al. Morquio A Syndrome-Associated Mutations: A Review of Alterations in the *GALNS* Gene and a New Locus-Specific Database. *Hum. Mutat.* 2014, 35. 1271-1279.
4. S. Tomatsu, E. Yasuda, P.Patel, K. Ruhnke, T. Shimada et al. Morquio A syndrome: diagnosis and current and future therapies, *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 12 (Suppl.1) (2014) 141-151

## LIPOFUSCINOSIS CEROIDE NEURONAL TIPO 2. A PROPÓSITO DE UN CASO.

Lisette Arnaud-López<sup>1</sup>, Alejandro Rea-Rosas<sup>2</sup>, Abril Castellanos-González, Juan Hernández-Rocha<sup>2</sup>, Marisol Ortega-Pelayo<sup>3</sup>, Gerardo González-Morales<sup>3</sup>, Elba Rivera-Chávez<sup>4</sup>, Elizabeth García-Rodríguez<sup>4</sup>, Pedro Coello-Ramírez<sup>4</sup>, Yazmín B. Quiñones-Pacheco<sup>4</sup>, Fátima A. Reynoso-Zarzosa<sup>4</sup>, Yuriko Nakashima-Paniagua<sup>5</sup>, Ortencia Gutiérrez-Álvarez<sup>5</sup>, Enrique G. Ortiz-Hernández<sup>6</sup>, Aidé A. Navarro-Jiménez<sup>7</sup>, Luz P.E. Santibañez-Escobar<sup>8</sup>, Graciela González-Pérez<sup>9</sup>, Ruth Yesica Ramos-Gutiérrez<sup>3</sup>

1)Servicios de Genética; 2)Neurología; 3)Terapia Intermedia; 4)Gastroenterología; 5)Cuidados Paliativos; 6)Cirugía y 7)Nutrición de la Div. de Pediatría; 8)Cirugía Maxilo-Facial del Hospital “Dr. Juan I. Menchaca”; 9)Oftalmología Pediátrica, Hospital Civil “Fray Antonio Alcalde”, Jalisco, México

*E-mail.* larnaudlopez@yahoo.com.mx

*Palabras clave:* Lipofuscinosis, Lisosomal, CLN2

**Introducción.** La lipofuscinosis neuronal ceroid (LNC) es una enfermedad de origen lisosomal con afectación neurodegenerativa que se acompaña de epilepsia y muerte temprana. Tradicionalmente clasificada de acuerdo a edad de inicio y epónimos. Actualmente hay una clasificación génica. La LNC tipo 2 (*OMIM* #204500) corresponde a la forma clásica con edad de inicio en la infancia temprana, es un padecimiento autosómico recesivo localizado en el cromosoma 11p15.4 secundario a la deficiencia enzimática de la tripeptidil peptidasa.

**Objetivo.** Reportar un caso clínico de LNC tipo 2 en México.

**Descripción clínica.** Femenina de 8 años producto de gesta I/I de padres jóvenes sanos aparentemente no consanguíneos. Parto vaginal eutócico de término. PN 3100 g y TN 50 cm. A los 3 años presenta epilepsia y signos piramidales con deterioro neurológico progresivo. A los 6 años inicia afectación visual severa y trastorno de la deglución por lo que se realiza gastrostomía. E.F.P. 24.8 kg (-0.3 DE), T. 124 cm (-0.1 DE), PC. 50 cm (-1 DE). Sistema de clasificación de la función motora gruesa para niños: V. Funciones mentales con discapacidad intelectual, pares craneales sin respuesta a estímulos visuales y auditivos, movimientos oculares no valorables, hiperreflexia y *clonus* bilateral espontáneo. Ashworth modificada 2. Limitación a extensión en hombros. Pie en gota. Esc. calidad de vida aplicada al familiar PedsQL 83. Apoyo diagnóstico: BHc, QS, PFH, perfil lipídico, EGO, alfafetoproteína, LCR, ácidos orgánicos urinarios, CPK, lactato y gasometrías venosas normales. Determinación enzimática de tripeptidil peptidasa 0 nmol/h/mL en *DBS*. Estudio molecular indica mutación homocigota NM\_000391.3(*TPPI*): c.379C>T(p.Arg127Ter). ERG anormal, afectación foto-escotópica. PVETC: afectación desmielinizante. PAETC: retraso en conducción central. Mecánica de deglución: ausencia de succión, reflujo faringo-nasal, estasis de contraste en hipofaringe y aspiración a tráquea. Sialografía: aspiración hacia bronquio derecho. EEG: epilepsia punta onda continua. USG renal normal. Laringoscopia: adecuada movilidad de cuerdas

vocales. Endoscopia y biopsia: RGE y gastritis crónica leve. RMN de cráneo: atrofia cerebelosa y de sustancia gris y blanca. EMG: anormal a nivel de sistema nervioso central. Oftalmología: atrofia de nervio óptico. Multitratada con anticomiciales y dieta cetogénica.

**Discusión.** La paciente integra el diagnóstico de LNC tipo 2, inicio en la infancia temprana, que se caracteriza por afectación visual, neurodegeneración progresiva y deficiencia enzimática de la tripeptidil peptidasa. Diagnósticos diferenciales son las ataxias espinocerebelosas con afectación ocular, enfermedades mitocondriales, encefalopatías epilépticas y leucodistrofias.

**Conclusiones.** Presentamos y socializamos el primer caso mexicano de LNC tipo 2. Es necesario el diagnóstico clínico temprano ya que los pacientes pueden ser elegibles para terapia de reemplazo enzimático y/o terapia génica. Por ser una enfermedad multisistémica se requiere de manejo interdisciplinario y el acompañamiento constante por la morbi-mortalidad asociada a la evolución natural de la enfermedad. Es imperativo conocer elegibilidad para tratamiento, metas terapéuticas, métodos de evaluación de la respuesta al tratamiento y criterios para interrupción del mismo.

**Agradecimientos.** Se agradece a *BioMarin Pharmaceutical Inc* y a *La Rede DLS Brasil* para la realización del estudio enzimático y molecular de el gen *TPPI*.

### Bibliografía.

1. Nita DA, Mole SE, Minassian BA. Neuronal ceroid lipofuscinoses. *Epileptic Disord.* 2016 Sep 1;18(S2):73-88.
2. Kohlschütter A, Schulz A. CLN2 disease (Classic late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis). *Pediatr Endocrinol Rev.* 2016 Jun;13(S1):682-688.
3. Johannsen J, et al. Considering valproate as a risk factor for rapid exacerbation of complex movement disorder in progressed stages of late infantile CLN2 disease. *Neuropediatrics.* 2016 Jun; 47(3):194-196.
4. Kim K, et al. Safety and potential efficacy of gemfibrozil as a supportive treatment for children with late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis and other lipid storage disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2017 Jun 17;12(1):113.
5. Markham A. Cerliponase alfa: first global approval. *Drugs.* 2017 Jul;77(11):1247-1249.



## SÍNDROME FANCONI-BICKEL: REPORTE DE CASO HETEROCIGOTO COMPUESTO CON UNA VARIANTE NO REPORTADA EN *SLC2A2*

Beatriz E. De la Fuente-Cortez<sup>1</sup>, Shadaí Chávez López<sup>1</sup>, Ana Sofía Ríos Infante<sup>1</sup>, Laura. E. Martínez Garza<sup>1</sup>, Leticia Belmont Martínez<sup>2</sup>

Depto. de Genética<sup>1</sup>, Facultad de Medicina y Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, UANL. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría SSA<sup>2</sup>, México  
bdela fuente05@yahoo.com.mx

*Palabras clave: Fanconi-Bickel, Glucogenosis XI*

**Introducción.** El síndrome de Fanconi-Bickel (OMIM # 227810) ó Glucogenosis tipo XI, es una entidad clínica rara, cuya incidencia es desconocida; debida a una variante patogénica en *SLC2A2* (3q26.2-q27) con un patrón de herencia autosómico recesivo, encontrándose deficiencia en los transportadores GLUT2.<sup>1</sup> Un amplio espectro de variantes patogénicas en *SLC2A2* ha sido reportado, sin embargo, no han sido asociadas a ninguna población específica.<sup>2</sup> Se caracteriza por acumulación de glucógeno hepatorrenal, disfunción tubular renal proximal y deterioro de la utilización de glucosa y galactosa.<sup>2</sup> Las manifestaciones clínicas se presentan desde los primeros meses de vida, incluyendo retraso del crecimiento, poliuria, raquitismo, y posteriormente hepatoesplenomegalia.<sup>3</sup> Se presenta un caso de Síndrome de Fanconi-Bickel, con variantes patogénicas en estado heterocigoto compuesto de *SLC2A2*.

**Presentación de caso.** Paciente masculino, valorado por Genética desde los 2 años de edad; producto de la 2ª gesta de padres no consanguíneos. Madre de 29 años, con tiroidectomía por cáncer papilar de tiroides, ya tratada; padre de 31 años aparentemente sano. Antecedentes heredo-familiares importantes: tía paterna con cáncer de mama, dos tíos y abuelo paternos con Diabetes Mellitus. Nació por parto eutócico, de término, peso y talla adecuados para la edad gestacional. En el primer año de vida se detectó retraso del crecimiento y desarrollo, gastroenteritis crónicas, abdomen prominente por hepatomegalia, cuadros de hipoglucemia e infecciones de repetición. En la exploración física se encuentra hipotónico, dolicocefalo, frente prominente, cara ovalada, mejillas prominentes, “cara de muñeco”, pestañas largas; abdomen con

hepatomegalia. Resultados de tamiz neonatal, pruebas de electrolitos en sudor, y TAC de cerebro, dentro de parámetros normales. Análisis de secuenciación de *G6PC*, no reporta variantes patogénicas.

A los 3 años, se agregan cuadros de hipokalemia e hipocalcemia, así como acidosis metabólica. Con la sospecha de síndrome de Fanconi se solicita secuenciación del gen *SLC2A2* en muestra de sangre periférica

**Resultado.** Se identificaron dos variantes en estado heterocigoto: c.609\_612delTCAG (p.S203Rfs\*47) en el exón 5, variante probablemente patogénica no reportada hasta el momento. La segunda variante identificada es c.1250C>T (p.P417L) en el exón 10, descrita en 1999 como una variante *missense* en estado homocigoto.<sup>4</sup>

**Conclusiones.** Se trata un caso de Síndrome de Fanconi-Bickel, en estado heterocigoto compuesto, cuya variante probablemente patogénica (p.S203Rfs\*47) no ha sido reportada hasta el momento, dicha variante genera un corrimiento del marco de lectura y a su vez, un codón de paro prematuro, traduciendo una proteína *SLC2A2* trunca.

### Bibliografía.

1. Gupta N, Nambam B, Weinstein DA, Shoemaker LR. Late Diagnosis of Fanconi-Bickel Syndrome. JIEMS. 2016; 4:1-6.
2. Amita M, Srivastava P, Mandal K, De S, Phadke SR. Fanconi-Bickel Syndrome: Another Novel Mutation in *SLC2A2*. Indian J Pediatr. 2016;84(3):236-7.
3. Manz, F., Bickel, H., Brodehl, J., Feist, D., Gellissen, K., Gescholl-Bauer, B., Gilli, G., Harms, E., Helwig, H., Nutzenadel, W., Waldherr, R. Fanconi-Bickel syndrome. *Pediat. Nephrol.* 1: 509-518, 1987.
4. Burwinkel B, Sanjad SA, Al-Sabban E, Al-Abbad A, Kilimann MW. *Hum Genet.* 1999 Sep;105 (3):240-3.

## INHIBICIÓN FARMACOLÓGICA EN LA ACTIVIDAD DE CALPAÍNAS

Adriana Juárez Nájera, Juan Pablo Pánico Molina, Monserrat Sordo Cedeño, Patricia Ostrosky-Wegman,  
Ana María Salazar Martínez.

Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM).

adriana.junajera@gmail.com, anamsm@biomedicas.unam.mx

*Palabras clave: calpaínas, glucosa, inhibición enzimática.*

**Introducción.** Las calpaínas son proteasas intracelulares dependientes de calcio y se clasifican en clásicas y no clásicas, de acuerdo a los dominios que las integran. Se conoce que participan en varios procesos celulares, como tráfico vesicular, apoptosis y homeostasis de la glucosa, además están implicadas en diversas patologías, entre ellas la diabetes<sup>(1)</sup>. El gen de la Calpaína-10 se ha asociado con la susceptibilidad a padecer diabetes tipo 2 (DT2), y el mayor riesgo lo determina el haplotipo de los SNP-43, -19 y -63, confiriendo una probabilidad de 2.8 veces mayor de padecer la enfermedad<sup>(2)</sup>. En ratas OLETF (modelo que desarrolla diabetes espontáneamente a la semana 18) se demostró que la expresión de RNAm de CAPN10 disminuye en leucocitos antes y después de que se altere la tolerancia a la glucosa, efecto similar al observado en tejidos blanco de la insulina como son hígado, músculo esquelético y tejido adiposo<sup>(3)</sup>. Previamente encontramos que la actividad de calpaínas en leucocitos de pacientes con DT2 es menor en respuesta a cambios en la concentración extracelular de glucosa<sup>(4)</sup>.

El objetivo del presente trabajo es identificar mediante inhibición farmacológica el tipo de calpaína que participa en la respuesta a glucosa extracelular.

**Material y Métodos.** Inhibidores comerciales de calpaínas: Inhibidor de Calpaínas II (CI-II), PD150606 y PD151746, sustrato de calpaínas no fluorescente permeable a la membrana celular: t-BOC-Leu-Met-CMAC y amortiguador Krebs-Ringer Hepes (KRH). Los leucocitos de seis donadores sanos se aislaron a partir de sangre periférica usando un gradiente de densidad de Ficoll-Histopaque-1077 y se mantuvieron en medio RPMI-1640 durante dos horas a 37°C. Se utilizaron cuatro concentraciones de cada inhibidor, considerando las constantes de inhibición (Ki) reportadas en la literatura. Las células fueron tratadas por 10 minutos con los inhibidores de calpaínas. Para medir la actividad de calpaínas se empleó la técnica descrita por Díaz-Villaseñor y cols<sup>(4)</sup>. La fluorescencia emitida por la escisión del sustrato se determinó usando un Citómetro de flujo (Attune) y se analizaron 10,000 eventos por condición.

**Resultados.** El inhibidor CI-II disminuyó la actividad de calpaínas en condiciones normoglucémicas (70 mg/dL), mostrando un efecto dependiente de la concentración ( $p < 0.05$ ). Aunque el inhibidor PD150606 no alteró significativamente la actividad de las calpaínas, se observó que en las concentraciones cercanas a las Ki de las calpaínas, generó inhibición entre 30 y 40 %. En contraste, el inhibidor PD151746 mostró disminución significativa de la actividad de las calpaínas en un 70% en la concentración correspondiente a 2Ki de calpaína 1 ( $p < 0.05$ ).

**Conclusiones.** Los datos obtenidos sugieren que la actividad de calpaínas en respuesta a glucosa extracelular en leucocitos de donadores sanos es principalmente estimulada por las calpaínas 1 y 2.

**Agradecimientos.** Este trabajo recibió financiamiento de CONACYT-Ciencia Básica Proyecto No. 254305.

### Bibliografía.

1. Sorimachi H, Hata S, Ono Y. Calpain chronicle--an enzyme family under multidisciplinary characterization. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2011;87(6):287-327.
2. Turner MD, Cassell PG, Hitman GA. Calpain-10: from genome search to function. Diabetes Metab Res Rev. 2005 Nov 1;21(6):505-14.
3. Sato Y, Kuwajima M, Kamiya H, Harashima H. Calpain 10 as a Predictive Gene for Type 2 Diabetes: Evidence from a Novel Screening System Using White Blood Cells of Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Rats. Biol Pharm Bull. 2003;26(12):1765-8.
4. Díaz-Villaseñor A, Hiriart M, Cebrián ME, Zacarías-Castillo R, Ostrosky-Wegman P. The activity of calpains in lymphocytes is glucose-dependent and is decreased in diabetic patients. Blood Cells Mol Dis. 2008 May;40(3):414-9.

## QUITOTRIOSIDASA COMO BIOMARCADOR EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON CISTINOSIS NEFROPÁTICA EN POBLACIÓN MEXICANA: RESULTADOS PRELIMINARES

<sup>1</sup>Sandra del Carmen Mendoza-Ruvalcaba, <sup>2</sup>Belmont-Martinez Leticia, <sup>1</sup> José Elías García-Ortiz,

<sup>1</sup> Laboratorio de Diagnóstico Bioquímico de Enfermedades Lisosoma les. División de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO-IMSS, <sup>2</sup> Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

qfbmendosan@outlook.com

Palabras clave: Cistinosis Nefropatica, CHIT

**Introducción:** La quitotriosidasa (CHIT, E.C. 3.2.1.14) es una enzima secretada por macrófagos, codificada por el gen *CHIT1* (OMIM 600031) localizado en 1q31-1q32, el polimorfismo más frecuente es una duplicación de 24-pb (Dup 24-pb), que en estado homocigoto ocasiona la inactivación de la enzima, sin efectos clínicos. La sobre-expresión de CHIT está relacionada con alteraciones del metabolismo y se utiliza como biomarcador en algunas enfermedades metabólicas como Gaucher, Gangliosidosis, Niemann-Pick A/B y C, Krabbe, entre otras. La Cistinosis Nefropática (CN, OMIM 219800) es una enfermedad autosómica recesiva, causado por mutaciones en el gen *CTNS* localizado en el cromosoma 17p13 que reducen o nulifican la actividad de la cistinosa, condicionando la acumulación de cisteína en diversos tejidos, especialmente riñón. Su incidencia es de 1/100.000-200.000 recién nacidos, El diagnóstico se basa en estudios bioquímicos determinando la cistina intracelular y/o análisis genético para su confirmación.

**Objetivo:** Evaluar la actividad enzimática de CHIT y determinar la ausencia/presencia del polimorfismo Dup 24-pb en el gen *CHIT1* en pacientes con CN y correlación con el apego al tratamiento.

**Material y Métodos:** Se extrajo sangre periférica a 15 pacientes con diagnóstico de CN confirmado. Las actividades residuales fueron medidas en papel filtro usando el sustrato fluorogénico 4-MU-β-D- N, N', N'' triacetylchitotridase. 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. (Chamoles et al, 2002) Adicionalmente se extrajo ADN (Shaik et al., 2016), amplificando por PCR un fragmento del gen *CHIT1* para determinar la presencia /ausencia del polimorfismo de duplicación de 24 pb., (Juárez-Rendón et al, 2012).

**Resultados.** Fueron estudiados 15 pacientes (10 hombres, 5 mujeres) Los valores de CHIT fueron corregidos de acuerdo al resultado de 24-pb dup (5/15 fueron heterocigotos y ninguno fue homocigoto. (Cuadro 1). Se observaron 3 pacientes sin tratamiento

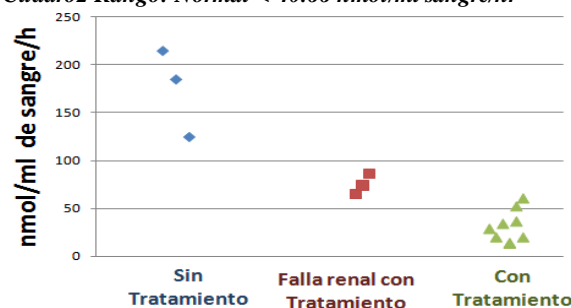
(todos mostraron altos niveles de CHIT). De los 12 pacientes con apego al tratamiento (11 con Cystagon® y 1 con Procysbi®); 9 presentan valores normales de CHIT y sólo en 3 de ellos se observó elevación (Cuadro 2). La explicación más probable en estos 3 pacientes es el daño renal (2 con IRC, 1 recientemente trasplantado). Está por iniciar la segunda ronda de seguimiento.

**Cuadro 1** Porcentajes de frecuencias genotípicas para 24-pb dup en pacientes con NC vs población general

	Actual estudio	Juárez-Rendón et al, 2012	p
HS	(10) 67%	(177) 57.84%	1.0
Ht	(5) 33%	(112) 36.6%	1.0
HM	(0) 0%	(17) 5.56%	1.0

HS: Homocigoto silvestre, Ht: Heterocigoto, HM: Homocigoto mutante

**Cuadro 2** Rango: Normal < 40.66 nmol/ml sangre/hr



**Conclusiones.** Este estudio preliminar evidencia que la actividad de CHIT es un marcador práctico para evaluar el apego al tratamiento en pacientes con CN.

**Agradecimientos.** A los pacientes y familias de la ASOCIACIÓN MEXICANA DE CISTINOSIS, por su valiosa colaboración.

**Bibliografía.** Chamoles NA, Blanco M, Gaggioli D, Casentini C. (2002) Clin Chim Acta 317 191-197. Juárez-Rendón KJ, Lara-Aguilar RA, García-Ortiz JE. (2012) Rev Med Inst Mex Seguro Soc 50 (4): 375-377. Shaik M, Shivanna DK, Kamate M, Ab V, Tp KV. (2016) J Clin Lab Anal 30(6):1009-1012.

## SERIE DE CASOS DE ADRENOLEUCODISTROFIA LIGADA A X FORMA CEREBRAL DESMIELINIZANTE

Dra. Ana Sofía Ríos Infante<sup>1</sup>, Dra. Graciela Areli López Uriarte<sup>1</sup>, LQI Marcelo Raúl Rodríguez Rivera<sup>1</sup>, Dra. Laura Elia Martínez<sup>1</sup>

Departamento de Genética, Universidad Autónoma de Nuevo León

[sofiari.91@gmail.com](mailto:sofiari.91@gmail.com), [areli.lopez@gmail.com](mailto:areli.lopez@gmail.com)

*Adrenoleucodistrofia, regresión neurológica, leucodistrofia*

**Introducción:** La Adrenoleucodistrofia ligada a X (X-ALD) es un desorden peroxisomal con una incidencia de 1 en 20,000 varones <sup>(1)</sup>, causada por variantes patogénicas en *ABCD1* (Xq28) que codifica la proteína de membrana ALDP. El espectro clínico abarca desde insuficiencia adrenocortical aislada, mielopatía progresiva, hasta la forma cerebral desmielinizante <sup>(2)</sup>, que se caracteriza por regresión en el neurodesarrollo, presentándose de inicio con cambios en el comportamiento y posterior deterioro neurológico, así como Enfermedad de Addison y elevación de ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA). Hasta el momento existen opciones de tratamiento paliativo <sup>(2,3,4)</sup>.

**Se presentan** tres casos originarios del estado de Nuevo León, referidos al departamento de Genética por alteraciones en el comportamiento e insuficiencia adrenocortical.

**Casos:** El primer paciente es un masculino de 8 años con antecedente de tío materno fallecido a los 10 años por ALD; inicia el padecimiento a los 6 años, 10 meses con déficit de atención y deterioro de la escritura, es referido a Neurología, y se le realiza una RM cerebral, un año después presenta episodio convulsivo y es referido a Genética para evaluación. El segundo paciente es un masculino de 8 años que inicia su sintomatología a los 4 años con hiperpigmentación cutánea, a los 6 años modifica su conducta social, presenta ataxia, alteraciones en el lenguaje y pérdida de la audición y control de esfínteres. El tercer paciente es un masculino de 6 años con inicio de su padecimiento a los 5 años, 5 meses con caída de su propia altura, posterior a lo que se encuentra con hipersomnia, letargia y pérdida de la visión, un año después se diagnostica con déficit de atención, es valorado por oftalmólogo y referido de urgencia a

Neurología, se le realiza RM cerebral, posteriormente presenta déficit neurológico progresivo con ataxia, movimientos anormales y pérdida del lenguaje. Se encuentran en seguimiento con Endocrinología, recibiendo prednisona y estatinas, además de llevar un control dietético con restricción de grasas saturadas.

**Resultados:** Se resumen los datos de los pacientes en la Tabla 1. En los tres casos se identificó lesión de la sustancia blanca en la neuroimagen y se encontró elevación de VLCFA en sangre.

**Tabla 1. Datos clínicos y análisis bioquímico**

Paciente	1	2	3
AHF	+	-	-
Edad de inicio (años, meses)	6,10	4	5,5
Alteraciones comportamiento	+	+	+
Deterioro cognitivo	+	+	+
Alteraciones neurosensoriales	-	+	+
Ataxia	-	+	+
Convulsiones	+	-	-
Enf. Addison	+	+	+
Leucodistrofia	+	+	+
VLCFA	+	+	+

**Conclusiones:** La X-ALD debe ser considerada como posibilidad diagnóstica en niños con datos de regresión neurológica o síntomas neuropsiquiátricos y enfermedad de Addison; es muy importante su diagnóstico correcto debido al devastador pronóstico en los varones, para ofrecer manejo sintomático y paliativo de las manifestaciones clínicas, así como dar el adecuado asesoramiento genético a la familia con búsqueda de portadoras.

### **Bibliografía:**

1. Vogel B, Bradley S, Adams D, D'Aco K, Erbe R, Fong C et al. Mol. Genet. Metab. 2015;114(4):599-603.
2. Moser H, Raymond G, Dubey P. JAMA. 2005;294(24):3131.
3. Moser H, Raymond G, Lu S, Muenz L, Moser A, Xu J et al. Arch Neurol. 2005;62(7):1073.
4. Shashidhar Pai G, Khan M, Barbosa E, Key L, Craver J, Curé J et al. Mol. Genet. Metab. 2000;69(4):312-322.

## FARMACOGENÉTICA Y TRATAMIENTO

Clave	Mampara	Trabajo
FT 9	44	ESTUDIO FARMACOGENÉTICO ENTRE LOS POLIMORFISMOS rs2279020 Y rs2290732 DEL GEN <i>GABRA1</i> Y LA RESPUESTA A VALPROATO EN PACIENTES MEXICANOS CON TRASTORNO BIPOLAR. <b>Carlo Esteban Sotelo Ramírez</b> , Marco Antonio Sanabrajs Jiménez, María Rosa Palacios, Heredia Hiram Ortega Ortiz, Claudia Becerra Palars, Beatriz Elena Camarena Medellin. <b>Licenciatura en Biología Experimental, UAM-Iztapalapa</b> . Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-Iztapalapa. Departamento de Farmacogenética, Dirección de Servicios Clínicos, Clínica de trastornos afectivos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

## ESTUDIO FARMACOGENÉTICO ENTRE LOS POLIMORFISMOS rs2279020 Y rs2290732 DEL GEN *GABRA1* Y LA RESPUESTA A VALPROATO EN PACIENTES MEXICANOS CON TRASTORNO BIPOLAR

Carlo Esteban Sotelo Ramírez<sup>1,3</sup>, Marco Antonio Sanabrais Jiménez<sup>2,3</sup>, María Rosa Palacios Heredia<sup>3</sup>, Hiram Ortega Ortiz<sup>5</sup>, Claudia Becerra Palars<sup>4</sup>, Beatriz Elena Camarena Medellín<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Licenciatura en Biología Experimental, UAM-Iztapalapa. <sup>2</sup>Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-Iztapalapa. <sup>3</sup>Departamento de Farmacogenética, <sup>4</sup>Dirección de Servicios Clínicos,

<sup>5</sup>Clinica de trastornos afectivos. Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Correo electrónico: csotelor9494@gmail.com, camare@imp.edu.mx

Palabras clave: Trastorno bipolar, Valproato, *GABRA1*.

**Introducción.** El trastorno bipolar (TB) se caracteriza por la pérdida de control de las emociones, donde el individuo puede presentar episodios maníacos, hipomaniacos y depresivos (1). El valproato es un estabilizador del ánimo, utilizado para contrarrestar los síntomas del TBP; sin embargo, no todos los pacientes responden de forma adecuada a este tratamiento (2). Existen factores genéticos involucrados en la respuesta farmacológica, uno de los genes candidatos en la respuesta al valproato es el *GABRA1* (3). El valproato de sodio tiene una estructura análoga al GABA y tiene diversos efectos clínicos (4). La manía se encuentra asociada con una depleción de neurotransmisores inhibitorios, siendo GABA uno de los más importantes.

El objetivo fue analizar la asociación de los polimorfismos rs2279020 y rs2290732 del gen *GABRA1* con la respuesta al tratamiento con valproato en pacientes con TB.

**Material.** Se incluyeron 99 pacientes diagnosticados con TBP, provenientes de la clínica de trastornos del afecto del I.N.P.R.F.M, que recibían tratamiento con valproato. La respuesta a valproato se determinó mediante la aplicación de la escala de Alda, clasificando a los individuos en respondedores y no respondedores. Además, se analizaron 100 sujetos control, obtenidos del banco de DNAg del Departamento de Farmacogenética, los cuales mediante una entrevista psiquiátrica mostraron ser sanos mentalmente.

**Métodos.** La genotipificación de los polimorfismos rs2279020 y rs2290732 se realizó mediante PCR en tiempo real con sondas *TaqMan*. El análisis estadístico de alelos y genotipos se realizó utilizando chi-cuadrada con tablas de contingencia de 2x2 y 2x3. Las características clínicas fueron evaluadas por medio de t de student entre los pacientes respondedores o no al tratamiento con valproato. Se consideró significancia con  $p < 0.05$ .

**Resultados.** No se observó diferencia significativa entre las frecuencias de genotipos y alelos del polimorfismo rs2290732 entre los individuos respondedores y no respondedores ( $\chi^2=1.1484$ , 2 gl,  $p=0.2684$ ;  $\chi^2=0.2049$ , 1 gl,  $p=0.6508$ ; genotipos y alelos respectivamente). En el caso del polimorfismo rs2279020 tampoco se observaron diferencias significativas entre los pacientes ( $\chi^2=1.5067$ , 2 gl,  $p=0.4708$ ;  $\chi^2=0.6355$ , 1 gl,  $p=0.4254$ ). Posteriormente, la muestra fue dividida por género y se analizó el ser portador del alelo de mayor frecuencia en relación con el ser o no respondedor al valproato. En el caso del polimorfismo rs2279020 en mujeres, se observó que el ser portador del alelo A (AA + AG) se encuentra asociado a la no respuesta al valproato en comparación con las no portadoras del alelo A (GG) ( $\chi^2=3.9128$ , 1gl,  $p=0.04$ ). En el caso del análisis de las características clínicas, sólo mostró significancia en la edad de inicio entre los grupos ( $t=-1.7630$ ,  $p=0.0230$ ).

**Conclusión.** El polimorfismo rs2290732 del gen *GABRA1* no se encuentra asociado con la respuesta a valproato en pacientes con TB. Sin embargo, el ser portador del alelo A del polimorfismo rs2279020 en mujeres muestra asociación con la no respuesta a valproato. Estos resultados no son concluyentes, por lo que es necesario ampliar el tamaño de muestra, además de analizar diversas regiones dentro de este gen para poder tener una conclusión final.

**Agradecimientos.** CONACYT-FOSISS, Núm. 261459.

### Referencias.

1. Hou L., et al. (2016). *Lancet* 387:1085–1093.
2. Kostrouchová M., et al. (2007). *Folia Biologica* 53:37-49.
3. Sugihara G, et al. (2017). *Eur Neuropsychopharmacol* 27:494-503.
4. Horiuchi Y., et al. (2004). *Biol Psychiat* 55:40-45.

## GENÉTICA Y CÁNCER

Clave	Mampara	Trabajo
GC 12	45	FRECUENCIA DE MUTACIONES EN LOS EXONES 19 Y 21 DEL GEN RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO ( <i>EGFR</i> ) EN BIOPSIAS DE CÁNCER DE PULMÓN Y POBLACIÓN ABIERTA DE YUCATÁN. <b>Karla Castro Valencia</b> , Elena Muñoz Santos, Paola López González, Gerardo Pérez Mendoza, Lizbeth González Herrera. Laboratorio de Genética, <b>Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”</b> , Facultad de Ingeniería Química, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Autónoma de Yucatán.
GC 13	46	IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES ALÉLICAS ASOCIADAS AL TUMOR TESTICULAR DE CÉLULAS GERMINALES EN PACIENTES CON CRIPTORQUIDIA AISLADA. <b>Daniel Adrian Landero Huerta</b> , Margarita Dolores Chávez Saldaña, Rosa María Viguera Villaseñor, Fabiola García Andrade, Julio Cesar Rojas Castañeda, Francisco Javier Jiménez Trejo. Laboratorio de Biología de la Reproducción, <b>Instituto Nacional de Pediatría</b> . Posgrado en Ciencias Naturales e Ingeniería, UAM Cuajimalpa. Unidad Académica Profesional Chimalhucán, UAEM.
GC 14	47	VALIDACIÓN MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE SANGER DE LAS VARIANTES NUEVAS: c.-137C>A, c.1138-92delA, c.1138-75insA, c.1221insC, ENCONTRADAS POR NEXT GENERATION SEQUENCING EN EL GEN <i>CDH1</i> EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO. <b>Azaria García Ruvalcaba</b> , Andrea Rebeca Bustos Carpinteyro, María Teresa Magaña Torres, Josefina Yoaly Sánchez López. División de Genética, <b>Centro de Investigación Biomédica de Occidente</b> , Instituto Mexicano del Seguro Social. Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.
GC 15	48	ALTERACIÓN EN LA EXPRESIÓN DE GRP78, ATF6 E IRE 1 ALFA EN MUJERES CON DISPLASIAS Y CÁNCER CERVICOUTERINO. <b>Gutiérrez-Campos Rafael</b> , Torres-Orozco Rusland, Hurtado-Mercado Alma Delia, Rosas-Cabral Alejandro.



GC 16	49	VARIACIÓN GENÉTICA DE LOS RECEPTORES CHRNA3 (rs1051730) Y CHRNA5 (rs16969968), SU IMPLICACIÓN EN LA DEPENDENCIA A LA NICOTINA Y SU ASOCIACIÓN CON CÁNCER PULMONAR Y EPOC. <b>Alberto González Zamora</b> , María Fernanda González-Delgado, Esperanza Y. Calleros Rincón E, Julieta Rubio, Rebeca Pérez Morales. Laboratorio de Biología Evolutiva. <b>Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Juárez del Estado de Durango.</b> Laboratorio de Biología Celular y Molecular. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Juárez del Estado de Durango. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.
GC 17	50	DETECCIÓN DE MUTACIONES PUNTUALES Y REARREGLOS GENÓMICOS EN PACIENTES CON POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR. <b>Valeria Montes Aparicio</b> , Jazmín Arteaga Vázquez, Yevgeniya Svyryd, Osvaldo M. Mutchinick. Departamento de Genética Medica, <b>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”</b> .
GC 18	51	SÍNDROME DE LYNCH POR DELECIÓN DEL EXÓN 6 DEL GEN <i>MSH2</i> . <b>Genaro Rodríguez Uribe</b> , Yevgeniya Svyryd, Fernando Candanedo González, Osvaldo M. Mutchinick, Jazmín Arteaga Vázquez. Departamento de Genética, Departamento de Patología, <b>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán</b> .
GC 19	52	SECUENCIACIÓN DEL GEN <i>MEN1</i> EN PACIENTES CON CRITERIOS CLINICOS PARA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1. <b>Samantha Solís</b> , Yayoi Segura, María T. Tusié, Osvaldo M. Mutchinick. Departamento de Genética; Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica, <b>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán</b>
GC 20	53	CARACTERIZACIÓN DE UNA MUTACIÓN NOVEL DEL GEN <b>BRCA1</b> EN CÁNCER DE OVARIO FAMILIAR. <b>Ramiro Vera Gamas</b> , María del Refugio Rivera Vega, Nancy Xilotl De Jesús, Luz María González Huerta, Juan Manuel Valdés Miranda, Sergio A. Cuevas Covarrubias. Servicio de Genética, <b>Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”</b> , Medicina Universidad Nacional Autónoma de México.
GC 21	54	EXPRESIÓN DE TRANSPORTADORES DE FÁRMACOS ASOCIADOS CON QUIMIORESISTENCIA EN SARCOMAS DE TEJIDO BLANDO INFANTIL: COMPARACIÓN ENTRE EL TUMOR Y EL TEJIDO NORMAL. <b>Dora Molina-Ortiz</b> , Carmen Torres Zárate, Araceli Vences-Mejía, José Martín Palacios Acosta, Daniel Hernández Arrazola, Rocío Cárdenas-Cardós, Jaime Shalkow-Klincovstein. <b>Instituto Nacional de Pediatría (INP)</b> . Laboratorio de Toxicología Genética.

## FRECUENCIA DE MUTACIONES EN LOS EXONES 19 Y 21 DEL GEN RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (*EGFR*) EN BIOPSIAS DE CÁNCER DE PULMÓN Y POBLACIÓN ABIERTA DE YUCATÁN

Karla Castro Valencia (3), Elena Muñoz Santos (2) Paola López González (2)  
Gerardo Pérez Mendoza (1), Lizbeth González Herrera (1).

1) Laboratorio de Genética, Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán, México. 2) Facultad de Ingeniería Química, Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán, México. 3) Facultad de medicina veterinaria y zootecnia, Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán, México  
[karliz\\_38\\_casval@hotmail.com](mailto:karliz_38_casval@hotmail.com), [lizabeth@correo.uady.mx](mailto:lizabeth@correo.uady.mx)

Palabras clave: *Inhibidores de la tirosina-cinasa (ITK), EGFR, Cáncer de pulmón*

**Introducción:** El cáncer de pulmón es una de las principales causas de muerte a nivel mundial. Algunos pacientes con Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) presentan mutaciones específicas (Del 5pb exón 19 y L858R exón 21) en el gen *EGFR*, que se comportan como elementos predictivos de respuesta a los fármacos inhibidores de la actividad tirosina-cinasa (ITK), así mismo, estos pacientes responden mejor a los tratamientos ITK (1). Por otra parte, su presencia en muestras sanas, puede indicar susceptibilidad al desarrollo de CPCNP y/o indicio temprano de la carcinogénesis, aunque también se asocia a una buena respuesta con los tratamientos ITK (2). El objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia de la delección de 5pb en el exón 19 y la mutación puntual L858R en el exón 21 del gen *EGFR* en biopsias de CPCNP y en población abierta de Yucatán.

**Material.** 101 muestras de sangre periférica y 19 de biopsias de tejido pulmonar embebidos en parafina; se usó el Kit de extracción de ADN “Phusion Human Specimen Direct PCR” (Thermo Cientific).

**Métodos.** PCR-ASO y electroforesis en geles de poliacrilamida teñidos con nitrato de plata (4). Determinación de frecuencias genotípicas y alélicas así como el equilibrio de H-W en el paquete SNPstats.

**Resultados.** El genotipo más frecuente fue el heterocigoto tanto para las muestras con CPCNP (73.42% y 54.46%) como para la población abierta (63.15% y 73.68%) en los exones 19 y 21 respectivamente. El 42% de las biopsias con CPCNP presentan el alelo mutado para ambos exones, mientras que en la población abierta, la frecuencia de este alelo fue de 37% en el exón 19 y 49% en el 21. La única población que no se encuentra en equilibrio de H-W es la abierta en la delección del exón 19, posiblemente por la ausencia de homocigotos mutados.

**Cuadro 1. Frecuencias genotípicas y alélicas de las mutaciones en el gen *EGFR* de población abierta.**

Mutación	Frecuencias		Frecuencias		H-W		
	Genotipo	n	%	Alelo	n	%	P
Exón 19	1/1	58	73	1	100	63	0.0001
	Del 5pb	21	27	0	58	37	
	0/0	0	0				
Exón 21	T/T	22	22	G	103	51	0.43
	L858R	55	54	T	99	49	
	G/G	24	24				

**Cuadro 2. Frecuencias genotípicas y alélicas de las mutaciones en el gen *EGFR* en Biopsias con CPCNP**

Mutación	Frecuencias		Frecuencias		H-W	
	Genotipo	n	%	Alelo	%	p
Exón 19	1/1	5	26	1	58	0.36
	Del 5pb	12	63	0	42	
	0/0	2	11			
Exón 21	T/T	4	21	G	58	0.06
	L858R	14	74	T	42	
	G/G	1	5			

**Conclusiones:** El genotipo heterocigoto fue predominante en la población yucateca, lo que indica asociación a buena respuesta con los tratamientos ITK y; el 89.3% de los pacientes con CPCNP podría beneficiarse con estos tratamientos.

**Agradecimientos:** A Fundación Universidad Empresa (FESE). Proyecto No.CIRB-2014-0007.

### Bibliografía:

1. Taus A, Vollmer I, Arriola E. 2011. Archivos de Bronco neumología. 47. 103-105.
2. Zerecero O, Valle A, Weiss, B, Soto I. 2012. Revista especializada en Ciencias de la Salud. 15. 15-25.
3. Dahse R, Berndt A, Dahse A, Kosmel H. 2008. Molecular medicine report. 1. 45-50.
4. Fraga J, Rodríguez J, Fuentes O. 2004. Revista Cubana de Medicina Tropical. 56. 208-213.

## IDENTIFICACIÓN DE VARIANTES ALÉLICAS ASOCIADAS AL TUMOR TESTICULAR DE CÉLULAS GERMINALES EN PACIENTES CON CRIPTORQUIDIA AISLADA

Daniel Adrian Landero Huerta<sup>1,2,3</sup>, Margarita Dolores Chávez Saldaña<sup>1</sup>, Rosa María Viguera Villaseñor<sup>1</sup>, Fabiola García Andrade<sup>1</sup>, Julio Cesar Rojas Castañeda<sup>1</sup>, Francisco Javier Jiménez Trejo<sup>1</sup>. 1. Laboratorio de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Pediatría. 2. Posgrado en Ciencias Naturales e Ingeniería, UAM Cuajimalpa. 3. Unidad Académica Profesional Chimalhucán, UAEM. [qdanielfadrianb@hotmail.com](mailto:qdanielfadrianb@hotmail.com) [mdoloreschs@gmail.com](mailto:mdoloreschs@gmail.com)

*Palabras clave: Criptorquidia aislada, tumor testicular de células germinales, variantes alélicas*

**Introducción:** La criptorquidia (CO) o no descenso testicular es un factor de riesgo que incrementa de 7 a 10 veces más que la población general a desarrollar tumor testicular de células germinales (TTCG)<sup>1</sup>. Se desconoce la relación a nivel molecular entre ambas entidades, documentando resultados discordantes entre diversos estudios de genoma completo (GWAS), sin identificar de manera contundente genes involucrados en ambos padecimientos<sup>2</sup>. Se propone que la interacción de variantes alélicas de baja penetrancia podría explicar este fenómeno<sup>3</sup>.

Por lo que en este trabajo pretende identificar mediante un abordaje genómico un panel de variantes alélicas que se asocien en ambas enfermedades.

**Material:** Se incluyeron 42 muestras de varones, clasificadas en 3 grupos: 1) 7 pacientes con diagnóstico de TTCG, 2) 7 pacientes con CO aislada y 3) 28 individuos sanos como control. En todos los casos se realizó la extracción de DNA a partir de sangre periférica, para posteriormente realizar el análisis de genotipificación mediante el microarreglo SNP 6.0 de Affymetrix.

**Métodos:** El análisis bioinformático de los microarreglos se utilizó *Plink v.1.07* y los softwares Eigenstrat, Admixture y lenguaje R, para generar los resultados de componentes principales y ancestría global. La búsqueda de este perfil genético se realizó mediante criterios basados en la selección por: eficiencia del ensayo, eliminación de SNPs no informativos y del tipo y calidad de la muestra (incluyendo covariables como heterocigocidad, género, relación familiar y ancestría como parte de los controles de calidad), Mientras que para la búsqueda de los CNVs asociados se utilizó el programa ChAS 3.1

**Resultados:** Todos los grupos de análisis resultaron con un componente ancestral europeo y nativo.

Adicionalmente se identificaron 7 SNP's en común en ambas patologías (Tabla 1).

Tabla 1. *SNPs identificados en ambas afecciones.*

Chr	SNP	MAF Caso/Control	Valor de <i>p</i>	OR
1	rs22272908	0.30/0.07	0.017	3.571
4	rs13328662	0.28/0.05	0.044	2.565
6	rs2483266	0.39/0.10	0.019	3.431
9	rs13303344	0.29/0.06	0.031	3.199
12	rs7538063	0.25/0.08	0.048	2.912
19	rs2292857	0.32/0.06	0.024	3.214
21	rs12082473	0.29/0.09	0.039	2.994

Además se obtuvo el análisis de ganancias y pérdidas cromosómicas de CNVs a lo largo del genoma presentes tanto en pacientes con CO aislada como en pacientes con TTCG (Tabla 2).

Tabla 2. *Variación en el número de copias en diferentes regiones cromosómicas encontradas en ambas afecciones.*

CO aislada	TTCG	Tipo	Chr	Banda	Genes
6/7	5/6	Ganancia	1	p36.21	<i>TMEM51</i>
7/7	6/6	Ganancia	2	p11.2	<i>GGT8P</i>
6/7	6/6	Ganancia	7	p14.3	<i>FAM188B</i>
6/7	6/6	Ganancia	9	p13.1	<i>SPATA31A1</i>
6/7	6/6	Ganancia	20	p11.22	<i>PAX1</i>
6/7	6/6	Ganancia	X	q21.31	<i>PCDH11X</i>

**Conclusión:** Se identificaron variantes alélicas en común entre pacientes con TTCG y pacientes con CO aislada las cuales hasta el momento no han sido relacionadas.

**Agradecimientos:** Este proyecto se realizó con apoyo de CONACyT FOSISS-261264 y Recurso Fiscal INP-01/2016

### Bibliografía

- 1) C. Kratz; et al. 2010. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 24: 503-513.
- 2) M. Greene, et al. 2010. Endocr Relat Cancer. 17: R109-R121.
- 3) G. P. Crockford, et al. 2006. Hum Mol Genet. 15: 443-451.

## VALIDACIÓN MEDIANTE SECUENCIACIÓN DE SANGER DE LAS VARIANTES NUEVAS: c.-137C>A, c.1138-92delA, c.1138-75insA, c.1221insC, ENCONTRADAS POR NEXT GENERATION SEQUENCING EN EL GEN *CDHI* EN PACIENTES CON CÁNCER GÁSTRICO DIFUSO

Azaria García Ruvalcaba<sup>1,2</sup>, Andrea Rebeca Bustos Carpinteyro<sup>1,2</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); [yosalol1795@yahoo.com](mailto:yosalol1795@yahoo.com)

*Palabras clave:* Cáncer gástrico, Mutaciones, *CDHI*, NGS, Secuenciación Sanger.

**Introducción.** El gen *CDHI* 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. Se localiza en el cromosoma 16q22.1 y comprende 16 exones (1). Mutaciones en este gen son consideradas como la alteración somática más frecuente en el cáncer gástrico difuso (CGD) (2). En un estudio previo de NGS, realizado por nuestro grupo, se encontraron cuatro variantes nuevas (no reportadas previamente) en el gen *CDHI* en pacientes con CGD (3). El objetivo de este trabajo fue realizar la validación de estas mutaciones mediante secuenciación Sanger.

**Material.** Muestras de ADN de tejido tumoral de cuatro pacientes con CGD. Se utilizó el kit de secuenciación Big dye terminator V3.1 de Applied Biosystems. **Métodos.** Las variantes c.-137C>A, c.1138-92delA, c.1138-75insA y c.1221insC se corroboraron mediante PCR seguida de secuenciación Sanger en el equipo ABI PRISM 310. Para el estudio *in silico* de las variantes se utilizaron los programas PROMO, Human Splicing Finder (HSF) y ExPASy (Expert Protein Analysis System).

**Resultados.** La variante c.-137C>A observada por NGS en estado heterocigoto en un paciente, fue confirmada por secuenciación Sanger tanto en ADN tumoral como en ADN consitutivo, a través de la herramienta PROMO se pudo observar que con el alelo mutado (-137A) se elimina el sitio de unión para el factor de transcripción AhR: Amt y además se crean sitios de unión para los factores NFI (también conocido como CTF) y C/EBPbeta; solamente el factor de transcripción RXR-alpha se mantiene con ambos alelos. Las variantes c.1138-92delA y c.1138-75insA encontradas por NGS en el intrón 8 en estado heterocigoto en dos pacientes, no se corroboraron por secuenciación Sanger. Ambas variantes fueron analizadas con la herramienta HSF con el fin de conocer su efecto sobre el corte y empalme alternativo del gen *CDHI*. En ambos casos, la variante no tuvo

implicación en la creación o delección de sitios importantes para el proceso de corte y empalme. La variante c.1221insC identificada por NGS en el exón 9 en estado heterocigoto en un paciente, no pudo ser validada por secuenciación Sanger. Esta variación fue considerada de alto impacto por la herramienta Translate de ExPASy, ya que se localiza en el codón 406 y el alelo mutado “ins C” puede modificar el marco de lectura creando un codón de paro (TGA) 12 tripletes después del sitio de la mutación, lo cual generaría una proteína trunca de 418 aa.

**Conclusiones.** Se requieren estudios adicionales para precisar la función biológica que puede ejercer la mutación nueva c.-137C>A sobre la transcripción del gen *CDHI*. La diferencia entre los resultados obtenidos por NGS y por secuenciación Sanger de las mutaciones c.1138-92delA, c.1138-75insA y c.1221insC pueden deberse a errores en el alineamiento de las secuencias durante el análisis de NGS puesto que dichas variantes se localizan en regiones ricas en mononucleótidos que pueden generar falsos positivos en la NGS.

**Agradecimientos.** Al Fondo de Investigación en Salud por el financiamiento recibido (FIS/IMSS/PROT/G13/1189) y al CONACYT (Ciencia Básica 2013-1-222972).

### Bibliografía

1. Liu X., Chu KM. E-cadherin and gastric cancer: cause, consequence, and applications. *Biomed Res Int.* 2014; 2014:637308. doi: 10.1155/2014/637308.
2. Ramos-de la Medina A., More H., Medina-Franco H., Humar B., Gamboa A., Ortiz LJ., Donohue JH., Guilford P. Single nucleotide polymorphisms (SNPs) at *CDH1* promoter region in familial gastric cancer. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006 Jan;98(1):36-41.
3. Bustos-Carpinteyro AR. (2017). Caracterización de alteraciones somáticas en el gen *CDHI* en pacientes mexicanos con cáncer gástrico difuso y mixto (Tesis de doctorado) Universidad De Guadalajara, Centro Universitario De Ciencias de la Salud.

## Alteración en la expresión de GRP78, ATF6 e Ire 1 alfa en Mujeres con displasias y cáncer cervicouterino

\***Gutiérrez-Campos Rafael** Torres-Orozco Rusland, Hurtado-Mercado Alma Delia, Rosas-Cabral Alejandro,

\*[rgutierr@correo.uaa.mx](mailto:rgutierr@correo.uaa.mx), Palabras clave: UPR, cáncer cervicouterino, HPV16

**Introducción:** A pesar de los programas de tamizaje citológico y el programa Nacional de vacunación contra el VPH, hasta el momento el cáncer cervicouterino sigue siendo el segundo en incidencia en México. Muchos procesos celulares, como la angiogénesis, la apoptosis etc., son secuestrados para lograr la supervivencia de la célula cancerosa. Recientemente se ha descrito que en algunos tipos de cáncer, el fenómeno celular denominado Respuesta a Proteínas mal plegadas (UPR) se encuentra también alterado. En condiciones normales la UPR es una respuesta al estrés en el retículo endoplásmico (RE) a la acumulación de proteínas mal plegadas dentro de éste, así como otros tipos de estrés celular. A través de este mecanismo la homeostasis proteica se reestablece y a largo plazo si no es posible lograrlo se induce la apoptosis celular. El objetivo de este trabajo fue evaluar la expresión del sensor maestro de UPR, GRP78 así como los efectores principales cascada arriba, ATF6 e Ire1 alfa.

**Material.** Las muestras fueron obtenidas del Hospital de la Mujer, ISSEA. 56 mujeres fueron incluidas en el estudio previo consentimiento informado. Se dividieron en 4 grupos de 14 pacientes cada uno: Controles normales, histerectomías por cuestiones benignas y negativas para cualquier genotipo de HPV (hwang, 1999). Pacientes con NIC1, 14 pacientes con NICII y III y 14 mujeres con cáncer cervicouterino. Todas las pacientes con lesiones presentaban mono infección por HPV16 (Sotlar *et al.*, 2004).

**Métodos.** Las muestras consistieron en conos cervicales. La biopsia fue dividida en dos partes; una de ellas colocada en paraformaldehído a fin de realizar estudios inmunohistoquímicos y la otra parte para estudios de expresión génica con PCR en tiempo real. La expresión de los genes estudiados fueron: GRP78, ATF6 e Ire1a.

**Resultados:** La evaluación de la expresión de GRP78 y ATF6 a través de PCR en tiempo real, mostró un incremento estadísticamente significativo con respecto a las muestras control,

a partir de displasias de alto grado (NIC II y III). No hubo diferencias entre tejido normal y NIC I. La expresión analizada con Inmunohistoquímica reveló que la acumulación fue elevada en citoplasma en el caso de GRP78 y exclusivamente nuclear en el caso de ATF6. En el caso particular de Ire1 alfa, la expresión evaluada con inmunohistoquímica y PCR en tiempo real mostró que en lesiones de alto grado (NIC II y III) dicha expresión fue nula en más del 80 % de las muestras (Figura 1). En los primeros análisis las muestras de expresión nula correspondieron a aquellas pacientes con poca respuesta al tratamiento con radioterapia/cisplatino. La expresión de Ire1 alfa, se reestableció en lesiones cancerosas y se encontró exclusivamente restringida en la lesión infiltrante

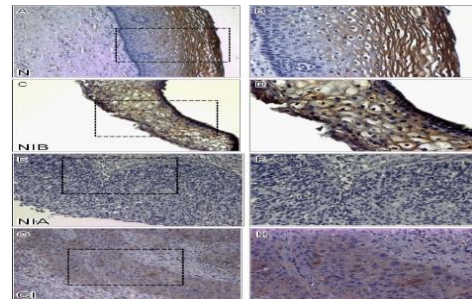


Figura 1. Analisis de la expresión a través de inmunohistoquímica de Ire 1 alfa en tejido normal, displásico y cáncer cervicouterino. Observe la expresión nula en displasias de alto grado (NIA) y la expresión específica bordeando a la lesión infiltrante en tejido canceroso (CI).

**Conclusiones:** la expresión de genes de la UPR se ve alterada en tejidos displásicos y con cáncer cervicouterino. Estos genes son actualmente evaluados como marcadores de progresión o blancos terapéuticos.

### Bibliografía.

1. Hwang, T.. Detecton and typing of human papiloma virus DNA by PCR using consensus primers in various cervical lesions of Korean Woman. 1999. J. Korean Med. Sci, 14: 592-9.
- 1.Sotlar, K, *et al.* Detection and typing of human papillomavirus by E6 nested multiplex PCR. Journal of clinical microbiology. 2004. Vol. 42, No. 7. P-3176-84.



## Variación genética de los receptores *CHRNA3* (rs1051730) y *CHRNA5* (rs16969968), su implicación en la dependencia a la nicotina y su asociación con cáncer pulmonar y EPOC.

Alberto González Zamora<sup>1</sup>, María Fernanda González-Delgado<sup>2</sup>, Esperanza Y. Calleros Rincón E<sup>2</sup>, Julieta Rubio<sup>3</sup>, \*Rebeca Pérez Morales<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Biología Evolutiva. Facultad de Ciencias Biológicas. Universidad Juárez del Estado de Durango. <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Celular y Molecular. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Juárez del Estado de Durango. <sup>3</sup>Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. [\\*rebecapms@ujed.mx](mailto:*rebecapms@ujed.mx)

*Palabras clave:* Dependencia a la nicotina, *CHRNA3* y *CHRNA5*, cáncer de pulmón.

**Introducción:** El tabaquismo es un problema de salud pública a nivel mundial. La expresión y la variación genética de los receptores *CHRNA3*, *CHRNA5* y *CHRNB4* desempeñan un papel fundamental en la dependencia a la nicotina<sup>1</sup>. Los polimorfismos *CHRNA3* (rs1051730) y *CHRNA5* (rs16969968) están asociados con el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón y EPOC, debido a que ambas enfermedades están estrechamente relacionadas con el tabaquismo<sup>2</sup>. Los objetivos del presente trabajo fueron caracterizar la variación genética de estos polimorfismos en la población mexicana y su asociación con el nivel de tabaquismo de los individuos, así como su posible impacto en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón y/o EPOC.

**Materiales y métodos.** Se incluyeron 312 muestras de individuos sanos, 74 casos de cáncer pulmonar y 117 casos de EPOC, todos con ascendencia mexicana de al menos tres generaciones. El protocolo fue aprobado por el Comité de Bioética del INER y de la FCQ-UJED. La genotipificación se realizó por PCR tiempo real. Los análisis consistieron en estadística descriptiva y regresión logística usando el programa STATA 11.0. El índice tabáquico se calculó con la fórmula  $IT = (N. \text{ cigarros} \times \text{día}) \times (\text{años tabaquismo}) / 20$ . Se clasificó el grupo de fumadores en alto y bajo riesgo, según el N. de cpd fumados.

**Resultados.** La población sana presentó una mediana de edad de 43 años (16 – 84), el 67 % de los hombres fueron fumadores y el 57 % de las mujeres no fumadoras. El índice tabáquico en fumadores fue de 3.8 (0.05 – 92). En la muestra de población sana los polimorfismos *CHRNA3* rs1051730 y *CHRNA5* rs16969968 se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg; la frecuencia del alelo A fue de 0.15, en cada polimorfismo. La población se estratificó en fumadores (61.6%) y no fumadores (38.4%). No se encontró diferencia significativa en la comparación de frecuencias genotípicas en ambos grupos ( $p=0.7$ ).

Al estratificar el grupo de fumadores se encontró un OR=2.86 ( $p=0.01$ ) para *CHRNA3* rs1051730 y un OR=3.12 ( $p=0.03$ ) para *CHRNA5* rs16969968, en el alelo de riesgo A (Tabla 1).

**Tabla 1.** Dependencia a la nicotina en fumadores.

<i>CHRNA3</i> rs1051730	Ligero/moderado n (%)	Intenso n (%)	OR (IC 95%)	Valor p
G/G	121 (74)	17 (58)	1	
G/A	40 (25)	11 (38)	3.38 (1.28 – 6.58)	0.01*
A/A	2 (1)	1 (4)	4.35 (0.32 – 58.24)	0.26
q (A)	0.14	0.23	2.86 (1.24 – 6.58)	0.01*
<i>CHRNA5</i> rs16969968				
G/G	120 (73)	16 (55)	1	
G/A	40 (25)	12 (41)	3.89 (1.48 – 10.22)	0.006*
A/A	3 (2)	1 (4)	4.35 (0.33 – 55.89)	0.25
q (A)	0.14	0.25	3.12 (1.09 – 10.03)	0.03*

Adicionalmente, los polimorfismos *CHRNA3* rs1051730 y *CHRNA5* rs16969968 se asociaron con el riesgo a cáncer pulmonar (OR=1.66,  $p=0.05$  y OR=1.57,  $p=0.07$ , respectivamente) y con EPOC (OR=2.20,  $p=0.006$  y OR=2.06,  $p=0.01$ , respectivamente) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Asociación con CaP y EPOC

Polimorfismos	Controles n = 192	Cáncer pulmonar n = 74	OR (IC 95%)	EPOC n = 117	OR (IC 95%)
<i>CHRNA3</i> rs1051730	n (%)	n (%)		n (%)	
Codominante					
GG	138 (72)	45 (61)	1	69 (59)	1
GA	51 (26)	26 (35)	1.81 (0.94 – 3.49)	42 (36)	2.13 (1.07 – 2.2)
AA	3 (2)	3 (4)	2.01 (0.34 – 11.62)	6 (5)	5.35 (1.04 – 27.3)
Aditivo			1.66 (0.95 – 2.91)		2.20 (1.26 – 3.8)
A					
<i>CHRNA5</i> rs16969968	n (%)	n (%)		n (%)	
Codominante					
GG	136 (72)	45 (60)	1	69 (59)	1
GA	52 (26)	27 (36)	1.73 (0.9 – 3.32)	42 (36)	1.93 (0.97 – 3.8)
AA	4 (2)	2 (4)	1.63 (0.25 – 10.29)	6 (5)	5.08 (1.01 – 25.5)
Aditivo			1.57 (0.90 – 2.75)		2.06 (1.18 – 3.5)
A					

**Conclusiones.** Los polimorfismos en *CHRNA3* (rs1051730) y *CHRNA5* (rs16969968) están asociados con la dependencia a la nicotina, con el cáncer pulmonar y con las EPOC. Sin embargo, el riesgo genético se expresa cuando el factor ambiental está presente, en este caso el hábito tabáquico.

**Agradecimientos:** Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Juárez del Estado de Durango, por el financiamiento interno.

**Bibliografía:** 1. Nicotine and Tobacco Research; 2016. 1813 – 1819. 2. Nicotina and tobacco research. 2017. 1 - 10. 20(7): 755-61.

## Síndrome de Lynch por delección del exón 6 del gen *MSH2*

Genaro Rodríguez Uribe<sup>1</sup>, Yevgeniya Svyryd<sup>1</sup>, Fernando Candanedo González<sup>2</sup>,  
Oswaldo M. Mutchinick<sup>1</sup>, Jazmín Arteaga Vázquez<sup>1</sup>.

1. Departamento de Genética, 2. Departamento de Patología,  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Email: jazminarteaga@hotmail.com

**Introducción.** El síndrome de Lynch (SL) es una condición hereditaria autosómica dominante que predispone al desarrollo de cáncer colorectal (CCR) y con menor frecuencia, a otros cánceres específicos. Es causado por mutaciones en proteínas de reparación de bases mal apareadas (MMR) del ADN, principalmente MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Los portadores exhiben un riesgo incrementado para cáncer de ovario, tracto urinario superior, estómago, intestino delgado, tracto hepatobiliar y cerebro<sup>1</sup>. En los últimos años se ha identificado que las delecciones genómicas grandes representan una fracción significativa del espectro mutacional en SL<sup>2</sup>.

**Objetivo:** Estudio de una familia con CCR y antecedentes familiares positivos para otros cánceres vinculados al Síndrome de Lynch.

**Sujetos.** El caso índice es una paciente de 78 años que presentó CCR a los 76 años. Antecedentes familiares: madre fallecida a los 78 años por CCR, un hermano por tumor cerebral no especificado a los 45 años y cuatro hijos con diagnóstico de CCR antes de los 50 años de edad. La familia cumple criterios de Amsterdam-II para SL.

**Métodos.** Siguiendo el algoritmo estandarizado<sup>3</sup> para el estudio de pacientes con SL, se realizó inmunohistoquímica (IHQ) de las proteínas MMR en tejido tumoral. El ADN genómico se extrajo de leucocitos de sangre periférica. Se realizó secuenciación en del gen *MSH2* en un laboratorio privado. Para el análisis de delecciones en este gen *MSH2* se utilizó la técnica de MLPA usando el kit SALSA® MLPA® P003-C1" desarrollado por MRC-Holland®. La separación de los fragmentos se realizó en el equipo de electroforesis capilar AB-3500 de Applied Biosystem®. La delección fue confirmada por cuantificación relativa por qPCR SYBR® Green por medio de la mezcla de reactivos QuantiTect® de Qiagen® con primers de diseño propio sintetizados por IDT® y dirigidos al exón 6 del gen *MSH2*: sentido-5'-GGGTTCTGTTGAAGATAACCACT-3' y antisentido-5'-TTATCCATGAGAGGCTGCTTAAT-3'.

**Resultados.** La IHQ identificó ausencia de las proteínas MSH2/MSH6. Por frecuencia se decidió secuenciar *MSH2*, no identificándose mutación. La

investigación de indels grandes del gen *MSH2* por la técnica de MLPA, identificó una delección en el exón 6. Al analizar a los familiares en riesgo, seis portaban la misma delección, dos de ellos ya habían presentado CCR a los 42 y 54 años de edad. Los otros cuatro familiares fueron identificados como portadores presintomáticos y están en seguimiento para identificación temprana de otros tipos de cáncer relacionados al SL. A dos menores de edad en riesgo de ser portadores de la delección, se les estudiará al cumplir la mayoría de edad.

**Conclusiones.** La edad de presentación del CCR en la paciente es significativamente mayor al promedio de presentación en el SL (media 53 años, IC<sub>95%</sub> 44-61). El utilizar el algoritmo estandarizado para SL con el empleo de IHQ, secuenciación y MLPA permitió la detección de una delección en el exón 6 del gen *MSH2* causante de la enfermedad. El 20% de los pacientes con este síndrome son debidos a delecciones en *MSH2*. Una búsqueda cuidadosa de la literatura permitió identificar un solo caso que afecta solo al exón 6.

Los miembros de la familia portadores asintomáticos de la delección, deben continuar en seguimiento ya que la penetrancia de la enfermedad es del 80% a lo largo de la vida<sup>4</sup>. El presente trabajo muestra la importancia de complementar el estudio de secuenciación génica con las técnicas que detectan delecciones/duplicaciones grandes, como la técnica de MLPA, para poder identificar mutaciones grandes no detectables por secuenciación Sanger. El empleo combinado de estas tecnologías también resulta de gran utilidad para asesorar correctamente a los familiares en riesgo y evitar procedimientos costosos e invasivos a aquellos que no heredaron la mutación.

**Bibliografía.** [1] Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschoff J, et al. J Natl Cancer Inst. 2004;96(4):261-8. [2] van der Klift H, Wijnen J, Wagner A, Verkuilen P, Tops C, Otway R, et al. Genes Chromosomes Cancer. 2005;44(2):123-38. [3] Funkhouser WK, Jr., Lubin IM, Monzon FA, Zehnbauser BA, Evans JP, Ogino S, et al. J Mol Diagn. 2012;14(2):91-103. Stella A, Surdo NC, Lastella P, Barana D, Oliani C, Tibiletti MG, et al. Clin Genet. 2007;71(2):130-9. [4] Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Int J Cancer. 1995;64(6):430-3.



## SECUENCIACIÓN DEL GEN *MEN1* EN PACIENTES CON CRITERIOS CLINICOS PARA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1.

Samantha Solís<sup>1</sup>, Yayoi Segura<sup>2</sup>, María T. Tusié<sup>2</sup>, Osvaldo M. Mutchinick<sup>1</sup>.

1. Departamento de Genética; 2. Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán,

[osvaldo@unam.mx](mailto:osvaldo@unam.mx)

Palabras clave: *neoplasia endócrina, mutaciones, diagnóstico molecular.*

**Introducción.** La Neoplasia Endocrino Múltiple tipo 1 (NEM1) es una enfermedad genética autosómica dominante caracterizada por la triada clásica de tumores neuroendocrinos de paratiroides, hipófisis y páncreas. Esta afección tiene una prevalencia de 1 en 30,000 a 1 en 50,000, representando los casos familiares el 90%. El gen mutado es *MEN1* el cual está ubicado en el cromosoma 11q13, y codifica para la proteína menina.

El objetivo del presente estudio fue identificar la presencia de mutaciones en pacientes con diagnóstico clínico presuntivo de NEM1.

**Métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo de junio de 2013 a julio de 2017 de pacientes con criterios clínicos para síndrome de NEM1 a los cuales se les realizó secuenciación Sanger de los exones 2 al 10 del gen *MEN1*.

**Resultados.** Un total de 20 pacientes con criterios clínico para el síndrome fueron analizados dentro del periodo mencionado, de los cuales, 60% de eran de sexo femenino y 40% de sexo masculino. De los 20 pacientes 95% cumplían con 2 o más criterios clínicos para NEM tipo 1. Siendo las manifestaciones clínicas de paratiroides fueron las de mayor frecuencia, seguidas de las de tumores del tracto gastrointestinal y en menor frecuencia las de hipófisis.

De los 20 pacientes, 12 resultaron positivos para una mutación patogénica en *MEN1*. De un total de 9 familias no relacionadas, todas las mutaciones identificadas fueron previamente reportadas, 4 fueron de tipo sentido erróneo, 3 con corrimiento del marco de lectura y 2 sin sentido (Tabla 1).

**Conclusiones.** Se desconoce la incidencia de NEM1 en la población mexicana. Es el primer estudio que describe familias con la mutación identificada. En nuestros pacientes las más frecuentes ocurrieron en el exón 10, seguidas del exón 4, 7, 2 y 9.

Tabla 1. Pacientes con mutación en *MEN1* y tumores más frecuentes.

PACIENTES CON MUTACION EN MEN1			
CASOS	MUTACION	TUMORES NEUROENDOCRINOS	OTROS TUMORES
1	p.Arg415X	HP, AH, CARCINOIDE DE DUODENO PANCREAS	
2	p.Trp220X	HPP, NEUROENDOCRINO DE PANCREAS	TUMOR DE TIMO
3	p.Trp220X	HPP, MA	
4	c.1561dupC	HP, PRO, INSULINOMA	ADENOMA SUPRARRENAL, LIPOMA
5	c.625_628delCAGA (p.Thr210SerfsX13)	AP, MA, INSULINOMA	
6	p.Ala325Pro	HPP, PRO, NEUROENDOCRINO DE PANCREAS	
7	c.167insTA	HPP, PRO, GASTRINOMA DE PANCREAS	TUMOR DE DUODENO
8	p.Gln554X	HP, GASTRINOMA DE PANCREAS	
9	p.Gln554X	HPP, TUMOR DE PANCREAS	
10	p.Gln554X	HPP, TUMOR DE PANCREAS	
11	p.Trp341X	HPP, MRANP, INSULINOMA	
12	c.1546dupC (p.Arg516ProfsX15)	HPP, GASTRINOMA DE PANCREAS	CARCINOIDE PULMONAR

Abreviaturas. HP: hiperplasia paratiroidea, AH: adenoma hipofisario, HPP: hiperparatiroidismo primario, AP: adenoma paratiroideo, MA: microadenoma, PRO: prolactinoma, MRANP: macroadenoma no productor.

Dentro del grupo de otros tumores asociados, lo observado en nuestro estudio concuerda con lo reportado en la literatura. Mutaciones en el exón 10 se asocia a tumor carcinoide pulmonar y timo, dentro de nuestros pacientes el caso 12 presenta mutación en el exón 10 y tumor carcinoide pulmonar. Se identificaron también 6 portadores asintomáticos en familiares de primer grado de 3 familias no relacionadas, los que estarán en seguimiento.

Son necesarios más estudios para determinar las características fenotípicas y genómicas de la población mexicana con síndrome de NEM1, al igual que la caracterización de las mutaciones y localizaciones más frecuentes. Además, conocer tipo y frecuencia de las neoplasias asociadas y edad de presentación.

### Referencias.

- Giudici F, et al. *World J Surg*. 2017;41(9):2312-2323.
- Hyde S, et al. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2017;46(2):491-502.
- Naruoka A, et al. *Hum Genome Variat*, 2017;4: 17013.
- Pacheco M. *J of Pediatr Genet*, 2016; 05(02): 089-097.

## SECUENCIACIÓN DEL GEN *MEN1* EN PACIENTES CON CRITERIOS CLINICOS PARA NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1.

Samantha Solís<sup>1</sup>, Yayoi Segura<sup>2</sup>, María T. Tusié<sup>2</sup>, Osvaldo M. Mutchinick<sup>1</sup>.

1. Departamento de Genética; 2. Unidad de Biología Molecular y Medicina Genómica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán,

[osvaldo@unam.mx](mailto:osvaldo@unam.mx)

Palabras clave: *neoplasia endócrina, mutaciones, diagnóstico molecular.*

**Introducción.** La Neoplasia Endocrino Múltiple tipo 1 (NEM1) es una enfermedad genética autosómica dominante caracterizada por la triada clásica de tumores neuroendocrinos de paratiroides, hipófisis y páncreas. Esta afección tiene una prevalencia de 1 en 30,000 a 1 en 50,000, representando los casos familiares el 90%. El gen mutado es *MEN1* el cual está ubicado en el cromosoma 11q13, y codifica para la proteína menina.

El objetivo del presente estudio fue identificar la presencia de mutaciones en pacientes con diagnóstico clínico presuntivo de NEM1.

**Métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo de junio de 2013 a julio de 2017 de pacientes con criterios clínicos para síndrome de NEM1 a los cuales se les realizó secuenciación Sanger de los exones 2 al 10 del gen *MEN1*.

**Resultados.** Un total de 20 pacientes con criterios clínico para el síndrome fueron analizados dentro del periodo mencionado, de los cuales, 60% de eran de sexo femenino y 40% de sexo masculino. De los 20 pacientes 95% cumplían con 2 o más criterios clínicos para NEM tipo 1. Siendo las manifestaciones clínicas de paratiroides fueron las de mayor frecuencia, seguidas de las de tumores del tracto gastrointestinal y en menor frecuencia las de hipófisis.

De los 20 pacientes, 12 resultaron positivos para una mutación patogénica en *MEN1*. De un total de 9 familias no relacionadas, todas las mutaciones identificadas fueron previamente reportadas, 4 fueron de tipo sentido erróneo, 3 con corrimiento del marco de lectura y 2 sin sentido (Tabla 1).

**Conclusiones.** Se desconoce la incidencia de NEM1 en la población mexicana. Es el primer estudio que describe familias con la mutación identificada. En nuestros pacientes las más frecuentes ocurrieron en el exón 10, seguidas del exón 4, exón 4, 7, 2 y 9.

Tabla 1. Pacientes con mutación en *MEN1* y tumores más frecuentes.

PACIENTES CON MUTACION EN MEN1			
CASOS	MUTACION	TUMORES NEUROENDOCRINOS	OTROS TUMORES
1	p.Arg415X	HP, AH, CARCINOIDE DE DUODENO PANCREAS	
2	p.Trp220X	HPP, NEUROENDOCRINO DE PANCREAS	TUMOR DE TIMO
3	p.Trp220X	HPP, MA	
4	c.1561dupC	HP, PRO, INSULINOMA	ADENOMA SUPRARRENAL, LIPOMA
5	c.625_628delCAGA (p.Thr210SerfsX13)	AP, MA, INSULINOMA	
6	p.Ala325Pro	HPP, PRO, NEUROENDOCRINO DE PANCREAS	
7	c.167insTA	HPP, PRO, GASTRINOMA DE PANCREAS	TUMOR DE DUODENO
8	p.Gln554X	HP, GASTRINOMA DE PANCREAS	
9	p.Gln554X	HPP, TUMOR DE PANCREAS	
10	p.Gln554X	HPP, TUMOR DE PANCREAS	
11	p.Trp341X	HPP, MRANP, INSULINOMA	
12	c.1546dupC (p.Arg516ProfsX15)	HPP, GASTRINOMA DE PANCREAS	CARCINOIDE PULMONAR

Abreviaturas. HP: hiperplasia paratiroidea, AH: adenoma hipofisario, HPP: hiperparatiroidismo primario, AP: adenoma paratiroideo, MA: microadenoma, PRO: prolactinoma, MRANP: macroadenoma no productor.

Dentro del grupo de otros tumores asociados, lo observado en nuestro estudio concuerda con lo reportado en la literatura. Mutaciones en el exón 10 se asocia a tumor carcinoide pulmonar y timo, dentro de nuestros pacientes el caso 12 presenta mutación en el exón 10 y tumor carcinoide pulmonar. Se identificaron también 6 portadores asintomáticos en familiares de primer grado de 3 familias no relacionadas, los que estarán en seguimiento.

Son necesarios más estudios para determinar las características fenotípicas y genómicas de la población mexicana con síndrome de NEM1, al igual que la caracterización de las mutaciones y localizaciones más frecuentes. Además, conocer tipo y frecuencia de las neoplasias asociadas y edad de presentación.

### Referencias.

- Giudici F, et al. *World J Surg*. 2017;41(9):2312-2323.
- Hyde S, et al. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2017;46(2):491-502.
- Naruoka A, et al. *Hum Genome Variat*, 2017;4: 17013.
- Pacheco M. *J of Pediatr Genet*, 2016; 05(02): 089-097.

## CARACTERIZACIÓN DE UNA MUTACIÓN NOVEL DEL GEN BRCA1 EN CÁNCER DE OVARIO FAMILIAR

Ramiro Vera Gamas (1), María del Refugio Rivera Vega (1), Nancy Xilotl De Jesús (1), Luz María González Huerta (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: Cáncer de ovario, Cáncer familiar, BRCA1, mutación novel.*

**Introducción:** El cáncer de ovario es la quinta causa de muerte entre los tumores ginecológicos. Un porcentaje de las pacientes con cáncer de ovario son portadoras de una mutación en los genes BRCA1 o BRCA2. Las variantes patógenas de la línea germinal BRCA confieren un riesgo de cáncer de ovario que oscila entre 16,5% y 63%. Se estima que el riesgo de cáncer de ovario a los 70 años de edad en mujeres con una variante patógena BRCA1 germinativa es 39% y entre para BRCA2 21%. En la gran mayoría de los casos reportados de cáncer de ovario familiar, existen casos de cáncer de mama entre los familiares afectados. Entre los casos familiares con exclusivamente cáncer de ovario, las mutaciones más frecuentes se encuentran en BRCA1.

En el presente estudio se describe una mutación novel en el gen BRCA1 en una familia con cáncer de ovario.

**Objetivo.** Describir una mutación en el gen *BRCA1* en nuestra paciente con afectación única de cáncer de ovario.

**Material.** Se estudiaron 8 pacientes afectadas con cáncer de ovario en cuatro generaciones.

**Métodos.** Se extrae DNA de sangre periférica de los casos afectados, familiares sanos y 100 controles sanos con el kit de Promega. Se llevó a cabo el análisis mediante exoma, corroborando el resultado mediante secuenciación automatizada.

**Resultados.** Se identificó la mutación c.45delT en el gen *BRCA1* en la propósite y familiares afectados. No se detectó 100 controles sanos. El análisis con MutationTaster y SwissProtein demostró que se trata de una mutación patogénica.

**Conclusiones.** Los resultados demuestran la presencia de una mutación no reportada previamente en la literatura. Esta mutación ocasiona un corrimiento del marco de lectura donde existe un cambio del aminoácido Asparagina (N) por una Metionina (M) en el codón 16 del exón 2 de dicho

gen. Esta mutación origina una proteína anómala, lo que condiciona una alteración en su funcionamiento normal y como consecuencia el cáncer de ovario de nuestra paciente. Es importante el destacar y señalar la presentación del caso, donde únicamente se encuentran datos de cáncer de ovario sin padecer cáncer de mama, además de la edad de aparición de 48 años de edad y una progresión paulatina. Esta presentación no es comúnmente reportada. El cáncer de ovario, aun siendo en menor frecuencia los casos que en el cáncer de mama, sigue siendo una neoplasia muy común en la mujer y su patogénesis tiene una amplia variabilidad, siendo de interés para nuestra población la afectación de los genes BRCA, por lo que es importante el aumentar la posibilidad de realizar la secuenciación de dichos genes o el realizar paneles multigenes para determinar su etiología.

**Agradecimientos.** Al personal del departamento de investigación y clínico de genética médica del Hospital General de México.

**Bibliografía.** 1. Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington; 2016. 2. Cvelbar, M., et al. (2017). *Radiology and Oncology*, 51(2), 187–194. 3. Wahner Hendrickson, A.E., Bakkum-Gamez, J.N., J. Couch, F. et al. *Ann Surg Oncol* (2017). 4. Biglia N, Sgandurra P, Bounous VE, et al. 2016;10:639.

## EXPRESIÓN DE TRANSPORTADORES DE FÁRMACOS ASOCIADOS CON QUIMIORESISTENCIA EN SARCOMAS DE TEJIDO BLANDO INFANTIL: COMPARACIÓN ENTRE EL TUMOR Y EL TEJIDO NORMAL.

Dora Molina-Ortiz<sup>1</sup>, Carmen Torres Zárate<sup>1</sup>, Araceli Vences-Mejía<sup>1</sup>, José Martín Palacios Acosta<sup>1</sup>, Daniel Hernández Arrazola<sup>1</sup>, Rocío Cárdenas-Cardós<sup>1</sup>, Jaime Shalkow-Klincovstein<sup>1</sup>. 1.Instituto Nacional de Pediatría (INP). Laboratorio de Toxicología Genética (INP). Teléfono: 10840900 Ext. 1410. [doramolina29@yahoo.com.mx](mailto:doramolina29@yahoo.com.mx)

*Palabras clave: Sarcomas de tejido blando, transportadores ABC, quimioresistencia.*

**INTRODUCCIÓN:** Los sarcomas de tejido blando (STB) son un grupo heterogéneo de tumores sólidos de origen mesenquimatoso que representan más del 8% de los cánceres pediátricos. Aunque la quimioterapia mejora la supervivencia y la calidad de vida en algunos pacientes, la mayoría eventualmente desarrollan enfermedad progresiva, metástasis y quimioresistencia. Entre los mecanismos de quimioresistencia que existen destaca la sobreexpresión en células tumorales de los transportadores de fármacos MDR1, MRP1 y MRP2, los cuales tienen la propiedad de expulsar compuestos de diferente estructura química, incluyendo la mayoría de los antineoplásicos utilizados en la terapia de STB. Se ha demostrado que los transportadores de fármacos son marcadores de mal pronóstico en algunos tumores pediátricos como neuroblastomas, tumor de Wilms y sarcoma de Ewing, sin embargo poco se conoce acerca de la expresión intrínseca de los transportadores en el sitio tumoral y tejido adyacente de pacientes con STB vírgenes de tratamiento.

**OBJETIVO:** Determinar el perfil de expresión de los genes MDR1, MRP1 y MRP2 en tejido tumoral y tejido adyacente normal en STB infantiles.

**MÉTODOS.** Se obtuvieron 24 biopsias tanto del foco tumoral como del tejido adyacente normal de pacientes diagnosticados con STB, en estas muestras se analizó la expresión génica de MDR1, MRP1 y MRP2 mediante RT-qPCR. La expresión relativa del mRNA de los

transportadores en tejido tumoral se normalizó con la expresión del gen endógeno  $\beta$ -actina y fue analizada por el método de  $2^{-\Delta\Delta Ct}$ .

**RESULTADOS:** La expresión de los mRNA de los transportadores analizados fue detectada en todos los tejidos, evidenciándose sobreexpresión de los genes MDR1, MRP1 y MRP2 en el tejido tumoral. El análisis de expresión relativa mostró que el transportador MDR1 se expresó 1.12 veces más en tejido tumoral *versus* el tejido normal sano, mientras que la expresión de los transcritos MRP1 y MRP2 en el fue 0.92 y 0.89 veces mayor en el tejido neoplásico.

**CONCLUSIÓN:** La sobreexpresión de los genes MDR1, MRP1 y MRP2 en el tejido tumoral de STB, podría ser determinante en la respuesta a la quimioterapia, así como ser la principal causa de fracaso al tratamiento, ya que antineoplásicos como los vinca alcaloides y las antraclíclinas frecuentemente utilizados en el tratamiento de STB son sustratos de estos transportadores, principalmente del MDR1, quien se encarga de disminuir la acumulación intracelular de fármacos. Por lo que es necesario el establecimiento de estrategias de manipulación génica para inhibir la actividad de los transportadores ABC e inducir mayor citotoxicidad de los antineoplásicos.

Proyecto registrado en el INP con el No. 053/2015.

Proyecto financiado por FOSISS/CONACYT No. 262423.

## GENÉTICA MÉDICA

Clave	Mampara	Trabajo
GM 31	55	MUTACION EN <i>ECEL1</i> CAUSA ARTROGRIPOSIS DISTAL TIPO 5D: REPORTE DE CASO. <b>Paulina Alvarez Quiroz</b> , Victoria Del Castillo, Emiy Yokoyama Rebollar. Departamento de Genética Humana, <b>Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.</b>
GM 32	56	SÍNDROME CARDIOFACIAL DE CAYLER. PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA. <b>Marivi Cervera Gaviria</b> , Rosa Lily Madrigal Morales, Arturo Sánchez Enríquez. <b>Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón "Estado de México"</b>
GM 33	57	IDENTIFICACIÓN DE UNA DELECIÓN DE 309Kb EN <i>GJB6</i> EN PACIENTE CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL NO SINDROMICA. <b>Katya Lorena García Domínguez</b> , Héctor Urueta Cuellar, Karina Villalba, Sergio Cuevas Covarrubias, Luz María González Huerta, Ma. Del Refugio Rivera Vega. <b>Hospital General de México, UNAM Facultad de Medicina</b>
GM 34	58	SÍNDROME DE SCHINZEL GIEDION, REPORTE DE UN CASO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA. <b>Luis Enrique Mata García</b> , Camilo Villarroel Cortés, Victoria Del Castillo Ruiz, Emiy Yokoyama Rebollar. Departamento de Genética Humana. <b>Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.</b>
GM 35	59	SÍNDROME DE KID (KERATITIS-ICHTHYOSIS-DEAFNESS) PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO Y CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL GEN <i>GJB2</i> . <b>Leslie Patrón Romero</b> , Lucía Blanca Yolanda Camacho Domínguez, Yanerit Mena García, Horacio Eusebio Almanza Reyes. <b>Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California, Laboratorio de Biología Molecular, Genos Médica.</b>
GM 36	60	SÍNDROME DE ANDERSEN-TAWIL CONFIRMADO POR SECUENCIACION TIPO SANGER: HOTSPOT p.Arg218Trp EN EL GEN <i>KCNJ2</i> Y OTRAS MUTACIONES IDENTIFICADAS EN PACIENTES MEXICANOS. <b>Armando Totomoch-Serrra</b> , David E. Cervantes-Barragán, Jorge I. García-Espinoza, Jorge Gómez-Flores, Santiago Nava-Townsend, José L. Morales, Pedro Iturralde-Torres, Juana I. Navarrete-Martínez, Yamel C. Rito-García, Ana E. Limón-Rojas, David Cruz-Robles, Gilberto Vargas-Alarcón, César A. Carreón-Brito, María de L. Muñoz, Manlio F. Márquez Murillo. Departamento de Genética y Biología Molecular, <b>Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México D.F.</b> , Departamento de Genética, Hospital Central del Sur de Alta Especialidad PEMEX, Departamento de Electrofisiología, Instituto

		Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, México D.F., Departamento de Neurología y Dirección, Hospital Central del Sur de Alta Especialidad PEMEX, Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, México D.F.
GM 37	61	SOSPECHA DE SÍNDROME DE QT LARGO TIPO 1 EN UN PACIENTE ATENDIDO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”. <b>Paola Mariana Ramírez Hernández</b> , Agustín Esteban Rodas Serrano, Eduardo Salazar Valenzuela, Yuritzi Santillán Hernández. Servicio de Genética Médica, <b>Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.</b>
GM 38	62	SÍNDROME DE ACROCEFALOSINDACTILIA TIPO III: PRESENTACIÓN DE CASO. <b>Ada Paloma Soto-Brambila</b> , Paloma Rivero-Moragrega, Juan Francisco Santoscoy-Gutiérrez, Ingrid Patricia Dávalos-Rodríguez. <b>Doctorado Genética Humana, Universidad de Guadalajara</b> , Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Jalisco, México.
GM 39	63	REPORTE DE UN CASO DE SÍNDROME DE COFFIN LOWRY Y CATAPLEXIA GELÁSTICA. <b>Marcy Viviana Acosta Acero</b> , Alan Cárdenas Conejo, Juan Carlos Huicochea Montiel, Haydeé Rosas Vargas, Everardo Hernández Plata, Ma. Antonieta Araujo Solís. <b>Departamento clínico de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Unidad de Investigación en Genética Humana</b>
GM 40	64	DISTONIA GENERALIZADA POSIBLEMENTE POR MUTACIÓN EN EL GEN <i>GNAL</i> . REPORTE DE UN CASO. <b>Cabrales Guerra Ixiu</b> , Martínez Hernández Héctor, Zúñiga Rodríguez Francisco, Hernández Mojica Tania, Camacho Molina Alejandra. Departamento Neurogenética. <b>Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez.</b>
GM 41	65	SÍNDROME BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA EN UN PACIENTE CON MANIFESTACIONES PREDOMINANTES DE MIOPATÍA: REPORTE DE CASO. <b>Dulce María Castro-Coyotl</b> , Héctor Eduardo Pimentel Bolaños, Xanath Olivia Rosas Huerta. <b>Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón Puebla</b>
GM 42	66	SÍNDROME DE FRASER: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA. <b>Chiñas López Elvira Silvet</b> , Fenton Navarro Patricia, Toledo López Edith, Herrera Hurtado Mónica, Cruz Méndez Vicente. Servicio de Genética. <b>Hospital General “Dr. Aurelio Valdivieso” SSO</b>

GM 43	67	mos 45, XY, -21/ 46, XY, r(21 ) REPORTE DE UN CASO CLÍNICO. <b>María de los Ángeles García Barrera</b> , Alan Cárdenas Conejo, Juan Carlos Huicochea Montiel, Roberto Guevara Yañez, Concepción Yerena de Veja, María Elena Rodríguez, Ma. Antonieta Aráujo Solís. <b>UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México.</b>
GM 44	68	INFORME DE UN CASO CON TRISOMÍA PARCIAL 2p Y MONOSOMÍA PARCIAL 9p. <b>Angel Ricardo González Cuevas</b> , Edgar Fabricio Ricárdez Marcial, Eugenia Dolores Ruíz Cruz, Imelda Ravelo Ochoa, Grecia Cecilia Olivera Bernal. <b>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Genética</b>
GM 45	69	SÍNDROME 48,XXYY/47,XY. PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO. <b>Rosario Hernández Ramírez</b> , Cecilia García García, Manuel Alejandro Garay Rodríguez, Alejandro Ceballos Sandoval, Moris Alejandro López Arriaga, Silvia Porras Rangel, César Eduardo Monterrubio Ledezma. Área de Genética y Laboratorio de Citogenética en Clínica Down de la Clínica de Atención Especial, <b>Centro de Rehabilitación Integral “Dra OMA”</b> , DIF Jalisco, SSJ. Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara
GM 46	70	VARIANTE PATOGENICA NUEVA EN <i>PRDM12</i> COMO CAUSA DE SINDROME DE INSENSIBILIDAD AL DOLOR. REPORTE DE UN CASO. <b>Ana Beatriz Hinojosa Amaya</b> , Marisol Ibarra Ramírez, Humberto Cavazos Adame, Laura E. Martínez de Villarreal, Ingo Kurth. <b>Universidad Autónoma de Nuevo León. Hospital Universitario “José Eleuterio González”.</b> Departamento de Genética y Oftalmología. Monterrey, México.
GM 47	71	EPIDERMODISPLASIA VERRUCIFORME DE LEWANDOWSKI. PRESENTACIÓN DE UN CASO. <b>Samantha López-Ramírez</b> , Miriam Hidalgo-Ostoa, Rosa Angélica Rosales-De Ávila, María del Carmen Chima-Galán, Juan Carlos Zenteno Ruíz, Óscar Francisco Chacón-Camacho, Eugenio Carrasco-Gerard, Yuritzi Santillán-Hernández. Servicio de Genética Médica, Laboratorio de Genética, División de Medicina Genómica, <b>Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE</b> ; Servicio de Oftalmogenética, Instituto de Oftalmología FAP, Conde de Valenciana, IAP. M. en C. Med. UNAM. Ex dermatólogo, Servicio de Dermatología (Genodermatosis), Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga”.
GM 48	72	SÍNDROME DE DELECIÓN 1p36 POR TRANSLOCACIÓN FAMILIAR. REPORTE DE UN CASO. <b>Lorena Lechuga Becerra</b> , Daniel Martínez Anaya, Victoria del Castillo Ruiz, Camilo Villarroel Cortés. Departamento de Genética Humana. <b>Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.</b>



GM 49	73	FRECUENCIA DE LA MUTACIÓN DE PSEN1Δ9 EN PACIENTES CON ALZHEIMER TIPO 3 DEL NOROCCIDENTE DE MÉXICO. <b>Montaño-Montejano CB</b> , Castañeda-Cisneros G, García-Cruz D, Morán-Moguel C, Orozco-Gutiérrez MH, Cervantes-Aragón I, Sánchez-Corona J. Instituto de Genética Humana, Doctorado de Genética Humana, <b>Instituto de Genética Humana, "Enrique Corona Rivera"</b>
GM 50	74	DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1 (ENFERMEDAD DE STEINERT). REPORTE DE CASO CLÍNICO. <b>César Eduardo Monterrubio Ledezma</b> , Rosario Hernández Ramírez, Moris Alejandro López Arriaga, Alejandro Ceballos Sandoval, Manuel Alejandro Garay Rodríguez, José Miguel Moreno Ortíz, Rocío Silva Cruz, Silvia Porras Rangel. Área de Genética y Laboratorio de Citogenética en Clínica Down de la Clínica de Atención Especial, <b>Centro de Rehabilitación Integral "Dra OMA", DIF Jalisco, SSJ</b> . Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud Universidad de Guadalajara
GM 51	75	TRISOMÍA 7 EN MOSAICO EN UNA PACIENTE CON MANIFESTACIONES EN PIEL RELACIONADAS CON DISPLASIA ECTODÉRMICA. <b>Morales Ochoa Hortencia</b> , Catalina García Vielma. Servicio de Genética del Departamento de Pediatría del <b>Hospital de Alta Especialidad # 25 IMSS Monterrey N.L.</b> Departamento de Citogenética, Centro de Investigación Biomédica del Noreste IMSS
GM 52	76	SÍNDROME DE DEPLECIÓN DE DNA MITOCONDRIAL 2: REPORTE DE CASO. <b>Mónica Irad Norméndez Martínez</b> , Alberto Hidalgo Bravo, Jaime Iván Castro Macías, Nubia Fabiola Rodríguez González, Evelia Apolinar. <b>Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío</b> , Instituto Nacional de Rehabilitación
GM 53	77	MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DEL SÍNDROME DE FIBROMATOSIS HIALINA QUE ORIENTAN AL DIAGNÓSTICO: A PROPÓSITO DE UN CASO. <b>Thania Ordaz Robles</b> , Juan Carlos Huicochea Montiel, Alan Cárdenas Conejo, Floribel Ferman Cano, María Antonieta Araujo Solís. Departamento de Genética Médica. Servicio de Anatomía Patológica. UMAE Hospital de Pediatría. <b>Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México.</b>
GM 54	78	MONOSOMÍA 21q PARCIAL EN UNA PACIENTE CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS MÚLTIPLES Y CARIOTIPO 46,XX,-21,+mar. <b>Mireya Orozco-Vela</b> , Lucina Bobadilla-Morales, Izabel M. Ríos-Flores, Sandra Olvera-Molina, Alfredo Corona-Rivera, Jorge Román Corona-Rivera. Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Unidad de Citogenética y Servicio de Genética, <b>Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"</b>

GM 55	79	FRECUENCIA DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS SINDROMÁTICAS EN LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL DE PEDITRÍA “DR. SILVESTRE FRENK FREUND” DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI EN UN PERÍODO DE DOS AÑOS. <b>Adriana Pechir Martínez</b> , Alan Cárdenas Conejo, Juan C. Huicochea Montiel, Ma. Antonieta Aráujo Solís. Servicio de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría <b>Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México</b>
GM 56	80	PERSISTENCIA DE CONDUCTOS MULLERIANOS PRESENTACION DE UN CASO. <b>Quintana-García Mónica</b> , Paz –Castillo Laura, Ramírez-Reséndiz Amador. <b>Hospital de la Niñez Oaxaqueña “Dr. Guillermo Zarate Mijangos</b>
GM 57	81	REPORTE Y REVISIÓN DE TRES PACIENTES CON SÍNDROME FATCO. <b>Rios-Flores Isabel</b> , Acosta-Fernández Elizabeth, Solís-Ledezma Susana, Orozco-Vela Mireya, Corona-Rivera Jorge Román. Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Servicio de Genética, <b>Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”</b> ; Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, CUCS, Universidad de Guadalajara
GM 58	82	MICROGASTRIA CONGÉNITA – DEFECTOS DE REDUCCIÓN DE EXTREMIDADES EN UN PACIENTE CON MOSAICISMO DE TRISOMÍA 18. <b>Jehú Rivera Vargas</b> , Lucina Bobadilla Morales, Alfredo Corona Rivera, Ezequiel Vélez Gómez, Graciela Serafín Saucedo, J. Román Corona-Rivera. Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas, Servicio de Genética y Unidad de Citogenética, División de Pediatría, Unidad de anatomopatología, <b>Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”</b> ; Laboratorio de Citogenética, Genotoxicidad y Biomonitorio, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México
GM 59	83	SÍNDROME DISMÓRFICO CON REVERSIÓN SEXUAL XY POR DELECIÓN 9p24.3-p24.1 Y DUPLICACIÓN 9p24.1-p13.2. <b>Ruiz Herrera Adriana</b> , Ávila Flores Silvia M, Castrillo José Luis, Mendoza Ramírez Marisol, Valles Pérez Oziel Jahel, Rodríguez Zárate María Selene, Peralta Bustamante José Adolfo. Clínica de alteraciones de la diferenciación sexual, <b>Hospital de Especialidades Pediátrico de León, Guanajuato, México</b> ; Genetadi Biotech S.L., Bilbao, España

GM 60	84	OSTEODISPLASIA DE MELNICK NEEDLES: REPORTE DE CASO Y REVISION DE LA LITERATURA. <b>Eduardo Salazar Valenzuela</b> , María del Carmen Chima Galán, Liliana García Ortiz, Viridiana Arévalo Fragoso, Paola Mariana Ramírez Hernández, Agustín Esteban Rodas Serrano, Yuritzi Santillán Hernández. Servicio de Genética Médica, <b>Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE</b> . División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.
GM 61	85	SÍNDROME 3MC CON FENOTIPO CARNEVALE: UN ESPECTRO CLÍNICO POCO COMÚN. <b>Dennise Lesley Smith Pellegrin</b> , Victoria del Castillo Ruiz, Camilo Villarroel Cortés. Departamento de Genética Humana, <b>Instituto Nacional de Pediatría</b>
GM 62	86	TRISOMÍA 3p PARCIAL EN UN PACIENTE CON CARIOTIPO 46,XY,der(6)t(3;6)(p21;p24)mat. <b>Solís-Hernández Elizabeth</b> , Solís-Ledezma Susana, Olvera-Molina Sandra, Bobadilla-Morales Lucina, Corona-Rivera Alfredo, Corona-Rivera J. Román. Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Unidad de Citogenética y Servicio de Genética, División de Pediatría, <b>Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca</b> ; Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, CUCS, Universidad de Guadalajara
GM 63	87	SÍNDROME DE BARAITSER-WINTER: DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE UN CASO MEXICANO. <b>Dimelza Lisett Suárez-Pérez</b> , Camilo Villarroel-Cortés, Alan Caro-Contreras, Victoria del Castillo-Ruiz. Departamento de Genética Humana, <b>Instituto Nacional de Pediatría</b>
GM 64	88	ANÁLISIS DE FACTORES AMBIENTALES RELACIONADOS A DISPLASIA DE CADERA EN PACIENTES MEXICANOS. <b>Margarita Valdés Flores</b> , Alberto Hidalgo Bravo, Sergio Peralta Cruz, Antonio Redón Tavera, Ramiro Cuevas Olivo, José Antonio Martínez Junco, Mauricio Mendoza Jiménez, Judit Angélica Ramírez Rosete, Alonso Hurtado Vázquez. <b>Instituto Nacional de Rehabilitación</b>
GM 65	89	PRESENTACIÓN DE CASO DE DISTROFIA CORNEAL DE SCHNYDER. <b>Rocio Villafuerte-de la Cruz</b> , Manuel Garza-León. Destellos de Luz A.B.P. Departamento de Ciencias Básicas, <b>Escuela Nacional de Medicina</b> , Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey. Departamento de Ciencias Clínicas de la División de Ciencias de la Salud, Universidad de Monterrey

GM 66	90	CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE UN CROMOSOMA MARCADOR DEL 15 EN UN PACIENTE CON RETRASO PSICOMOTOR Y DISMORFIAS LEVES. <b>Nancy Xilotl De Jesús</b> , Luz María González Huerta, Ramiro Vera Gamas, Adrián Pérez Cabrera, María del Refugio Rivera Vega, Juan Manuel Valdés Miranda, Sergio A. Cuevas Covarrubias. Servicio de Genética, <b>Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”</b> , Medicina Universidad Nacional Autónoma de México
GM 67	91	DELECIÓN 18q21.2-qter (REPORTE DE UN CASO). <b>Paloma del Carmen Salazar Villanueva</b> , Alan Cárdenas Conejo, Juan Carlos Huicochea Montiel, Ma. Antonieta Aráujo Solís, Maria Elena Rodríguez Palácios. Servicio de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría <b>Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México</b> . Laboratorio de Citogenética Unidad de Investigación Médica en Genética Humana.
GM 68	92	VIRUS ZIKA EN MUJERES EMBARAZADAS: DETECCIÓN, PERSISTENCIA Y CORRELACIÓN CLÍNICA CON DEFECTOS CONGÉNITOS. <b>María Guadalupe García Escalante</b> , Nina Valadez González, Lorena Ruiz García, Silvina Contreras Capetillo, Rafael Carcaño Castillo, Alejandra Peraza Canto, Doris Pinto Escalante, Norma Pavía Ruz. <b>Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” Universidad Autónoma de Yucatán</b> .

## MUTACION EN *ECEL1* CAUSA ARTROGRIPOSIS DISTAL TIPO 5D: REPORTE DE CASO.

Paulina Alvarez Quiroz (1), Dra. Victoria Del Castillo (1), Emiy Yokoyama Rebollar (1).

1. Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría, México, D.F.

correo electrónico: paulina.alvarezqui@gmail.com

*Palabras clave: congenital arthrogyposis, mutations ECEL5, distal arthrogyposis*

**Introducción.** Los síndromes de artrogriposis distal (DA) muestran una amplia variabilidad clínica y los hallazgos clínicos suelen sobrelaparse con otras artrogriposis distales. La DA tipo 5D es un subtipo de artrogriposis distal con tipo de herencia autosómica recesiva; clínicamente caracterizada por contracturas articulares distales, contracturas de la extensión de rodillas, dislocación congénita de cadera, pie equinovaro, ptosis palpebral y otros hallazgos oculares, lengua surcada y escoliosis (1). El objetivo de este trabajo es reportar dos hermanas con características clínicas de DA tipo 5D con una nueva mutación en el gen *ECEL1* (Endothelin-Converting Enzyme-Like 1).

**Reporte de caso.** Paciente femenino de 2 años 7 meses de edad, madre de 32 y padre de 33 años al momento de embarazo, ambos sanos y originarios de Lomas de Aparizio, Zitacuaro, Michoacán (población aproximada de 350 habitantes), ambos consanguíneos en sexto grado. Producto de la gesta 4/4, con control prenatal desde los 3 meses de gestación, con cuatro ultrasonidos, los dos últimos reportados con oligohidramnios y presentación pélvica, por lo que se obtiene producto vía abdominal a las 35sdg, con APGAR 7/8, peso 2, 070gr, talla 44 cm, lloró y respiró al nacer. Al nacer se detectan dismorfias y alteraciones sugestivas de artrogriposis. Desarrollo psicomotor: sostén cefálico 7m, sedestación 8m, rodamiento 12m, bipedestación 14m, pinza gruesa 1 año, balbuceo 3m, monosílabos 7m. A la exploración física presenta frente prominente con hemangioma frontal central, cejas arqueadas, fisuras palpebrales horizontales con ptosis de ojo izquierdo, pabellones auriculares de adecuada implantación y conformación, puente nasal ancho y alto, hipoplasia de alas nasales, filtrum corto y marcado, cavidad oral con paladar hendido, microretrognatia, hemangioma occipital, cuello corto, extremidades superiores con limitación a la extensión de ambas muñecas y limitación a la extensión de articulación interfalángica proximal de tercer dedo y pulgar aducto de mano derecha, sobreposición de segundo dedo sobre el tercero, con pliegue de Sidney, mano izquierda con limitación a la extensión de articulación interfalángica proximal de segundo dedo y pulgar aducto, extremidades inferiores con ambos pies en talo valgo y sobreposición de segundo dedo sobre tercer dedo del pie.

Como antecedente tiene una hermana de 17 años que comparte dismorfias con la paciente, perímetro cefálico en percentila 3, ptosis palpebral izquierda, nariz tubular, probable paladar hendido submucoso, contracturas en dedos de manos bilateral, pliegues equivalentes transversos bilaterales, y limitación a la extensión bilateral de rodillas, con antecedente de artrogriposis de primero y segundo dedo de ambas manos, corregidas quirúrgicamente y antecedente de displasia congénita de cadera.

**Métodos.** Posterior a la firma de consentimiento informado, se toma muestra de sangre periférica a ambas hermanas, así como a ambos padres para extracción de DNA y posterior envío a Instituto de Ciencias Médicas de Posgrado Sanjay Gandhi en Lucknow, India, para análisis de mutación de gen *ECEL1* por amplificación y secuenciación de nueva generación de todos los 18 exones del gen localizado en cromosoma 2.

**Resultados.** Se identificó una delección homocigota en la probando que está presente en ambos padres.

**Discusión.** La artrogriposis distal tipo 5D es una enfermedad autosómica recesiva con variabilidad clínica incluso dentro de la misma familia (1). La proteína ECEL1 es una endopeptidasa neuronal, que se expresa en cerebro y nervios periféricos durante las etapas tempranas del desarrollo intrauterino. La proteína ECEL1 se ha encontrado que está involucrada en el desarrollo de las uniones neuromusculares y la ramificación axonal intramuscular (2), sin embargo, el mecanismo por el cual la pérdida de ECEL1 afecta la arborización axonal distal del músculo esquelético se desconoce (3). Nuestras pacientes comparten dismorfias faciales con los pacientes previamente descritos como ptosis palpebral, camptodactilia de dedos en manos, contracturas de pies y deformidades a nivel de rodilla (4); incluso, se han reportado diferentes mutaciones en dicho gen.

### Bibliografía.

- 1) Patil et al., 2014; Am J Med Genet Part A 164A:2857-2862.
- 2) Nagata et al., 2016; Acta Neuropathol (2016) 132:111-126
- 3) McMillin et al.; 2013; Am J Hum Genet 92, 150-156
- 4) Shaaban et al., 2014; Clin Genet, 85 (6): 562-567

## SÍNDROME CARDIOFACIAL DE CAYLER PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Marivi Cervera Gaviria, Rosa Lily Madrigal Morales, Arturo Sánchez Enríquez.

Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón “Estado de México”

gcervera@teleton.org.mx

*Palabras clave: alteración cono troncal, asimetría facial, Deleción 22q11*

### Introducción.

El síndrome de Cayler (OMIM#125520) es un síndrome cardiofacial poco frecuente caracterizado por alteraciones cardíacas congénitas asociadas a asimetría facial al llanto causada por hipoplasia o agenesia del músculo depresor del ángulo de la boca<sup>1,2</sup>. El 35% de los pacientes presentan malformaciones cardíacas complejas, genitourinarias, músculo esqueléticas, del sistema nervioso central, y gastrointestinales<sup>3</sup>. Se ha considerado que tanto el síndrome de Cayler como los Síndromes de DiGeorge y Velocardiofacial pertenecen al espectro de fenotipo deleción 22q11<sup>3,4</sup>; descrito como fenotipo CATCH22 desde 1993<sup>5</sup>. Se ha propuesto que tiene una herencia autosómico dominante.

El objetivo de este trabajo es presentar las características clínicas de este padecimiento ya que tiene como diagnóstico diferencial otras entidades sindrómicas más frecuentes.

### Material y Métodos.

Se presenta un paciente masculino de 7 años de edad producto de la gesta II de II de padres jóvenes no consanguíneos ambos sanos. Caso único en la familia. Abuelo materno con diagnóstico de Enfermedad de Huntington. Embarazo normo evolutivo resuelto en parto eutócico a las 36 SDG. Peso 2,850 gr, talla 47cm, apgar 8/9. Al nacimiento se diagnostica ano imperforado, asimetría facial al llanto con cianosis, cardiopatía compleja tipo dextro isomerismo con atresia pulmonar y aurícula única así como hemivértebras torácicas por lo que al nacimiento se integró el diagnóstico de asociación VACTER. Ingresó al CRIT a los 5 años de edad por presentar retraso global del desarrollo. A la exploración física con peso y talla bajos, fenotipo peculiar con fisuras palpebrales rectas, epicanto interno bilateral, nariz bulbosa, boca en carpa con labios delgados, desviación de la comisura labial a la derecha al llanto, paladar hendido submucoso, pabellones auriculares con rotación posterior, hélix plegado, tórax ancho con teletelia, abdomen sin alteraciones, manos con dedos en palillo de tambor, cianosis distal y peribucal, genitales normales, cicatriz en ano por plastía de ano imperforado, escoliosis torácica.

### Resultados:

-Cariotipo en sangre periférica: 46,XY [20] 450 bandas.

-FISH 22q11: ish del (22)(q11.2q11.2) (N25-)[20]

-Potenciales evocados auditivos: Hipoacusia leve derecha.

-Ecocardiograma: Yuxtaposición aorto-cava, aurícula y válvula atrio ventricular única, fístula pulmonar permeable sin gradientes de obstrucción.

### Conclusiones.

Por las características clínicas de cardiopatía compleja, hemivértebras, ano imperforado, paladar hendido submucoso y hipoplasia o agenesia del músculo depresor del ángulo de la boca se establece que el paciente cumple criterios para Síndrome Cardiofacial de Cayler. Se trata de un caso único inicialmente diagnosticado como asociación VACTER y posteriormente como Síndrome Velocardiofacial al confirmarse una deleción 22q11.2 Sin embargo al no encajar en el cuadro la desviación de la comisura labial al llanto sin datos de parálisis facial completa nos dimos a la tarea de hacer una revisión bibliográfica encontrando como posibilidad diagnóstica Síndrome de Cayler.

Con este caso se destaca la importancia de la revisión clínica minuciosa de los pacientes con énfasis en la desviación de la comisura labial al llanto, con la finalidad de sospechar en dichos pacientes deleción 22q11 y cardiopatías, así como su seguimiento a largo plazo con la finalidad de integrar un diagnóstico definitivo y brindar asesoramiento genético certero a la familia.

### Bibliografía.

1. Cayler G. (1969) Congenital heart disease and facial weakness, a hitherto unrecognized association. Arch. Dis. Childh. 44,69.
2. Pawar SJ, Sharma DK, Srilakshmi S, Suguna R, Pandita A (2015) Cayler Cardio-Facial Syndrome: An Uncommon Condition in Newborns. Iran J Pediatr 25(2); e502.
3. Lin DS, Huang FY, Lin SP, Chen MR, Kao HA, Hung HY (1997) Frequency of associated anomalies in congenital hypoplasia of depressor anguli oris muscle: a study of 50 patients. Am J Med Genet 71:215-218.
4. Sashi V, Berry MN, Hines MH. (2003). Vasomotor instability in neonates with chromosome 22q11 deletion syndrome. Am J Med Genet 121A:231-234.
5. Chin-Hsuan F, Leugn C, Chuan-Hong K, Shu-Jen Y (2015) Noncardiac Di George syndrome diagnosed with multiplex ligation-dependent probe amplification: A case report. Journal Formosan Medical Association. 114 (769-773)

## IDENTIFICACIÓN DE UNA DELECIÓN DE 309Kb EN GJB6 EN PACIENTE CON HIPOACUSIA NEUROSENSORIAL NO SINDRÓMICA

Katya Lorena García Domínguez<sup>1,2</sup>, Héctor Urueta Cuellar<sup>1</sup>, Karina Villalba<sup>1</sup>, Sergio Cuevas Covarrubias<sup>1,2</sup>, Luz María González Huerta<sup>1</sup>, Ma. Del Refugio Rivera Vega<sup>1</sup>  
 1Hospital General de México, 2 UNAM Facultad de Medicina, katy\_th3@live.com.mx, luzma\_13\_mx@yahoo.com

*Palabras clave: hipoacusia neurosensorial, conexinas, GJB2 y GJB6.*

**Introducción.** La incidencia de la hipoacusia en México se estima en 2-3 casos por cada 1000 recién nacidos, de los cuales aproximadamente el 70% son de origen genético, con herencia autosómica recesiva. En el 50% de los pacientes se han encontrado mutaciones en el gen *GJB2* que codifica para la conexina 26. El conocimiento de la etiología de la hipoacusia neurosensorial es de gran valor en el asesoramiento genético a los padres en casos familiares y en casos esporádicos. Además el hallazgo de que una mutación en el gen *GJB2* o *GJB2/GJB6* sea responsable de un caso particular, disminuye la extensión de pruebas de diagnóstico, resultando en reducción de costos médicos. Nos proponemos realizar el estudio molecular en casos familiares con 2 o más hermanos afectados y en casos esporádicos con hipoacusia neurosensorial no sindrómica, con el propósito de conocer las mutaciones en ambos genes en pacientes mexicanos, brindar asesoramiento genético adecuado y proporcionar la rehabilitación del individuo tempranamente.

**Material.** Tubos con EDTA Vacutainer®, Kit extracción de ADN Invitrogen®, Salsa MLPA® reagent kit P163-D1.

**Métodos.** A partir de 3 ml de sangre periférica se extrajo el ADN con una concentración de 125 ng, se llevaron a cabo diluciones a 20 ng las cuales se utilizaron para realizar MLPA.

**Resultados.**

Mutación: Del <i>GJB6-3</i>	Número de pacientes:1
-----------------------------	-----------------------

Tabla 1. *Datos adicionales del paciente*

Edad	13 años	
Diagnóstico	Cortipatía bilateral	
Árbol genealógico	Sin consanguinidad ni endogamia. IV I propositus masculino de 13 años con hipoacusia bilateral postlingual no sindrómica.	
Audiometría	Anacusia izquierda,	hipoacusia

	moderada derecha, logaudiometría 100% discriminación fonémica a 90dB OD, OI no discrimina, reflejo estapedial presente en OD, ausente OI
Implante coclear	En proceso
Resultado MLPA	Delección en <i>GJB6-3</i> con respecto al control sano. Sensibilidad 95%

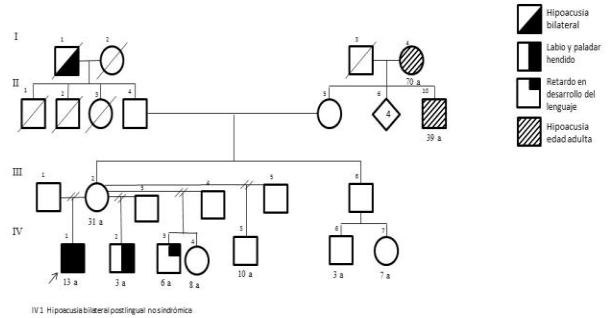


Fig. 1. **Árbol genealógico**

**Conclusiones.** Con la combinación de las técnicas moleculares se pudo determinar una mutación en *GJB2* y *GJB6* denominándose heterocigoto compuesto.

**Agradecimientos.** Al Hospital General de México, servicios de Genética y Audiología y Foniatría, financiamiento por CONADIS.

**Bibliografía.**

1. Mendelsberg-Fishbein P, Márquez C, García C, Sánchez A, Rodríguez B et al. Importancia del diagnóstico de mutaciones en el gen de la conexina 26 en el manejo integral de la sordera congénita no sindrómica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013; 70(2): 89-97.
2. Abraham K. The Genetic of deafness. *Ernst Shering Res Found Workshop* 2002; (36):71-93.
3. clinical approach, *Int. J. Audiol* 2008; 4 (9): 535-345.
4. Rodríguez-Paris J. Allele-specific impairment of *GJB2* expression by *GJB6* deletion del(*GJB6-D13S1854*) 2011; 6 (6): e21665.doi: 10.1371/journal.pone.0021665



# SÍNDROME DE SCHINZEL GIEDION, REPORTE DE UN CASO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

Luis Enrique Mata García <sup>(1)</sup>, Camilo Villarroel Cortés <sup>(1)</sup>, Victoria Del Castillo Ruiz <sup>(1)</sup>, Emiy Yokoyama Rebollar\* <sup>(1)</sup>

GM 34

<sup>(1)</sup> Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.  
[luisemg90@gmail.com](mailto:luisemg90@gmail.com)

*Palabras clave: Schinzel-Giedion, gen SETBP1,*

**Introducción.** El síndrome de Schinzel Giedion es una enfermedad genética rara (<1/1,000,000) con herencia autosómica dominante causada por mutación en el gen *SETBP1* localizado en 18q12.3<sup>(1)</sup>. Afecta a ambos géneros y comúnmente es letal en la infancia, siendo frecuente las infecciones recurrentes como la causa de muerte<sup>(2)</sup>. El cuadro clínico consiste en fontanelas amplias, frente prominente a expensas de sutura metópica marcada, telecanto, hipoplasia mediofacial, narinas antevertidas, pabellones auriculares de implantación baja e hipertricosis. Neurológicamente presentan retraso en el neurodesarrollo y crisis convulsivas generalmente intratables; en cuanto a las alteraciones orgánicas se reporta que hasta 91% cursa con hidronefrosis congénita, el 76% presenta malformación de genitales como hipoplasia e hipospadias, el 43% tiene algún defecto cardíaco congénito como displasia valvular, defectos septales (CIA) y persistencia del conducto arterioso. Así como un riesgo aumentado a tumores principalmente neuroepiteliales y teratomas<sup>(2)</sup>.

**Material y Métodos.** Se describe a un paciente masculino de 7 meses de edad, hijo de madre de 17 y padre de 25 años, no consanguíneos. Gesta 1/1 embarazo con pobre control prenatal, tres ultrasonidos que reportan polihidramnios, presenta preeclampsia a las 36 semanas por lo que se interrumpe el embarazo, se obtiene por cesárea con peso de 3080g, talla 49cm, APGAR 7/9, presenta apneas primarias que revierten con oxígeno, así como datos de sepsis neonatal que requieren antibiótico intravenoso. Inicia su padecimiento a los 7 meses con fiebre no cuantificada sin mejoría al tratamiento, a la semana se agrega supravversión de la mirada y letargo, por lo que acude a urgencias donde cae en paro cardiorrespiratorio de dos minutos de duración, ingresa a infectología por choque séptico. A la exploración física con edema generalizado, fontanela anterior que continúa con la posterior, frente amplia, hipertricosis frontal, sutura metópica prominente, fisuras palpebrales rectas, telecanto, narinas antevertidas, cavidad oral no valorable por edema, pabellones auriculares de implantación baja, cuello corto, tórax sin soplos, abdomen globoso a expensas de edema, genitales masculinos, micropene, escroto con transluminación positiva, extremidades con pliegues profundos en manos y pies.

**Resultados.** Con los datos clínicos del paciente, la principal sospecha fue síndrome de Schinzel-Giedion. Los hallazgos más comunes en los estudios de imagen son: en la resonancia magnética se reporta agenesia del cuerpo caloso y ventriculomegalia, aunque en nuestro paciente solo observamos atrofia córtico-subcortical y microgiria frontal derecha; en radiografías simples se reportan huesos wormianos, hipoplasia de falanges y costillas <sup>(3)</sup>. Se realizó cariotipo en bandas G resultando normal: 46,XY [30] con 450-550 bandas de resolución, así como potenciales evocados auditivos de tallo cerebral (PEATC) los cuales mostraron hipoacusia profunda derecha y severa a tonos altos en oído izquierdo; un electroencefalograma que reporta actividad paroxística de puntas, punta-onda atípica a 1-2 Hz, el ultrasonido abdominal confirmó ascitis, hidrocele y reportó derrame pleural bilateral. Durante su estancia hospitalaria, presentó infección asociada a catéter central por *A. baumannii* y fue trasladado al IMSS donde es derechohabiente.

**Discusión.** Se describe a un paciente masculino con datos clínicos que hacen sospechar síndrome de Schinzel-Giedion. Los genes candidatos para este síndrome incluyen *FOXG1*<sup>(2)</sup>, *CTBP2* y *SETBP1*<sup>(1)</sup>, siendo este último donde se han encontrado mutaciones que pudieran dar origen a esta enfermedad. En el 2008 Lehman *et al.* propusieron criterios diagnósticos con sensibilidad del 100%, los cuales incluyen: 1. Retraso del neurodesarrollo; 2. Fenotipo facial (frente prominente, nariz corta con narinas antevertidas); 3. Más: Hidronefrosis o bien dos o más alteraciones esqueléticas <sup>(2)</sup>. Otros hallazgos que apoyan el diagnóstico son hipertricosis, alteraciones cerebrales y la presencia de tumores como teratoma. Los diagnósticos diferenciales incluyen aberraciones cromosómicas como trisomía 12p en mosaico y trisomía 9 en mosaico, síndrome de CHARGE, y de Smith-Lemli-Optiz, mucopolisacaridosis e hipotiroidismo congénito.

## Bibliografía:

- (1) Hoischen A, van Bon B, Gilissen C, Arts P, van Lier L, *et al.* 2010, Nature Genet. 42: 483-485.
- (2) Lehman, A. M., McFadden, D., Pugash, D., Sangha, K., Gibson, W. T. *et al.* 2008 Am. J. Med. Genet. 146A: 1299-1306.
- (3) Touge H, Fujinaga T, Okuda M., Aoshi H. 2001 International Journal of Urology 8, 237-241

## SÍNDROME DE KID (KERATITIS-ICHTHYOSIS-DEAFNESS) PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO Y CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL GEN *GJB2*.

Leslie Patrón Romero<sup>1</sup>, Lucía Blanca Yolanda Camacho Domínguez<sup>1</sup>, Yanerit Mena García<sup>2</sup>, Horacio Eusebio Almanza Reyes<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California, <sup>2</sup>Laboratorio de Biología Molecular, Genos Médica.

leslie.patron@uabc.edu.mx

*GJB2*, *conexina 26*, *KID*

**Introducción.** El síndrome de queratitis, ictiosis y sordera (KID por sus siglas en inglés Keratitis-ichthyosis-deafness) (MIM #148210) es una displasia ectodérmica poco común, con herencia autosómica dominante, esporádica y secundaria a mutaciones en el gen *GJB2* el cual codifica para la proteína conexina 26 (1). Las manifestaciones clínicas incluyen acantosis, eritroqueratoderma, hiperqueratosis folicular, queratoderma palmoplantar, uñas distróficas, sordera neurosensorial prelingual, en cuanto a las manifestaciones oftalmológicas presentan fotofobia, queratitis punctata, y vascularización progresiva de la cornea que resulta en ceguera, anomalías dentales, hipohidrosis e incremento en la susceptibilidad para presentar infecciones (2). La literatura reporta heterogeneidad alélica en *GJB2* (3).

**Material.** Masculino de 20 años originario de la ciudad de Tijuana, B.C. Sin antecedentes heredo-familiares de relevancia. Inició padecimiento actual desde los 4 meses de edad con lesiones dérmicas hiperqueratósicas generalizadas, al año de edad sus progenitores se percatan de la sordera bilateral profunda, a los 13 años se hace evidente opacidad corneal y ectropión en ojo derecho, con pérdida total de la visión. Ha recibido numerosos tratamiento con antibióticos sin mejoría sustancial. Se realizó biopsia la cual reportó: Hiperqueratosis paraqueratósica con hiperplasia epidérmica irregular.

Debido a las características clínicas se sospechó en Síndrome de KID. (Imagen 1)

**Métodos.** Extracción de ADN a partir de linfocitos, amplificación por PCR de la secuencia codificadora del gen *GJB2* (exones, intrones y secuencias flanqueantes asociadas al splicing). Secuenciación de ADN por el método Sanger. Electroforesis capilar y análisis bioinformático de resultados obtenidos por comparación contra la secuencia de referencia NG\_008358.1.

**Resultados.** El análisis molecular detectó una variante patogénica y una variante benigna en la secuencia *GJB2* (Tabla 1.) Los resultados del análisis de *GJB2* en los progenitores fueron negativos.



**Imagen 1.** Características clínicas: placas queratósicas en cara y tórax, ictiosis en rodillas y dorso de los pies

**Tabla 1.** Resultado de la variante en el gen *GJB2*

GEN MIM *121011	Condición	Cambio detectado*		Referencia
		RefSeq NM_004004.5	Proteína NP_003995.2	
<i>GJB2</i>	Heterocigoto	c.148G>A	p.Asp50Asn	Patogénica rs28931594 Richard G., et al/2002
		c.*94T>C	-	Benigna rs3751385

**Conclusión.** Debido a la escasa literatura publicada sobre el síndrome de KID es de suma importancia la descripción clínica y molecular para ampliar el acervo de información y proponer medidas terapéuticas.

**Agradecimientos.** Agradecemos al equipo del laboratorio Genos Médica por patrocinar el estudio en los progenitores.

### Bibliografía.

- Patel V, Sun G, Dickman M, Khuu P, Teng JM. Treatment of keratitis-ichthyosis-deafness (KID) syndrome in children: a case report and review of the literature. *Dermatol Ther*. 2015 Mar-Apr;28(2):89-93
- Cogshall K, et al. Keratitis, ichthyosis, and deafness syndrome: a review of the infectious and neoplastic complications. *J m Acad Dermatol*. 2013 Jul;69(1):127-34
- Mazereeuw-Hautier J, et al. Lethal form of keratitis-ichthyosis-deafness syndrome caused by the *GJB2* mutation p.Ser17Phe. *Acta Derm Venereol*. 2014 Sep;94(5):591-2

## SÍNDROME DE ANDERSEN-TAWIL CONFIRMADO POR SECUENCIACION TIPO SANGER: HOTSPOT p.Arg218Trp EN EL GEN *KCNJ2* Y OTRAS MUTACIONES IDENTIFICADAS EN PACIENTES MEXICANOS

Armando Totomoch-Serra<sup>1</sup>, David E. Cervantes-Barragán<sup>2</sup>, Jorge I. García-Espinoza<sup>3</sup>, Jorge Gómez-Flores<sup>3</sup>, Santiago Nava-Townsend<sup>3</sup>, José L. Morales<sup>3</sup>, Pedro Iturralde-Torres<sup>3</sup>, Juana I. Navarrete-Martínez<sup>2</sup>, Yamel C. Rito-García<sup>4</sup>, Ana E. Limón-Rojas<sup>5</sup>, David Cruz-Robles<sup>6</sup>, Gilberto Vargas-Alarcón<sup>6</sup>, César A. Carreón-Brito<sup>1</sup>, María de L. Muñoz<sup>1</sup>, Manlio F. Márquez Murillo<sup>3</sup>.

1. Departamento de Genética y Biología Molecular, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México D.F., 2. Departamento de Genética, Hospital Central del Sur de Alta Especialidad PEMEX, 3. Departamento de Electrofisiología, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México D.F., 4. Departamento de Neurología y 5. Dirección, Hospital Central del Sur de Alta Especialidad PEMEX, 6. Departamento de Biología Molecular, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México D.F.  
Contacto: totomoch@gmail.com

*Palabras clave:* Andersen-Tawil, Secuenciación Sanger, mutación

**Introducción:** El síndrome de Andersen-Tawil (ATS) (OMIM# 170390) es una enfermedad ultra-rara, ocasionada por mutaciones en los genes *KCNJ2* (60%) y *KCNJ5* (<1%), que llevan a una alteración en la rectificación en la corriente de potasio en la fase 3 del potencial de acción cardíaco. Se caracteriza por alteraciones esqueléticas, cardíacas y musculares (1). Hasta el día de hoy existen dos casos índices reportados en México, el primero de ellos (p.Asp71Val), identificado por análisis de ligamiento (2) y el segundo (p.Arg218Trp) por secuenciación de nueva generación (SNG) (3), sin embargo, la secuenciación tipo Sanger (SS) del gen *KCNJ2* bajo criterios clínicos específicos es de gran utilidad y bajo costo, comparado con la SNG para el diagnóstico confirmatorio de la enfermedad (4).

**Objetivo:** Mostrar los avances en el diagnóstico clínico y molecular confirmatorio del ATS, en pacientes mexicanos, en un periodo de 5 años.  
**Material y Métodos:** El estudio consistió en dos fases; en la primera se hizo un tamizaje por SS, de los pacientes con criterios clínicos para ATS, previo consenso de un grupo multidisciplinario formado por un cardiólogo, un neurólogo y un médico genetista; en una segunda fase se realizó un tamizaje en cascada, incluyendo a los familiares que aceptaron participar.

**Resultados; Caso 1A, 2A, 3A, 4A, y 5A :** Posterior al diagnóstico del segundo caso índice (1A) informado en la literatura y portador de la mutación p.Arg218Trp, se realizó tamizaje en cascada por SS, encontrando la misma mutación en dos hermanos (2A:M=29años y 3A:F=25 años) y en la madre (4A). Ambos hermanos solo habían referido debilidad muscular; a la exploración física el fenotipo fue compatible con ATS, ninguno de ellos tuvo alteración en el electrocardiograma. Esta familia cuenta con el antecedente de muerte súbita (MS) a los 7 años, de una hermana gemela (5A) monocigota del caso índice y también MS en la paciente 4A, en la cual se pudo confirmar la mutación. El caso 5A, se considera positivo debido a que es gemela monocigota del caso índice y sufrió MS, de quien no fue posible obtener DNA; **Caso 6:** Paciente de la quinta década de la vida referida a cardiología debido a prolongación del intervalo QT y síncope recurrente, al interrogatorio la paciente refiere solo debilidad durante el ciclo menstrual, previamente había sido diagnosticada con síndrome de Guillain-Barré, y tiene el antecedente de

apiñamiento dental corregido. E.F. El fenotipo facial fue normal, entre las dismórficas menores encontradas están pliegue palmar transversal en mano derecha y pits pre-auriculares en pabellón auricular derecho, al estudio molecular con SS se encontró la mutación p.Ser136Phe, por lo que se realizó SS en la madre cuyo resultado fue negativo, en el caso del padre, no fue posible obtener muestra de sangre; **Caso 7.** Paciente de la tercera década de la vida referido a neurología por presentar debilidad durante el levantamiento de pesas; EF: fenotipo compatible con ATS, en los estudios de laboratorio se encontró hipocalemia durante un periodo de parálisis periódica, Holter; QTc=0.42 y bloqueo de rama derecha. Al estudio molecular con SS, se identificó la mutación p.Arg218Trp. Ambos padres fueron estudiados y se descartó la enfermedad; **Caso 8.** Paciente de la segunda década de la vida, referida por síncope recurrente y con antecedentes de debilidad en extremidades inferiores, palpitaciones constantes, edema facial matutino y extrasístoles; EF: el fenotipo facial fue compatible con ATS. Al análisis del gen *KCNJ2* por SS, se encontró la mutación p.Gly144Arg ambos padres fueron estudiados, sin encontrar fenotipo similar al ATS, ni la mutación.

**Conclusiones:** La SNG ha facilitado el diagnóstico de enfermedades con heterogeneidad genética, sin embargo, la formación de un grupo multidisciplinario para el abordaje del ATS y las características del gen *KCNJ2*, han facilitado la identificación de ocho individuos mexicanos portadores de distintas mutaciones, entre ellas la p.Arg218Trp, considerada un "hotspot", en individuos con sospecha clínica de ATS y con resultado confirmado por SS, en una enfermedad ultra-rara.

**Agradecimientos:** A los pacientes y familiares por su colaboración, y a Sistemas Genómicos®, Valencia, España.

### Bibliografía:

- Márquez MF, Totomoch-Serra A, Vargas-Alarcón G, Cruz-Robles D, Pellizzon OA, et al. 2014. Arch Cardiol Mex 84:278-85.
- Canún S, Pérez N, Beirana LG. 1999 Am J Med Genet 85:147-56.
- Márquez MF, Totomoch-Serra A, Burgoa JA, Méndez A, Gómez-Flores JR, Nava S, et al. 2015. M. Int J Cardiol 180:206-9.
- Totomoch-Serra A, Márquez MF and Cervantes-Barragán DE. Sanger sequencing as a first-line approach for molecular diagnosis of Andersen-Tawil syndrome. 2017. F1000Research 6:1016.

## SOSPECHA DE SÍNDROME DE QT LARGO TIPO 1 EN UN PACIENTE ATENDIDO EN EL CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”.

Paola Mariana Ramírez Hernández<sup>1</sup>, Agustín Esteban Rodas Serrano<sup>1</sup>, Eduardo Salazar Valenzuela<sup>1</sup>, Yuritzí Santillán Hernández<sup>1</sup>.

1. Servicio de Genética Médica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.  
Correo electrónico: marianahe0@hotmail.com

**Palabras clave:** *SQTL (Síndrome de QT largo), TVP (taquicardia ventricular polimórfica), QTc (intervalo QT corregido).*

**Introducción.** El SQTL se refiere a una canalopatía arritmogénica caracterizada por una grave alteración en la repolarización ventricular, que se traduce electrocardiográficamente en una prolongación del intervalo QT, la cual predispone a lipotimias, eventos de síncope y muerte súbita por arritmias ventriculares malignas.

En su variante congénita, se trata de una entidad con gran heterogeneidad genética, dado que hasta la fecha se han descrito más de 500 mutaciones en 10 genes causales: KCNQ1, HERG, SCN5A, KCNE1, KCNE2, ANKB, KCNJ2, CACNA1, CAV3 y SCN4B; sin embargo aún en alrededor del 25-30% de los pacientes no se identifica mutación alguna.

En años recientes se han logrado identificar genes modificadores que exacerban o minimizan la gravedad de una mutación.

Se realizó el presente trabajo con el objetivo de identificar la probable etiología del SQTL en un paciente con diagnóstico de muerte súbita abortada e historia familiar de muerte súbita en dos individuos.

**Material.** Historia clínica y genealogía.

**Métodos.** Presentación de caso clínico y revisión de la literatura.

**Resultados.** Masculino de 57 años de edad que cuenta con el antecedente familiar de madre finada a los 33 años por muerte súbita y hermana fallecida a los 50 años durante evento quirúrgico sin causa establecida. Como antecedentes personales patológicos posee diagnóstico de hipertensión arterial desde hace 17 años, en tratamiento actual con hidroclorotiazida, enalapril y metoprolol, así como hipotiroidismo de reciente diagnóstico en sustitución con levotiroxina. Refiere eventos de síncope asociados a estrés en múltiples ocasiones.

En junio de 2017 presentó un evento de síncope sin causa aparente al estar en reposo, por lo que es atendido en el Instituto Nacional de Cardiología donde es diagnosticado con TVP, requiriendo cardioversión eléctrica, así como administración de sulfato de magnesio y cloruro de potasio. Tras su estabilización es trasladado al Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, donde se realizan tres electrocardiogramas que muestran ritmo sinusal, QTc de

600ms, 620ms y 650ms, así como TVP; por lo que recibe manejo con propanolol.



**Fig. 1. Electrocardiograma que muestra QTc prolongado de 600ms.**

Se realiza score de Schwartz donde obtiene 3 puntos por QT prolongado >480ms, torasade de pointes 2 puntos, alternancia de onda T 1 punto y síncope de estrés 2 puntos con un total de 8; clasificándose con alta probabilidad de SQTL.

Debido a lo anterior se decide colocación de desfibrilador automático implantable bicameral y abordaje multidisciplinario en busca de causas adquiridas, descartándose todas y sospechándose etiología genética, probable SQTL1.

Se realiza toma de muestra de sangre periférica y se envía para panel de secuenciación en Instituto Nacional de Medicina Genómica.

**Conclusiones.** Aunque el SQTL se presenta con una frecuencia de 1:3,000-5,000 habitantes, es poco conocido y por ello poco diagnosticado.

Debido a las características clínicas en este caso y a que constituye el subtipo de presentación más frecuente, existe una alta sospecha de SQTL1.

**Agradecimientos.** Al Instituto Nacional de Medicina Genómica por la recepción de la muestra.

### Bibliografía.

1. García-Bueno L. 2012. Rev Esp Cardiol 65(5): 486-88.
2. Márquez M. 2012. Arch Cardiol Mex 82(3): 243-47.
3. Medeiros-Domingo A., Iturralde-Torres P., J. Ackerman Michael. 2007. Rev Esp Cardiol 60(7):739-52.
4. Zayas Molina R. 2012. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 31(2): 129-144.

## SÍNDROME DE ACROCEFALOSINDACTILIA TIPO III: PRESENTACIÓN DE CASO

Ada Paloma Soto-Brambila<sup>1,2\*</sup>, Paloma Rivero-Moragrega<sup>2</sup>, Juan Francisco Santoscoy-Gutiérrez<sup>2</sup>, Ingrid Patricia Dávalos-Rodríguez<sup>1,2</sup>

Doctorado Genética Humana, Universidad de Guadalajara<sup>1</sup>, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, IMSS, Jalisco, México<sup>2</sup>. adasoto\_20@hotmail.com. ingriddavalos@hotmail.com

*Síndrome “Saethre-Chotzen”, SCS, Craneosinostosis sindrómica*

### Introducción.

El Síndrome Saethre-Chotzen (#101400), es conocido también como Síndrome de acrocefalosindactilia tipo III<sup>(1)</sup>. Es causado principalmente por una mutación heterocigota en el gen *TWIST1*, ubicado en el cromosoma 7p21.

Pertenece al grupo de las craneosinostosis sindrómicas que representan el 30% de los casos que se clasifican en más de 150 síndromes. Incidencia: 1 en 2.100 a 2.500 niños. Dentro de estas, hay un grupo de acrocephalosyndactyly síndromes (ACS) que incluyen: Saethre-Chotzen, Crouzon, Baller-Gerold, Apert, Muenke y Pfeiffer.<sup>(2)</sup> Estos síndromes presentan anomalías craneales y de las extremidades. Dado que estos síndromes comparten algunas características clínicas, establecer un diagnóstico clínico específico puede ser un reto.<sup>(3)</sup>

### Objetivo.

Presentar un caso clínico de SCS y revisión de la literatura.

### Material y Métodos.

Reporte de caso, diagnosticado y abordado en Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, División de Genética, CIBO, IMSS.

### Resultados.

**Caso:** Masculino de 29 años con malformaciones craneales y de los miembros. Producto del primer embarazo sin complicaciones, nacido a las 37 SDG, de padres no consanguíneos. Padre con fenotipo similar, sin diagnóstico. Sin antecedentes patológicos perinatales, con adecuado desarrollo psicomotor. Antecedente de tres cirugías de mano con para establecer pinza de agarre. Somatometría normal. EF: Se detalla en tabla 1. Se descartaron problemas cardiológicos, oftalmológicos y ortopédicos

Radiológicamente no existen fusiones vertebrales, braquidactilia en todas las falanges, con falanges proximales duplicadas del segundo dedo y un hallux bífido de ambos pies, con sindactilia completa cutánea.

Tabla 1. Características Clínicas del paciente

Tabla 1. Características Clínicas del paciente		CASO
Sinostosis de la sutura coronal	+	+
Braquicefalia	+	+
Asimetría facial, puente nasal deprimido	+	+
Línea de la frente baja	+	+
Ptosis bilateral	+	+
Estrabismo	+	+
Estenosis del conducto lacrimal	+	+
Pabellones auriculares pequeños con raíz del hélix prominente.	+	+
Braquidactilia	+	+
Dedos de los pies anchos,	+	+
Sindactilia cutánea parcial de los dedos 2º y 3º de la mano	+	+
Falange distal duplicada del primer dedo del pie, Polisindactilia	+	+
Inteligencia normal	+	+
Pérdidas auditivas conductivas, neurosensoriales	±	±
Hipertelorismo,	±	+
Fisura palatina	±	-
Úvula bífida	±	-
Hipoplasia maxilar	±	+
Anomalías vertebrales	±	-
Apnea del sueño obstructiva	±	-
Malformaciones cardíacas congénitas.	±	-

### Conclusiones.

El diagnóstico diferencial en los síndromes ACS generalmente se basa en la presencia o ausencia de miembros y rasgos faciales distintos debido a las amplias variaciones fenotípicas en pacientes con mutaciones idénticas. El diagnóstico clínico es de gran importancia, particularmente en los escenarios de práctica médica donde los recursos son limitados.

### Agradecimientos.

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, División de Genética, CIBO, IMSS.

### Bibliografía.

- 1.- Wang JC, Nagy L, Demke JC. **Syndromic Craniosynostosis.** *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2016;24:531-543.
- 2.- Ko JM. **Genetic Syndromes Associated with Craniosynostosis.** *J Korean Neurosurg Soc.* 2016;59:187-191.
- 3.- Spaggiari E, Aboura A, Sinico M, Mabboux P, Dupont C, Delezoide A-L, Guimiot F. **Prenatal diagnosis of a 7p15-p21 deletion encompassing the TWIST1 gene involved in Saethre-Chotzen syndrome.** *Eur J Med Genet.* 2012;55:498-501.
- 4.- Vlad Ciurea A, Toader C. **Genetics of craniosynostosis: review of the literature.** *J Med Life.* 2009;2:5-17.



## REPORTE DE UN CASO DE SÍNDROME DE COFFIN LOWRY Y CATAPLEXIA GELÁSTICA

Marcy Viviana Acosta Acero<sup>1</sup>, Alan Cárdenas Conejo<sup>1</sup>, Juan Carlos Huicochea Montiel<sup>1</sup>, Haydeé Rosas Vargas<sup>2</sup>, Everardo Hernández Plata<sup>2</sup>, Ma. Antonieta Araujo Solís<sup>1</sup>, Departamento clínico de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría “Dr. Silvestre Frenk Freund” Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS<sup>1</sup> Unidad de Investigación en Genética Humana<sup>2</sup>,

E-mail: [marcyacost22@hotmail.com](mailto:marcyacost22@hotmail.com)

*Palabras clave:* Síndrome de Coffin-Lowry, Cataplexia gelástica, secuenciación

**Introducción.** El síndrome de Coffin-Lowry (CLS) es una condición dominante ligada al cromosoma X caracterizado por discapacidad intelectual grave, talla baja, dismorfias faciales, cambios esqueléticos progresivos. Dentro de su espectro fenotípico se han informado alteraciones neurológicas, principalmente en el 20% de los casos, episodios de caída inducida por estímulo (SIDES)(Ej. Cataplexia gelástica), los cuales son ampliamente considerados como episodios no epilépticos y típicamente tienen un comienzo en la infancia media hasta la adolescencia, y en el 5% convulsiones epilépticas. Es causado por mutaciones heterocigotas que producen una pérdida de función en el gen *RPS6KA3* localizado en Xp22.12. El gen codifica para una proteína cinasa S6 ribosomal alfa 3, cuya función es fosforilar sustratos de la vía de señalización de las MAP cinasas, implicadas en el control de la proliferación y de la diferenciación celular. Además, una de las vías moduladas por el gen, es la activación del receptor de NMDA, una función comprensible implicada en la ocurrencia de las convulsiones.

Hasta el momento no se ha podido establecer una correlación genotipo-fenotipo. Se han descrito más de 140 mutaciones diferentes a lo largo del gen *RPS6KA3*, y las mutaciones tipo missense se han asociado a un fenotipo más leve.

Hasta donde sabemos, esta es la primera descripción de SIDES en CLS en México.

### Presentación del caso y resultados.



Femenino de 11 años, producto de la segunda gesta, de padres no consanguíneos, tienen un familiar en 3 grado en común, tía paterna con discapacidad intelectual no especificado, tío paterno con crisis convulsivas y discapacidad intelectual. Embarazo normo-evolutivo, Período neonatal sin alteraciones. Al nacimiento con plenitud en mejillas. Desde el año y medio con retraso neurológico y psicomotor, los cuales se fueron acentuando progresivamente. Presenta dificultad para caminar, sin apoyo, pronuncia pocas palabras, no convulsiones.

Recientemente ha presentado pérdida del tono postural con estímulo (risa) evidenciados en la consulta y en casa. No hay referencia de un caso similar en la familia. Se niegan antecedentes prenatales en relación a medicamentos, exposición a teratógenos biológicos y/o químicos. Talla: 1.08 m, Peso: 20 kg, PC: 51.5 cm. Normocéfalo, fisuras palpebrales dirigidas hacia abajo, cavidad oral con tendencia a mantenerla abierta, con apiñamiento dental, pabellones auriculares de baja implantación, extremidades simétricas, limitación a la extensión, uñas hiperconvexas.

Se realizaron los siguientes estudios: Cariotipo en Sangre periférica: 46,XX [25]. GAGs en orina: 2.92mg/mmol, normal (Ref.0.8-2-0). Biomarcador liso SM-509: 0.1 ng/ml, normal (Ref <=0.9). Niemann Pick A y B (Acid Sphingomyelinase) 3.68 μmol/L/h, Normal (Ref >2.1). Perfil radiológico: Sugieren datos de disostosis múltiple.

**Discusión y Resultados.** Presentamos un caso de CLS con cataplexia gelástica. Los SIDES son frecuentes en este síndrome y se caracterizan por una pérdida abrupta del tono muscular de la extremidad inferior, durando unos segundos, desencadenados por estímulos auditivos o táctiles. Los mecanismos que subyacen a los SIDES no están claros. Se han descrito algunas mutaciones missense que afectan el dominio cinasa C terminal de la proteína en pacientes con SIDES, sin embargo aún no se ha podido establecer una correlación genotipo-fenotipo. Además se debe considerar la inactivación del cromosoma X sesgada en los tejidos, y para los SIDES principalmente en cerebro. En nuestro caso se descartaron otras patologías asociadas con cataplexia gelástica (principalmente Niemann Pick A, B y C) y se realizó secuenciación de *RPS6KA3*, en espera de resultado.

La explicación de la asociación entre el CLS y cataplexia gelástica requiere ampliar el conocimiento en vías moleculares e interacciones con otros genes que expliquen la fisiopatología.

### Bibliografía.

1. KITIWAN ROJNUEANGNIT. Classic Phenotype of Coffin-Lowry Syndrome in a Female with stimulus-Induced Drop episodes and a Genotype with preserved N-terminal kinase domain. *AJMG*.2013.
2. MARKUS GSCHWIND. Recurrent Nonconvulsive Status Epilepticus in a Patient with Coffin-Lowry Syndrome. *Mol Syndromol*. 2015
3. JIN S. HAHN. Stimulus-induced drop episodes in Coffin-Lowry syndrome. *European Journal of Medical Genetics*. 2012.
4. JOHN B.P., The movement disorders of Coffin-Lowry syndrome. *Brain & Development*. 2005

**Agradecimientos.** A la Institución, familia y derecho habiente.

## DISTONIA GENERALIZADA POSIBLEMENTE POR MUTACIÓN EN EL GEN *GNAL*. REPORTE DE UN CASO.

Cabrales Guerra Ixiu, Martínez Hernández Héctor, Zúñiga Rodríguez Francisco, Hernández Mojica Tania, Camacho Molina Alejandra

Departamento Neurogenética . Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía Manuel Velasco Suárez. Ciudad de México.

dra.ixiucabrales@gmail.com, dralejandrigenetica@yahoo.com

*Palabras clave: VUS, GNAL, Dystonia Generalizada inicio temprano.*

**Introducción:** La Dystonia es un raro trastorno del movimiento con una prevalencia estimada de 16:100 000. Aproximadamente el 20% de los casos tienen historia familiar positiva para dystonia. En las últimas tres décadas se han identificado más de 200 genes asociados a dystonia de inicio en la infancia, y múltiples formas de dystonia generalizada. Esto incluye formas desde dystonia hasta genes asociados a temblor, dystonia y parkinsonismo o mioclonías. (1). La secuenciación de segunda generación (NGS) han descrito muchos genes nuevos de dystonia. Los genes descritos recientemente de dystonia aislada son *TOR1A*, *THAPI*, y *GNAL*. La forma de herencia es autosómico dominante sin embargo este patrón se ha identificado en <5%. (2) La mutación heterocigota en el gen *GNAL* se ha identificado como causa de dystonia cervical o craneal con edad de inicio en la segunda década de la vida. LeDoux en 2016 realizó un estudio de cohorte en 1000 pacientes con dystonia cervical, encontrando 5 portadores de mutaciones patogénicas de *GNAL* identificando 4 mutaciones de sentido erróneo y una mutación sin sentido.

**Reporte de caso:** Femenino de 21 años de edad, hija de padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Sin antecedentes familiares de importancia para el caso. Embarazo normo-evolutivo, obtenida a término, vía abdominal por falta de progresión del parto, peso 2800g, talla 50cm, Apgar 8. Inicio a los 16 años con disminución de la fuerza distal de extremidad inferior derecho, y postura de aducción transitoria ipsilateral. a los 17 años presentó dificultad para emitir lenguaje, disartría espástica, fue tratada con bolos de esteroide por probable etiología autoinmune sin mejoría, Tuvo progresión de los síntomas hasta llegar a postura distónica de 4 extremidades y músculos faciales con incapacidad para deambular. A la exploración presenta hiposmia, hipofonía, disartría espástica con mayor afección lingual y palatina, expresión facial con risa sardónica. Atávicos Myerson y chupeteo positivo, postura dystonia de miembros torácicos de predominio izquierdo. Bradicinesia. Marcha oasis cortos lentos con base amplia de sustentación. Se inicio manejo con levodopa/carvidopa durante 3 meses sin presentar mejoría. Cuenta con resonancia magnética cerebral sin lesiones estructurales, calcio, PTH, niveles de ceruloplasmina, hierro sérico normales. Se realizó NGS donde se reportó *GNAL* c.1357A>C; p.(Lys453Gln) y *ATPIA3* c.2314\_2316del; p.(Phe772del). Ambas variantes fueron reportadas como variantes de significado incierto.

**Discusión:** Nuevas tecnologías de secuenciación de segunda generación han permitido identificar nuevos genes asociados a dystonías de inicio en la infancia.

La presencia de mutaciones en *GNAL* se asocia a dystonia 25 (MIM#615073) con un patrón autosómico dominante. El fenotipo típico es caracterizado por inicio en la infancia, la mayoría comienza de forma segmentaria antes de los 26 años, han descrito el inicio craneocervical hasta el 90% de los casos y hasta el 65% puede progresar a generalizarse con propagación usualmente multifocal. Cerca de 30 mutaciones diferentes han sido reportadas en pacientes con dystonia. LeDoux y cols (2016) reportaron 1000 pacientes con dystonia cervical, de estos identificaron cinco portadores de variantes patogénicas o probablemente patogénicas, entre ellas cuatro de sentido equivocado y una sin sentido. En nuestro caso se encontró una mutación en *GNAL* c.1357A>C que no ha sido previamente registrada en la literatura ni en las bases de datos consultadas asociada a un fenotipo específico. La presencia de mutaciones en *ATPIA3* se asocia, con un patrón de herencia autosómico dominante a la dystonia 12 (MIM#128235), a la hemiplejía alternante de la infancia 2 (MIM#614820) y al síndrome de CAPOS (MIM#601338). La variante identificada en heterocigosis en la muestra del paciente, se trata de delección que no afecta a la pauta de lectura y que tampoco ha sido reportada previamente.

**Conclusiones:** La clínica de la paciente es compatible con dystonia 25, sin embargo para concluir que la variante encontrada en *GNAL* sea patogénica se necesita el estudio de segregación en los padres, así como estudios funcionales y/o la descripción de otro caso con la misma mutación. Por el momento, no se descarta el gen *GNAL* (2) como causa de la dystonia en esta paciente. Debemos continuar el análisis del caso para encontrar la asociación de las manifestaciones clínicas con el cambio reportado en *ATPIA3*.

**Bibliografía:** 1) Katja Lohmann. Et al, Neurogenetics 2017. 2) Mark S. LeDoux et al.. Neurogenetics 2016.



## SÍNDROME BANNAYAN-RILEY-RUVALCABA EN UN PACIENTE CON MANIFESTACIONES PREDOMINANTES DE MIOPATÍA: REPORTE DE CASO

Dulce María Castro-Coyotl, Héctor Eduardo Pimentel Bolaños, Xanath Olivia Rosas Huerta  
Centro de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón Puebla. dcastro127@hotmail.com

*Palabras clave: síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, miopatía, gen PTEN*

**Introducción.** El síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (SBRR) [OMIM# 153480] es una enfermedad congénita rara, de frecuencia desconocida, tiene un patrón de herencia autosómico dominante con expresividad variable, caracterizada por macrocefalia, lentiginosis genital, lipomatosis, anomalías vasculares, angiomas, poliposis intestinal hamartomatosa, retraso del desarrollo motor, discapacidad intelectual y un riesgo aumentado de desarrollar cáncer, (1) se han observado otras características como comportamientos autistas y miopatía. (2,3)

El 60% de los pacientes muestra mutaciones en *PTEN*, un gen también asociado al desarrollo de otros síndromes como el de Cowden o Proteus. Los casos con mutaciones germinales en *PTEN* se han agrupados bajo la denominación de “síndrome de *PTEN* y tumores hamartomatosos (PTHS)”. (4)

**Objetivo:** Describir un paciente con SBRR y manifestaciones clínicas predominantes de miopatía, con mutación en *PTEN*.

### Material y método

**Reporte de caso.** Femenino de 5 años, producto de la GII, padres de 25 y 42 años al momento de la gestación, sanos, no consanguíneos. Obtenida de término, peso 3580 gr, talla 51 cm, APGAR 9. Desarrollo psicomotor: sostén cefálico a los 18 meses, sedestación a los 24 meses, bipedestación 2.5 años, marcha a los 4 años, inicio de monosílabos a los 3 años. Ingresa con los siguientes diagnósticos: hipotonía central en estudio (probable miopatía), macrocefalia, retraso del neurodesarrollo, a descartar alteraciones sensoriales: auditivas.

EF: peso percentil 75-90, talla percentil 75-90, PC percentil >97, macrocefala, sin facies característica, frontal amplio, cardiopulmonar, tórax, columna, abdomen y genitales sin alteraciones, tono muscular disminuido en las 4 extremidades, reflejos de estiramiento muscular no se evocan, control volitivo adecuado, eleva extremidades en contra de la gravedad, no se valora fuerza muscular contra resistencia por falta de seguimiento de indicaciones, marcha independiente con rotación externa de caderas y apoyo en plano-valgo bilateral, dos lipomas en región de la nuca.

Se valora por paidopsiquiatra, destacándose síntomas característicos de los trastornos del espectro autista.

Estudios paraclínicos: PEV sin alteraciones, PEA sin alteraciones en la fase neurológica, umbral auditivo 30 dbhl en oído izquierdo (hipoacusia superficial izquierda) 25 dbhl en oído derecho (audición normal derecha); perfil tiroideo: T4 total 5.89 mcg/dl, índice de tiroxina libre 6.01, resto normal; Rx de cadera: sin alteraciones; EEG: datos de leve disfunción generalizada (inmadurez); TAC de cráneo: sin alteraciones; Rx de tórax: normal; CPK: 1355 U/L, TGO 61 U/L, TGP 85 U/L, aldolasa 20.1 U/L. EMG: patrón inflamatorio y neuropatía axonal leve; Biopsia muscular: Cambios miopáticos compatibles con distrofia no distrofinopática. Segmento de nervio sin alteraciones. Inmunohistoquímica: merosina, disferlina, y distrofina, positivas.

**Resultados.** En el análisis del exoma se detectó una variante patogénica c491del A(pLyz164Argfs) en el gen *PTEN*, delección heterocigota en la posición 491 de la región codificante, dicha delección resulta en un corrimiento en el marco de lectura en el codón 164 del mensajero, generando un codón de paro prematuro en la posición 167 del mismo.

De acuerdo a la clínica de la paciente, la variante patogénica identificada como parte del espectro PTHS corresponde al fenotipo del SBRR.

**Conclusiones.** La paciente reportada presenta hallazgos que sugerían una miopatía congénita, sin embargo los estudios enfocados a estas entidades no fueron concluyentes. El exoma clínico fue una herramienta útil para el diagnóstico. Se recomienda analizar el gen *PTEN* en aquellos pacientes que presentan macrocefalia con retraso psicomotor o autismo, alteraciones dermatológicas y miopatía. Se inició con estrategias para la disminución de riesgo con la realización de ultrasonido tiroideo y valoración dermatológica anual.

### Bibliografía.

1. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2017 March 20(1):65-70
2. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2007 June 5; 144B(4): 484-491.
3. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2014 Feb;35(2):402-6
4. Grupo de Trabajo Sobre Cáncer en Síndromes Genéticos Polimalformativos. GT-CSGP. Barcelona, España. 2014

## SÍNDROME DE FRASER: PRESENTACIÓN DE UN CASO CLÍNICO Y REVISIÓN DE LA LITERATURA

Chiñas López Elvira Silvet, Fenton Navarro Patricia, Toledo López Edith, Herrera Hurtado Mónica, Cruz Méndez Vicente.

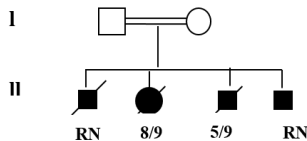
Servicio de Genética. Hospital General “Dr. Aurelio Valdivieso” SSO, [s\\_chinas@hotmail.com](mailto:s_chinas@hotmail.com).

*Palabras clave: Síndrome de Fraser, consanguinidad, malformaciones congénitas,*

**Introducción.** El síndrome de Fraser es una enfermedad poco frecuente, la incidencia reportada es de 0.043 por 10,000 nacidos vivos y 1.1 en 10,000 nacidos muertos, de herencia autosómica recesiva, caracterizada por una expresión variable de múltiples malformaciones congénitas, como criptoftalmos, sindáctila cutánea, genitales ambiguos, labio y paladar hendido, agenesia renal, hernias umbilicales y malformaciones anorrectales, cardíacas y esqueléticas.

**Material y Métodos:** Se presenta el caso de una pareja joven, consanguínea de 20 y 23 años la madre gesta 4, p 1, c 3, quien acude a nuestra institución referida de Juchitán de Zaragoza población de la región de Istmo de Oaxaca, por observar en el ultrasonido obstétrico, oligohidramnios, agenesia renal derecha y contar con el antecedente de dos óbitos y un recién nacido con malformaciones, sin diagnóstico específico. El servicio de pediatría solicita la valoración del servicio de genética al recibir en el quirófano a recién nacido con múltiples malformaciones. El recién nacido con capurro de 35SDG presenta una talla de 42cm, peso 1675g, perímetro cefálico 28 cm, microcefalia, pabellones auriculares displásicos y de baja implantación, ausencia de cejas y pestañas, anoftalmia izquierda, criptoftalmia derecha, la nariz plana, con un puente nasal amplio; presenta bradicardia, pobre esfuerzo respiratorio no fue posible la intubación por estenosis laríngea, fallece a los pocos minutos. Se realiza ultrasonido postmortem encontrándose agenesia renal derecha.

Se realiza árbol genealógico, el análisis de la historia familiar, del cuadro clínico del paciente, y estudio de cariotipo como parte del protocolo del paciente con malformaciones múltiples.



**Fig.1** Árbol Genealógico 1

**Resultados.** En base al análisis realizado y tomando en cuenta los criterios diagnósticos clínicos, se trata de una familia en la cual los padres (primos hermanos) son portadores de un gen mutante para Síndrome de Fraser. Con un riesgo de recurrencia conocido del 25% por embarazo e independientemente del sexo, con 4 hijos afectados con dicha enfermedad de los cuales 2 fallecieron in útero y 2 fallecieron minutos después de su nacimiento.

**Conclusiones:** El Síndrome de Fraser puede ser sospechado en todos los casos de nacidos muertos y agenesia renal, es fácilmente distinguible de otros síndromes con malformaciones faciales, la consanguinidad se ha reportado en 15%-24% de los casos. La patogénesis se ha relacionado a fallas en la necrosis celular programada o/a defectos en el metabolismo de los retinoides. La muerte es usualmente secundaria a agenesia renal y estenosis laríngea. El Síndrome de Fraser es una condición genéticamente heterogénea; se han identificado mutaciones en los genes *FRAS1*, *FREM2* y *GRIPI* los cuales codifican proteínas de la matriz extracelular, esenciales para la adhesión entre la membrana basal epidérmica y el tejido conectivo.

### Bibliografía.

1. Lloreda-García J.M., González-Rodríguez J.D., Leante-Castellanos J.L. Síndrome de Fraser: nueva mutación en el gen *FREM2*. 2015. An Pediatr (Barc.)82(3):207-8.
2. Kalpana Kumari M.K., Sulata K, Mysorekar V, Nandini G. 2008. Fraser síndrome. Indian J Pathol Microbiol. 51: 228-9.
3. Martínez Frías M.L, Bermejo Sánchez E, Félix V, Calvo Celada R, Ayala Garcés A, Hernández Ramón F. Síndrome de Fraser: Frecuencia en nuestro medio y aspectos clínico-epidemiológicos de una serie consecutiva de casos. 1998. An Esp Pediatr. 48:634-638.
4. Prasun P, Pradhan M, Goel H. Intrafamiliar variability in Fraser síndrome. 2007. Prenat Diagn. 27 (8):778-82.

María de los Ángeles García Barrera, Alan Cárdenas Conejo <sup>1</sup>, Juan Carlos Huicochea Montiel <sup>1</sup>, Roberto Guevara Yañez <sup>2</sup>, Concepción Yerena de Veja <sup>2</sup>, María Elena Rodríguez <sup>1</sup>, Ma. Antonieta Araujo Solís <sup>1</sup>. UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México. E-mail: [monlila@hotmail.com](mailto:monlila@hotmail.com), [alancardenasconejo@hotmail.com](mailto:alancardenasconejo@hotmail.com)

**Palabras Clave:** alteraciones estructurales cromosómicas, mosaïcismo, anillo cromosómico.

### Introducción.

Los cromosomas en anillo se forman cuando en cada brazo del cromosoma se produce una rotura que ocasiona dos extremos cohesivos uniéndose entre sí formando una estructura anular. Los dos fragmentos cromosómicos distales se pierden causando una monosomía parcial de los segmentos implicados con repercusiones fenotípicas.

Los pacientes descritos en la literatura con mosaïcismo que involucra una línea celular monosómica del cromosoma 21 presentan un fenotipo muy variable que incluye retraso en el crecimiento intrauterino, microcefalia congénita, agenesia del cuerpo calloso, tetralogía de Fallot, hernias inguinales, criptorquidia, micropene, así como implantación baja de pabellones auriculares, paladar alto, entre otras anomalías menores.

En cuanto al fenotipo de pacientes reportados con anomalía estructural tipo anillo del cromosoma 21, se ha descrito un patrón de anormalidades morfológicas muy variables, entre ellos destacan; defectos cardiacos congénitos complejos, microftalmia bilateral, opacidad corneal y fosetas preauriculares. En otro caso se reportó craneosinostosis sagital prematura, coloboma, catarata, paladar I dido, hipospadias y retraso en el desarrollo psicomotor.

### OBJETIVO

Presentar el caso de un paciente con malformaciones múltiples compatibles con el fenotipo producto de un anillo del cromosoma 21 y sus hallazgos citogenéticos mediante banda CTG e Hibridación *in situ* fluorescente.

### PRESENTACIÓN DE CASO Y RESULTADOS

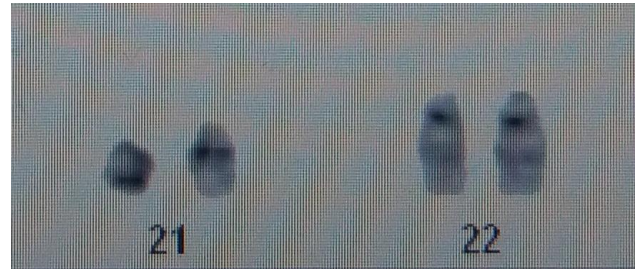
Masculino de 23 días con microcefalia, microcórnea y opacidades corneales en forma bilateral, hendidura palatina, retrognatia, implantación baja de pabellones auriculares, ventrículo derecho hipoplásico, atresia pulmonar/ Conducto Arterioso permeable, quiste en colédoco, criptorquidia bilateral.

**ESTUDIOS:** USG transfontanelar y TAC cráneo con ventriculomegalia, múltiples lesiones quísticas. EEG actividad eléctrica de bajo voltaje que sugiere zonas epileptiformes. TAC abdominal con quiste en colédoco. Cariotipo mos 45,XY,-21[46]/46,XY,r(21)[9].

Hibridación *in situ* fluorescente:

mos 45,XY,-21[46]/46,XY,r(21)[9].

nuc sh(D21S341X1)[1512/1533]/(D21S341X2)[21/1533].



### DISCUSIÓN

Con base a las características clínicas del caso índice más los resultados obtenidos de citogenética convencional y molecular se concluyó el diagnóstico de síndrome del cromosoma 21 en anillo. La posible causa de la monosomía del cromosoma 21 y su predominancia podría ser explicada por la inestabilidad dinámica de la estructura anular, que podría depender de los puntos de ruptura. En cuanto al fenotipo observado en nuestro paciente los datos clínicos son muy similares a los reportados en el artículo de Larget-Piet et al. 1976. Es muy probable que la causa de la microcórnea y las cataratas que presenta el caso índice se deba a la haploinsuficiencia de *CRYAA* que está localizado en 21q22.3, el resto del fenotipo podría estar explicado por la ausencia de alelos contenidos en esta región cromosómica sensibles a efecto de dosis génica en asociación con la interacción del resto de las secuencias genómicas. La importancia de presentar este caso clínico es la baja frecuencia del reporte de esta anomalía estructural pero que resultó fundamental para el asesoramiento genético.

### Agradecimientos.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, al paciente y familiares, a todo el equipo de Laboratorio Biogen.

### Bibliografía.

Richer et al. **Analysis of banding patterns in a case of ring chromosome 21**, Am J Med Genet. 198;10(4):323-31  
**Crandall BF, Weber F, Muller HM, Burwell JK. Identification of 21r and 22r chromosomes by quinacrine fluorescence.** Clin Genet. 1972;3(4):264-70  
**Larget-Piet L et al. Ring chromosome 21. A new case.** *Pediatr.* (1976)

1. UMAE Hospital de Pediatría. CMN Siglo XXI.
2. Laboratorios Biogen.

## INFORME DE UN CASO CON TRISOMÍA PARCIAL 2p Y MONOSOMÍA PARCIAL 9p

Angel Ricardo González Cuevas<sup>1</sup>, Edgar Fabricio Ricárdez Marcial<sup>1</sup>, Eugenia Dolores Ruíz Cruz<sup>1</sup>,  
Imelda Ravelo Ochoa<sup>1</sup>, Grecia Cecilia Olivera Bernal<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Genética.

Correo: [akalo45@gmail.com](mailto:akalo45@gmail.com), [edgardz@yahoo.com.mx](mailto:edgardz@yahoo.com.mx)

*Palabras clave: aCGH, trisomía parcial 2p, monosomía parcial 9p.*

**Introducción.** La duplicación 2p25 es una entidad rara y clínicamente heterogénea que se manifiesta al presentarse material genético adicional de tamaño variable en el brazo corto del cromosoma 2, las características clínicas son retraso en el desarrollo, dismorfias craneofaciales y malformaciones cardiovasculares; sólo ha sido reportada en 10 pacientes con una aberración aislada de la región terminal 2p (1). La monosomía parcial del segmento distal 9p (MIM #158170), se asocia a trigonocefalia, cardiopatía congénita, dismorfias craneofaciales, anomalías digitales, retraso en el desarrollo y genitales ambiguos (2).

El objetivo de este trabajo es informar un de un caso con las dos anomalías estructurales simultáneas. Hasta la fecha, no encontramos un informe similar en la literatura internacional.

**Material.** Se trata de una paciente de 3 años identificada en la consulta del servicio de genética del CMN La Raza; se empleó citogenética convencional y molecular de CGH array.

**Método.** Incluyó la elaboración de una historia clínica, análisis de genealogía, exploración dismorfológica, estudios de laboratorio y gabinete, citogenética convencional y molecular. Se realizó cariotipo en sangre con bandas GTG. El DNA también se obtuvo de sangre periférica. Se aplicó la técnica de array de CGH mediante el uso de la plataforma aCGX-HD. Se compararon los hallazgos del microarreglo diagnóstico con el fenotipo y la literatura internacional utilizando las bases de datos PubMed, Database of Genomic Variants, ISCA Data Bases y GenoGlyphix Data Base.

**Resultados.** Femenina que presenta microcefalia, hipertricosis frontal, implantación baja de pabellones auriculares, punta nasal dirigida hacia abajo, narinas antevertidas, columna corta, paladar hendido submucoso, dedos largos y delgados en ambas manos, comunicación interauricular con persistencia del conducto arterioso, epilepsia, retraso global del desarrollo, retraso en el crecimiento, desnutrición calórico proteica y alteración de la mecánica de la deglución. Se realizó cariotipo a la paciente y a su madre obteniendo los siguientes resultados: la propósite **46,XX,der(9)add(9)(p24.2)[25]**; madre **46,XX,16qh+[25]**. No se pudo realizar cariotipo al padre.

De manera complementaria se empleó aCGH en la paciente identificando la siguiente fórmula: **arr 2p25.3-p22.2(36,400-37,605,016)x3,7p12.2(49,438,831-49,781,220)x3,9p24.3(209,020-1,219,258)x1,20p12.1(14,908,874-15,049,036)x1.**

**Tabla 1. Resultados a-CGH**

Tipo de cambio	Localización cromosómica	Tipo de CNV
Duplicación	2p25.3-p22.2	Con significado clínico
Duplicación	7p12.2	Significado incierto
Deleción	9p24.3	Con significado clínico
Deleción	20p12.1	Significado incierto

**Conclusiones.** Si bien las características fenotípicas del paciente coinciden con algunos casos reportados, hay otras manifestaciones en la paciente no informadas; la ausencia de casos similares hace que el pronóstico sea incierto. Entre los genes involucrados en la región duplicada se encuentra *SOX11* ubicado en la región 2p25.2, el cual juega un rol importante en el desarrollo del sistema nervioso central (3). Dentro de los genes encontrados en la región deletada destacan los de la familia *DMRT*, asociados a disgenesias gonadales (2) y *KANK1* asociado a parálisis cerebral y cuadriplejía espástica (4). Situaciones que deberán vigilarse en la paciente.

**Agradecimientos.** Agradecemos la colaboración de GENOS MÉDICA.

### Referencias.

- Sperry ED, Schuette JL, van Ravenswaaij-Arts CMA, Green GE, Martin DM. Duplication 2p25 in a child with clinical features of CHARGE syndrome. 2016. *Am J Med Genet Part A* 170A:1148–1154.
- Quinonez SC, Park JM, Rabah R, Owens KM, Yashar BM, et al. 9p partial monosomy and disorders of sex development: Review and postulation of a pathogenetic mechanism. 2013. *Am J Med Genet Part A* 161A(8):1882-96.
- Gruchy N, Jacquemont ML, Lyonnet S, Labrune P, El Kamel I, Siffroi JP, et al. Recurrent inverted duplication of 2p with terminal deletion in a patient with the classical phenotype of trisomy 2p23-pter. 2007. *Am J Med Genet Part A* 143A:2417–2422.
- Tassano E, Accogli A, Pavanello M, Bruno C, Capra V, et al. Interstitial 9p24.3 deletion involving only *DOCK8* and *KANK1* genes in two patients with non-overlapping phenotypic traits. 2016. *Eur J Med Genet* 59(1):20-25.

## SÍNDROME 48,XXYY/47,XYY. PRESENTACIÓN DE CASO CLÍNICO

Rosario Hernández Ramírez, Cecilia García García, Manuel Alejandro Garay Rodríguez, Alejandro Ceballos Sandoval, Moris Alejandro López Arriaga, Silvia Porras Rangel, César Eduardo Monterrubio Ledezma. Área de Genética y Laboratorio de Citogenética en Clínica Down de la Clínica de Atención Especial, Centro de Rehabilitación Integral "Dra OMA", DIF Jalisco, SSJ. Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Email: charishr22@gmail.com, mocear20@hotmail.com.

*Palabras clave: mosaico, Klinefelter, aneuploidía*

### INTRODUCCIÓN

El síndrome 48,XXYY/47,XYY es una aneuploidía compleja poco común con solo dos casos previos reportados. Por separado el síndrome 48,XXYY fue considerado por mucho tiempo variante de síndrome Klinefelter [cariotipos reportados 47,XXY, 48,XXXY, 48,XXYY, mos47,XXY/46,XY o 47,X,i(Xq)Y] (3,4), con infertilidad primaria e hipogonadismo, pero este síndrome presenta discapacidad intelectual, alteraciones; alteraciones del neurodesarrollo, del lenguaje y dispraxia; alteraciones esqueléticas menores y cardiopatía congénita. (1,2) Por otro lado el síndrome XYY es raramente diagnosticado ya que los individuos portadores tienen fenotipo normal, usualmente son fértiles, presentan problemas del comportamiento, variantes esqueléticas, cardiovasculares y genitourinarias (1,2). El primer reporte del caso mosaico del 2012 reportó adicionalmente escoliosis congénita por hemivertebra (10-12<sup>va</sup> torácicas) (2), y otro caso en el 2015 adicionó ectopia renal y problemas afectivos. (1). El objetivo de este trabajo es reportar un nuevo caso con cariotipo mos48,XXYY[37]/47,XYY[13] con pabellón auricular derecho encriptado, astigmatismo alto, hipoplasia de cabeza femoral y criptorquidia bilateral.

### REPORTE DE CASO

Masculino 5 años 11 meses de edad, hijo único, padres sanos no consanguíneos, sin antecedentes heredofamiliares. Embarazo sin complicaciones. Nació de 42 semanas de gestación vía cesárea por circular de cordón; peso al nacer 3 Kg, talla 43 cm, APGAR 9/10. Desarrollo postnatal: no gateo, deambulación al 1 año 6 meses con claudicación, bislabos al 1 año 9 meses solo 3 palabras, hipoactivo, poco contacto social, antecedentes de rabietas y autoagresiones. Somatometría 3 años 7 meses, peso 15 kg (Pc 75), talla 100 cm (Pc 50), cefálico 47 cm (-2.2 DE). Exploración física: mesocéfalo (índice cefálico 80), microcefalia, hipertriosis frontociliar, fisuras palpebrales estrechas y oblicuas hacia arriba; epicanto y telecanto moderados, nariz pequeña, paladar ojival, pabellón auricular derecho encriptado de hélix superior, apéndice en lóbulo izquierdo, facies alargada. *Genu valgo* y criptorquidia bilateral. Paraclínicos: biometría hemática, química sanguínea, función tiroidea, general

de orina y coprológico, así como eco renal normales; radiografía con hipoplasia de cabeza femoral derecha y displasia de cadera derecha. Potenciales auditivos con normoacusia bilateral, evaluación oftalmológica con astigmatismo alto, predominio en ojo izquierdo; cariotipo mos48,XXYY[37]/47,XYY[13].

### DISCUSIÓN

El síndrome 48,XXYY se cree es generado por un espermatozoide aneuploide ante dos no-disyunciones consecutivas de meiosis I y meiosis II de un padre cromosómicamente normal (un X de origen materno y XYY de origen paterno). (2,4) En el síndrome 47,XYY el Y adicional se cree resulta de una no-disyunción paterna de meiosis II. El mosaico que se presenta en este síndrome resulta de una prematura no-disyunción mitótica. (1,2) Hombres con cromosomas extras X y Y tienen un alto riesgo para alteraciones del lenguaje, auditivas, del aprendizaje, problemas emocionales y de adaptación social/escolar. (1,2) Esto debido a que por cada X adicional, disminuye en promedio 15-16 puntos sobre el coeficiente intelectual. (1,3). Lo anterior resultado de una expresión génica mayor resultado de genes que escaparon a la inactivación del X. (3,4)

### CONCLUSIONES

En pacientes con alteraciones del lenguaje y aprendizaje asociadas a anomalías menores esta justificado realizar una evaluación genética tanto clínica como citogenéticamente con el fin de descartar alteraciones cromosómicas. Este síndrome con múltiples cromosomas X y Y ya es conocido como un grupo distintivo que desde el nacimiento o durante la infancia presenta malformaciones menores asociados a un perfil neuropsiquiátrico.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Resim S, Kucukdurmaz F, Kankılıc N, Altunoren O, Efe E. (2015) Case Reports in Genetics, 2015:1-4.
2. Mutesa L, Jamar M, Hellin AC, Pierquin G, Bours V. (2012) Indian Journal of Human Genetics, 18(3):352
3. Belling, K., Russo, F., Jensen, A., Dalgaard, M., Westergaard, D., et al. (2017). Human Molecular Genetics, 26(7), pp.1219-1229.
4. Bonomi, M., Rochira, V., Pasquali, D., Balercia, G., Jannini, E. and Ferlin, A. (2016). Journal of Endocrinological Investigation, 40(2), pp.123-134.

## VARIANTE PATOGENICA NUEVA EN *PRDM12* COMO CAUSA DE SINDROME DE INSENSIBILIDAD AL DOLOR. REPORTE DE UN CASO

Dra. Ana Beatriz Hinojosa Amaya<sup>1</sup>, Dra. Marisol Ibarra Ramírez<sup>1</sup>, Dr. Humberto Cavazos Adame<sup>2</sup>, Dra. med Laura E. Martínez de Villarreal<sup>1</sup>, Dr. Ingo Kurth<sup>3</sup>

1.-Universidad Autónoma de Nuevo León. Hospital Universitario “José Eleuterio González”. Departamento de Genética. Monterrey, México

2.- Universidad Autónoma de Nuevo León. Hospital Universitario “José Eleuterio González ”Departamento de Oftalmología. Monterrey, México

3.- Institut für Humangenetik der RWTH. Aachen, Alemania

[ana.hinojosa89@gmail.com](mailto:ana.hinojosa89@gmail.com), [m.ibarrar25@gmail.com](mailto:m.ibarrar25@gmail.com)

*Palabras clave: HSAN, neuropatías hereditarias, insensibilidad al dolor*

**Introducción.** Las neuropatías hereditarias sensoriales y autonómicas (HSAN) son un grupo heterogéneo de padecimientos genéticos con heterogeneidad genética y clínica que se caracterizan por atrofia y degeneración axonal, predominantemente de neuronas sensoriales.(1) Tradicionalmente se dividen en subgrupos de acuerdo a la clasificación de Dick, sin embargo con las nuevas tecnologías de biología molecular se han encontrado nuevos genes responsables de estas enfermedades.(2) Recientemente se describió al gen *PRDM12* como causante de HSAN tipo 8.(3) Es un padecimiento AR, cuyo fenotipo reportado es insensibilidad no global al dolor, ausencia de reflejo corneal, xerofthalmia e infecciones dermatológicas y articulares por heridas asociadas a la insensibilidad al dolor.(4) A continuación se describe el caso de una paciente heterocigoto compuesto con una variante patogénica nueva en el gen *PRDM12*.

**Presentación de caso.** Paciente femenina de 4 años 6 meses, cuyo motivo de interconsulta son úlceras corneales. Sin antecedentes heredofamiliares de relevancia. Producto de la primera gesta de padres no consanguíneos, originarios de Cadereyta, Nuevo León. Embarazo espontáneo, normoevolutivo que culmina a término por cesárea iterativa con adecuado peso y talla para edad gestacional. Inicia padecimiento a los 6 meses al detectar eritema espontáneo en cara, que remite a los 5-10 minutos, fue evaluada por inmunología y alergias y se diagnostica como flushing benigno o síndrome de Frey. Posteriormente se agregan episodios de chupeteo continuo lo cual produce laceración en labio inferior y pérdida de cuatro piezas dentales, sin datos de dolor, por esta razón es enviada a neuropediatría, se realiza EEG y RMN de cerebro, las cuales se reportan normales. Es valorada por oftalmología por úlcera corneal derecha y ausencia de reflejo corneal por lo que se refiere al servicio de genética y al interrogatorio la madre menciona antecedentes de fiebre recurrentes sin foco identificado y una crisis convulsiva febril (40.5 grados), la cual ha sido evento único y no ha requerido tratamiento con anticonvulsivos.

A la exploración física presenta dolicocefalia, frente prominente y amplia, aperturas palpebrales orientadas hacia arriba, telecanto, úlceras corneales bilaterales, ausencia de reflejo corneal, prótesis de piezas dentales. Poca sensibilidad en lengua, en la cual presenta lesión en

dorso en proceso de cicatrización. Insensibilidad al dolor en regiones distales de dedos y ortijos. Resto de exploración neurológica sin datos patológicos.

**Resultados.** Se analizó las variantes patogénicas IVS20 (+6)T>C y R696P en el gen *IKBKAP*, responsable de HSAN tipo 3, éstas fueron reportadas como negativas. Posteriormente se realizó secuenciación de exoma en trio, el cual reportó en el probando estado de heterocigoto compuesto con las variantes patogénicas en el gen *PRDM12*: c.502C>T p.(Arg168Cys) ya reportada en la literatura y c.788G>A p.(Arg263His), la cual no había sido anteriormente reportada y que se encuentra en una región altamente conservada de la proteína. Ambos padres son heterocigotos, el padre para la variante c.502C>T p.(Arg168Cys) y la madre para c.788G>A p.(Arg263His). Se realiza validación mediante secuenciación de Sanger y se confirmó la presencia de las variantes en los tres individuos.

**Conclusiones.** Las HSAN son padecimientos hereditarios heterogéneos, los cuales pueden presentar fenotipos de expresividad variable, lo que hace difícil su clasificación y diagnóstico. En el 2015 Chen *et al* identificaron a el gen *PRDM12* como causante de HSAN tipo 8. El gen codifica a una proteína de 376 aminoácidos la cual se encuentra involucrada en la diferenciación a nivel fetal de las neuronas sensoriales nociceptivas. La utilidad clínica de nuevas tecnologías como la secuenciación de nueva generación nos permite el diagnóstico, pronóstico y adecuado asesoramiento genético de las familias con este tipo de padecimientos.

**Agradecimientos.** Se agradece en especial al Dr. Kurth por el financiamiento y realización de secuenciación de exoma en los pacientes.

### Bibliografía.

- 1.-Auer-Grumbach M. 2013. *Handb Clin Neurol*. 115:893-906
- 2.-Klein C.J., Duan X., Shy M.E. 2013. *Muscle Nerve* 48(4), 604-622.
- 3.-Chen YC, Auer-Grumbach M, Matsukawa S, Zitzelsberger M, Themistocleous AC, et al. 2015. *Nat Genet*.47:803-8.
- 4.- Zhang S, Malik Sharif S, Chen Y, Valente EM, Ahmed M, et al. 2016. *J Med Genet*. 53:533-535.



## Epidermodisplasia Verruciforme de Lewandowski. Presentación de un caso.

Samantha López-Ramírez<sup>1</sup>, Miriam Hidalgo-Ostoa<sup>1</sup>, Rosa Angélica Rosales-De Ávila<sup>1</sup>, María del Carmen Chima-Galán<sup>2</sup>, Juan Carlos Zenteno Ruíz<sup>3</sup>, Óscar Francisco Chacón-Camacho<sup>3</sup>, Eugenio Carrasco-Gerard<sup>4</sup>, Yuritzi Santillán-Hernández<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica, <sup>2</sup>Laboratorio de Genética, <sup>3</sup>División de Medicina Genómica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” ISSSTE; <sup>3</sup>Servicio de Oftalmogenética, Instituto de Oftalmología FAP, Conde de Valenciana, IAP. <sup>4</sup>M. en C. Med. UNAM. Ex dermatólogo, Servicio de Dermatología (Genodermatosis), Hospital General de México, “Dr. Eduardo Liceaga”.

Correo electrónico: samy\_0991@hotmail.com

Palabras clave: *Epidermodisplasia Verruciforme, genodermatosis, VPH.*

**Introducción:** La Epidermodisplasia Verruciforme de Lewandowski (EV) fue descrita por primera vez en 1922 por Lewandowski y Lutz, y hasta la fecha se han reportado alrededor de 200 casos, la mayoría con forma de herencia autosómica recesivos y pocos casos autosómicos dominantes o ligados al X. Se debe a mutaciones por pérdida de función de uno de los dos genes adyacentes *TMC6/EVER1* y *TMC8/EVER2* (17q25.3) en un 75%, así como otros genes *RHOH*, *MST-1*, *CORO1A*, e *IL-7*, descritos recientemente en casos de pacientes con mutaciones excluidas de *TMC6* y *TMC8*. Estos dos genes codifican para proteínas de membrana que inhiben los factores de transcripción inducibles que son cruciales para la expresión génica del VPH (Virus del Papiloma Humano), y que parecen estar asociadas al transportador proteico del zinc ZnT-1, donde forman un complejo proteico en la membrana del retículo endoplásmico de los queratinocitos, indispensable para generar inmunidad. Mutaciones en estos dos genes provocan una susceptibilidad a infección por subtipos específicos de VPH divididos en dos grupos: VPH con potencial oncogénico (tipos 5, 8, 10 y 47), y VPH con bajo potencial oncogénico (tipos 14, 20, 21 y 25). Así como una susceptibilidad para desarrollar cáncer epidérmico, donde participan factores genéticos, inmunológicos, infecciosos y ambientales. El fenotipo se manifiesta en la infancia con la aparición progresiva de lesiones verrugosas planas hiperpigmentadas o acrómicas, de placas irregulares de color marrón-rojizo, de lesiones seborreicas y de manchas similares a las de la pitiriasis versicolor en tronco, cuello, cara, antebrazos y pies; principalmente en zonas expuestas al sol. El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos e histopatológicos. La biopsia cutánea muestra lesiones similares a verrugas planas con hiperqueratosis, hipergranulosis y acantosis de la epidermis; los queratinocitos de la capa superior de la epidermis son más grandes, y presentan vacuolización perinuclear y un color pálido azul grisáceo.

**Objetivo:** Describir las características clínicas en una paciente y su familia con diagnóstico clínico e histopatológico de Epidermodisplasia Verruciforme de Lewandowski.

**Material y métodos:** Se realizó historia clínica, genealogía, biopsia en piel, revisión de expediente clínico.

**Resultados:** Paciente femenina de 44 años de edad, originaria de Chalma, Veracruz, residente actual de Huejutla Hidalgo, ingresa a este Centro Médico Nacional, desde el año 2011, valorada por nuestro servicio en 2017, por presentar dermatosis generalizada constituida por lesiones cutáneas tipo verrugosas, no pruriginosas, hiperqueratósicas, color marrón rojizo, y algunas rosadas, que aparecieron a la edad de 7 años. Cuenta con antecedentes de consanguinidad y endogamia positiva en familia, así como evidencia de otros 5 familiares afectados. Durante su evolución refiere antecedente de resección de múltiples neoformaciones en piel (carcinoma epidermoide y basocelular), las cuales ha sido tratadas con cirugía y radioterapia. Biopsia de piel: (2011) con reporte de epidermodisplasia verruciforme, asociada a efecto citopático por infección del virus del papiloma humano y atipia citológica leve.

**Conclusiones:** Es una genodermatosis rara que se transmite de forma autosómica recesiva, en mayor frecuencia. Existen casos publicados con varios integrantes de una misma familia afectados en los que el antecedente de consanguinidad entre los progenitores varía entre 10% y 45%. En este caso existe el antecedente de endogamia y consanguinidad, con un número importante de familiares afectados. La EV es una enfermedad rara, por lo que la información sobre su prevalencia es escasa y sólo existen pocos casos reportados en México. Para el diagnóstico la histopatología es característica de la enfermedad y corrobora el diagnóstico clínico. Si es factible, se debe realizar estudio molecular para identificación de las mutaciones más frecuentes reportadas.

### Bibliografía:

- Przybyszewska, J., Zotogorski, A., & Ramot, Y. (2017). Re-evaluation of epidermodysplasia verruciformis: Reconciling more than 90 years of debate. *Journal of the American Academy of Dermatology*.
- Kalińska-Bienias, A., Kowalewski, C., & Majewski, S. (2016). The EVER genes—the genetic etiology of carcinogenesis in epidermodysplasia verruciformis and a possible role in non-epidermodysplasia verruciformis patients. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*, 33(2), 75.
- Patel, T., Morrison, L. K., Rady, P., & Tyring, S. (2010). Epidermodysplasia verruciformis and susceptibility to HPV. *Disease markers*, 29(3-4), 199-206.
- Keresztes, G., Mutai, H., & Heller, S. (2003). TMC and EVER genes belong to a larger novel family, the TMC gene family encoding transmembrane proteins. *BMC genomics*, 4(1), 24.



## SÍNDROME DE DELECIÓN 1p36 POR TRANSLOCACIÓN FAMILIAR. REPORTE DE UN CASO.

Lorena Lechuga Becerra, Daniel Martínez Anaya, Victoria del Castillo Ruiz, Camilo Villarroel Cortés.  
Departamento de Genética Humana. Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

lorena.lebe@gmail.com, camiloevc@yahoo.com

*Palabras clave:* Delección 1p36, FISH, translocación

**Introducción:** El síndrome por delección 1p36 ocurre con una frecuencia aproximada de 1 en 5 000 recién nacidos vivos y es la microdelección subtelomérica más común en humanos (1). Además de presentar una facies distintiva, caracterizada por ojos de implantación profunda (93%), cejas rectas (84%), puente nasal ancho (97%), mentón puntiagudo (89%), pabellones auriculares con implantación baja (88%) y epicanto (86%); los afectados pueden presentar talla baja, microcefalia (83%), discapacidad intelectual (98%), hipotonía axial (92%), epilepsia, disgenesia cerebral, hipoacusia, alteraciones visuales, hendiduras faciales, cardiopatía y malformaciones renales (2). Fue descrito por primera vez por Hain y cols. en 1981 (1) y a la fecha hay más de 100 casos publicados. La mayoría se han confirmado mediante fluorescencia por hibridación in situ (FISH) y por microarreglos cromosómicos, pues es muy difícil detectar la delección por cariotipo convencional (2). El uso de técnicas moleculares también ha permitido delinear con mayor precisión la correlación fenotipo-genotipo (2). Existe una amplia variabilidad en el tamaño de las delecciones sin identificar puntos de ruptura comunes (3). Se estima que el 52-67% corresponde a una delección terminal *de novo*, 10-29% a delección intersticial, y sólo el 7-12% a rearrreglos complejos que pueden incluir delección 1p36 con una duplicación secundaria en un cromosoma derivativo (3).

**Reporte de caso:** Femenino de 4 años 2 meses, primera gesta de padres jóvenes, sanos y no consanguíneos. Embarazo normoevolutivo, obtenida a término, vía abdominal por falta de progresión del parto, peso 2800g, talla 50cm, Apgar 8. Permaneció hospitalizada 5 días por aspiración de meconio; detectando además, nistagmo y epicanto marcado. A los 6 meses de vida se detectó retraso psicomotor e hipotonía, que persisten a la edad actual; además presenta ausencia de lenguaje y conductas autolesivas. A la exploración presenta hipertricosis generalizada, microbraquicefalia, facies triangular, hipoplasia mediofacial, frente amplia, cejas rectas, ojos de implantación profunda con fisuras oblicuas hacia arriba, epiblefaron, estrabismo, nistagmus, puente nasal ancho y deprimido, pabellones auriculares de implantación baja rotados posteriormente y acopados, prognatismo, mentón puntiagudo, úvula ancha. Extremidades con hiperlaxitud, braquidactilia, clinodactilia del 5°, aberrantes palmares, orjeos con sobreposición de 2° sobre 1° y clinodactilia. Cuenta con ecocardiograma y ultrasonido renal normales; resonancia cerebral con atrofia subcortical y gliosis difusa y radiografías de columna con 11 vertebrales dorsales y

escoliosis. Por parte de Oftalmología se realizó corrección de epiblefaron y se detectó fondo coroideo. Se realizó cariotipo con resultado normal, por la facies característica se realizó estudio de FISH, que resultó positivo para la delección 1p36. El estudio en ambos padres detectó que el padre es portador de una translocación críptica 1;7 balanceada reportada ish t(1;7)pat (1ptel-,p58-;1ptel+,p58+) [20].

**Discusión:** Nuevas tecnologías como los microarreglos cromosómicos han permitido la descripción de regiones críticas para las manifestaciones principales de la delección 1p36 y sus genes candidatos (3). Consideramos que el fenotipo facial en este caso es propio de la delección distal (1p36.3) (4) y por el grado de discapacidad intelectual probablemente abarque hasta 6 Mb o más, ya que la hipertricosis se puede ver en la delección proximal. Por otro lado, no descartamos que la mayor discapacidad se deba a la trisomía terminal 7q, pero la paciente no tiene defectos en extremidades que pueden verse en esta duplicación como se describe en alteraciones que involucran al gen *LMBR1* ubicado en 7q36.3.

Concluir ello y pronosticar otros problemas en etapas posteriores es difícil pues no hay reportes previos en la literatura de monosomía 1p36 con trisomía parcial 7q. El presente caso, tiene como mecanismo etiológico la presencia de un cromosoma 1 derivativo secundario a una translocación balanceada en el padre con segregación adyacente 1. Con este resultado se pudo brindar asesoramiento con riesgo de recurrencia dependiendo de las distintas posibilidades de segregación.

**Conclusiones:** Además de contribuir a la descripción fenotípica de un caso de monosomía 1p36 con trisomía parcial 7q, este reporte ilustra la relevancia de considerar las translocaciones balanceadas como mecanismo etiológico de la delección 1p36 y la importancia de realizar el estudio de FISH en los progenitores para poder brindar un asesoramiento de certeza.

**Bibliografía:** 1) Jordan et al. *Appl Clin Genet*. 2015; 8:189-200 2) M Watanabe et al. *Hum Genome Var*. 2016; 3:16006 3) S. Bello et al. *Rev Chil Pediatr*. 2016; 0370-4106 4) Shimada S et al. *Brain Dev*. 2015; 37(5):515-26.

## FRECUENCIA DE LA MUTACIÓN DE *PSEN1A9* EN PACIENTES CON ALZHEIMER TIPO 3 DEL NOROCCIDENTE DE MÉXICO.

Montaño-Montejano CB<sup>1,2</sup>, Castañeda-Cisneros G<sup>3</sup>, García-Cruz D<sup>2</sup>, Morán-Moguel C<sup>1</sup>, Orozco-Gutiérrez MH<sup>2</sup>, Cervantes-Aragón I<sup>2</sup>, Sánchez-Corona J<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Instituto de Genética Humana, <sup>2</sup>Doctorado de Genética Humana, Instituto de Genética Humana, “Enrique Corona Rivera”, Biología Molecular y Genómica, CUCS, Universidad de Guadalajara.

<sup>3</sup>División de Medicina Molecular, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, CMNO, IMSS

<sup>3</sup>Servicio de Neurocirugía, UMAE, Hospital de Especialidades. CMNO, IMSS. Guadalajara, Jalisco.  
e-mail: dianagrarc@hotmail.com

*Palabras clave: paraparesia espástica, demencia presenil, autosómico dominante.*

**Introducción.** La demencia tipo Alzheimer tiene una prevalencia en México de 6,1% y una incidencia de 27,3 por 1,000 habitantes/año (1). El Alzheimer tipo3 # 607822 (paraparesia espástica familiar y demencia presenil) tiene un patrón de herencia autosómico dominante debido a mutación en el gen *PSEN1* que codifica para la presenilina-1, formando un componente catalítico de la gamma-secretasa (responsable de la escisión proteolítica de la proteína precursora amiloide y de las proteínas del receptor NOTCH), locus génico en el cromosoma 14q24.3; pueden encontrarse deleciones en los exones 4, inserciones en el exón 3 y mutaciones puntuales en los exones 3, 4, 7, 8 y 12. Se manifiesta a partir de la segunda y tercera década de la vida de manera progresiva y severa; enfermedad de Alzheimer, de inicio temprano. Clínicamente se caracteriza por demencia, progresiva, pérdida de la memoria y de la capacidad de lenguaje, alteraciones de la marcha, cuadriparesia espástica, *mioclonus*, distonía, signos extrapiramidales, hiperreflexia en los miembros inferiores, convulsiones, apraxia, disartria, disfagia, agnosia visoespacial, ataxia óptica, placas eosinofílicas de lana de algodón en regiones cerebrales, atrofia cortical, aislamiento social, pérdida de atención y de funciones ejecutivas, cambios de comportamiento y personalidad, también se han descrito formas tempranas con evolución rápida de la demencia (2, 3).

**Objetivo.** Determinar la frecuencia de la mutación *PSEN1A9* en pacientes con Alzheimer tipo 3 en el Norooccidente de México.

**Materiales y Métodos.** Pacientes diagnosticados con Alzheimer tipo 3 desde el 2003 al 2016 en los servicios de Neurología y Genética del CMNO-IMSS. Se estudiaron 12 familias con diagnóstico de Alzheimer tipo 3, mediante análisis molecular del gen

*PSEN1*, resonancia magnética nuclear con evidencia de atrofia cortico-subcortical y aplicación del test mini-mental y Kurtz para evaluar las alteraciones cognitivas.

**Resultados.** Se detectó la mutación *PSEN1A9* en 12 de los individuos afectados y en dos de los familiares de primer grado no afectados de 10 familias con seguimiento.

**Conclusiones.** La frecuencia de la mutación *PSEN1A9* en las 12 familias estudiadas con diagnóstico clínico de Alzheimer Tipo 3 en el Norooccidente de México fue de un 83.3%.

### Bibliografía.

1. Mejía A, Gutiérrez. 2011. J Aging Health. 23(7): 1050–1074.
2. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®. Johns Hopkins University, Baltimore, MD. Numero MIM: # 607822: 2014-2017: Disponible en: <http://omim.org/>
3. Dolzhanskaya N et al. 2014. J Alzheimers Dis. 39(1):23-17.

## **DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1 (ENFERMEDAD DE STEINERT). REPORTE DE CASO CLÍNICO**

César Eduardo Monterrubio Ledezma, Rosario Hernández Ramírez, Moris Alejandro López Arriaga, Alejandro Ceballos Sandoval, Manuel Alejandro Garay Rodríguez, José Miguel Moreno Ortiz, Rocío Silva Cruz, Silvia Porras Rangel.

Área de Genética y Laboratorio de Citogenética en Clínica Down de la Clínica de Atención Especial, Centro de Rehabilitación Integral "Dra OMA", DIF Jalisco, SSJ. Departamento de Biología Molecular y Genómica, Centro Universitario de Ciencias de la Salud Universidad de Guadalajara. Email: [mocear20@hotmail.com](mailto:mocear20@hotmail.com).

*Palabras clave: Distrofia miotónica de steiner*

### **INTRODUCCIÓN**

La Distrofia Miotónica tipo 1 (DM1) o Enfermedad de Steinert es autosómico dominante, pleotrópica (OMIM #160900), con una prevalencia 1-15:100,000 (2,3), y puede variar según la población (alta en Suecia, Quebec y región vasca de España) (1). América latina no tiene prevalencia descrita, solo hay reportes de seis integrantes de una familia en México (1), y un varón joven en Ecuador (2). Producida por expansión del trinucleótido CTG (citosina, timina y guanina) del extremo 3' del gen *DPMK* (myotonic dystrophy protein kinase, 19q13.3) (1,2,4); donde 38 a 50 repetidos se considera premutación, 51 a 100 mutación con manifestación fenotípica leve, 100 a cientos de miles con penetrancia completa y fenómeno de anticipación (1,3). La alteración genera ganancia de función del ARNm el cual se acumula en el núcleo e interactúa con proteínas que regulan el corte y empalme, principalmente expresadas en músculo esquelético y corazón (2). Clínicamente presenta debilidad muscular, anomalías cardíacas, oculares, endócrinas y neurológicas (1,4). Se clasifica como: a) forma suave o de inicio tardío-oligosintomática, b) clásica o del adulto, la más común, c) juvenil o de la infancia y d) congénita, la más severa (1,2,4).

El objetivo del presente trabajo es reportar un nuevo caso con enfermedad de Steinert en el estado de Jalisco.

### **REPORTE DE CASO**

Femenino de 25 años. Motivo de consulta: debilidad muscular, ptosis, opacidad del cristalino y síncope. Hija de madre con dos abortos previos y un hijo sano, padre con hipercolesterolemia e hiperuricemia; no consanguíneos, sin familiares similarmente afectados. Embarazo y parto sin alteraciones, peso al nacer 3450 g. Desarrollo psicomotor adecuado hasta los 7 meses cuando la madre nota disminución del tono muscular además de lento aprendizaje. Diagnosticada con síncope a los 17 años, insuficiencia adrenal, hipotiroidismo, discapacidad intelectual (CI 49) y disfagia. Las alteraciones musculares consistieron en ptosis palpebral, dificultad para extensión de dedos de ambas manos (miotonía), dificultad para iniciar movimientos después de estar sentada y marcha en punta del lado derecho. Paraclínicos: ecocardiograma, prolapso valvular mitral

leve del velo anterior con insuficiencia mitral leve secundaria, insuficiencia tricuspídea funcional leve, hipertensión arterial pulmonar leve; estudio de mesa inclinada positiva para intolerancia ortostática de origen vasovagal; electrocardiograma y Holter normal; electromiografía anormal con patrón miopático con descargas miotónicas importantes; radiografía con inversión parcial de la lordosis cervical, lordosis lumbar leve; tolerancia a la insulina positiva a insuficiencia adrenal; perfil tiroideo con T4 baja, TSH elevada, aldolasa normal. Prueba molecular PCR con CTG mayor de 50 repetidos.

### **DISCUSIÓN**

Existen pocos casos de DM1 reportados en México (1) y no contamos con datos de prevalencia en nuestra población. Su principal fenotipo es degeneración muscular progresiva e incapacitante y afección multisistémica (4) resultado, al parecer, de la toxicidad del ARNm (1), por lo que es objeto de investigación debido a su importancia clínica y su intrincada biología molecular. El enfoque terapéutico usual es sintomático y la expectativa de vida oscila entre los 48-55 años debido a complicaciones cardíacas y respiratorias.

### **CONCLUSIONES**

Se propone considerar este diagnóstico ante las miotonías asociadas a alteraciones sistémicas para un diagnóstico temprano, por la discapacidad que representa y su efecto negativo en la calidad de vida y para contribuir al conocimiento de esta enfermedad.

### **AGRADECIMIENTOS**

A las instituciones participantes y a los padres por otorgar su consentimiento para este reporte.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Flores-López EN, Tovilla-Ruiz CK, García-Padilla E, Sandoval-Gutiérrez RB, Álvarez-Torrecilla LC. Distrofia miotónica de Steinert: caso clínico de una familia y revisión de la bibliografía. *Med Int Méx.* 2014;30:195-203.
2. Salvador-Ramírez DA, Fausto-Zambrano P. Distrofia Miotónica de Steinert. *IntraMed Journal.* 2014;Vol 3:1-9.
3. Rosado Bartolomé A, Sierra-Santos L. Distrofia miotónica de Steinert. *REV CLÍN MED FAM* 2015; 8(1): 79-83.
4. Bird, T. D. Myotonic dystrophy type 1. 2015.

## TRISOMÍA 7 EN MOSAICO EN UNA PACIENTE CON MANIFESTACIONES EN PIEL RELACIONADAS CON DISPLASIA ECTODÉRMICA

Morales Ochoa Hortencia<sup>1</sup>, Catalina García Vielma<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Genética del Departamento de Pediatría del Hospital de Alta Especialidad # 25 IMSS Monterrey N.L. , <sup>2</sup>Departamento de Citogenética, Centro de Investigación Biomédica del Noreste IMSS

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

**Palabras clave:** Trisomía 7, Mosaico, Displasia Ectodérmica

### Introducción:

Existen a la fecha alrededor de 18 casos reportados en la literatura de trisomía 7 en mosaico, una de las manifestaciones descritas es la presencia de líneas de Blascko hipopigmentadas, algunos casos presentan datos clínicos compatibles con Hipomelanosis de Ito y otros más presentan datos clínicos similares a Silver Russel como el peso, talla bajos y las dismorfias faciales. En este caso las alteraciones en piel presentan similitudes histológicas con displasia ectodérmica.

### Caso Clínico:

Femenina de 7 años con antecedente de padres jóvenes sanos, Gesta 2 Aborto 0, Parto 0 Cesárea 2. Un hermano sano de 11 años. Antecedente prenatal de amenazas de aborto y parto pretérmino en varias ocasiones, oligohidramnios y ecografía anatómica normal. Nació con peso de 3,430 gramos, talla de 48 cm. 38 Semanas de edad gestacional. A los 15 días de vida le diagnosticó intolerancia a la proteína de la leche de vaca, a partir de este momento la ganancia pondo estatural se detuvo y persiste hasta la fecha con peso y talla bajos (inferior a percentil 3), a los 6 meses se detectaron datos de retraso psicomotriz, al año inició terapias. A los 3 años con escolarización formal aunada a clases de apoyo, persisten a la fecha alteraciones de lenguaje, hace un año con diagnóstico de miopía y astigmatismo. Desde los 5 años con manejo por maxilofacial y dental, presenta mala oclusión dental clase III, piezas ausentes y mordida cruzada. A demás con manejo ortopédico por asimetría en miembros inferiores, pie plano valgo flexible bilateral, anterotorsión femoral bilateral. Se le realizaron, USG abdominal-renal sin alteraciones aparentes y TAC de cráneo con mega cisterna magna, potenciales evocados auditivos sin alteraciones. La piel presenta datos de xerosis, el crecimiento de las uñas es normal, el cabello es escaso y fino, llama la atención algunas áreas de la piel con datos de eritema y prurito, cuenta con una biopsia de piel con hallazgos compatibles de displasia ectodérmica anhidrótica, clínicamente sin alteraciones en la sudoración.

Cariotipo en sangre periférica [33] 46, XX / [2] 47, XX + 7

### Discusión:

Los pacientes con mosaicos cromosómicos representan un reto diagnóstico debido a la variabilidad en el fenotipo y a que es complicado encontrar las anomalías en sangre, en este caso la paciente presenta algunos datos de Silver Russel como peso y talla bajos y la asimetría corporal, quizá debido a un rescate trisómico presentando líneas celulares con heterodisomía uniparental materna, el otro punto es que se menciona en otros casos es la presencia líneas de Blascko logrando en ellos identificar el mosaico únicamente en piel. En nuestra paciente los datos histológicos encontrados fueron compatibles con displasia ectodérmica, podríamos relacionar este hallazgo con el mosaico aunque tampoco es posible descartar que se trate de otra condición distinta. Se buscará la posibilidad de realizar el cariotipo en piel

### Bibliografía:

- 1 Trisomy 7 mosaicism, maternal uniparental heterodisomy 7 and Hirschsprung's disease in a child with Silver-Russell syndrome, E. Flori, E. Girodon, Samama B. *European Journal of Human Genetics* (2005) 13, 1013–1018.
- 2 Blaschkolinear Malformation Syndrome in Complex Trisomy-7 Mosaicism. Magenis E., Webb M.J., Spears B. Opitz J.M. *American Journal of Medical Genetics* 87:375–383 (1999).
- 3 Do you know this syndrome? Dyspigmentation along the Blaschko lines caused by trisomy 7 mosaicism. Pinto-Gouveia M, Coutinho I, Teixeira V, Oliveira R, Venâncio M, Moreno A. *An Bras Dermatol*. 2016; 91(6):837-9.
- 4 Prenatally detected trisomy 7 mosaicism in a dysmorphic child. Kivirikko S., Salonen R., Salo A. von Koskull H. *Prenat Diagn* 2002; 22: 541–544.
- 5 Blaschkolinear Skin Pigmentary Variation Due to Trisomy 7 Mosaicism. Kayser M., Henderson L., Kreutzman J., Schreck R, Graham JM, Jr. *American Journal of Medical Genetics* 95:281–284 (2000).

## SINDROME DE DEPLECIÓN DE DNA MITOCONDRIAL 2: REPORTE DE CASO

Mónica Irad Norméndez Martínez (1), Alberto Hidalgo Bravo (2), Jaime Iván Castro Macías (1), Nubia Fabiola Rodríguez González (1), Evelia Apolinar (1).

1) Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, 2) Instituto Nacional de Rehabilitación.

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

*Palabras clave: Insuficiencia respiratoria, TK2, Miopatía.*

**Introducción.** El síndrome de depleción de DNA mitocondrial es un trastorno poco frecuente descrito por primera vez en 1991 (1). Esta enfermedad se origina por mutaciones en los diferentes genes involucrados en el metabolismo de los deoxiribonucleótidos trifosfatados, originando disminución en el número de copias del mtDNA. Las mutaciones en el gen *TK2* están asociadas con la forma miopática de la enfermedad, cuadro originalmente descrito como una forma severa de miopatía infantil con regresión motora y muerte temprana por insuficiencia respiratoria. Sin embargo reportes recientes han expandido el fenotipo clínico a variantes de mayor sobrevida (2).

Reportamos los hallazgos clínicos y moleculares de una paciente mexicana con Síndrome de depleción de DNA mitocondrial 2.

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

**Reporte de caso.** Femenino de 22 años de edad, producto de la primera gesta de padres sanos, no consanguíneos. Desarrollo psicomotor sin alteraciones. Inicia su padecimiento a los 15 años de edad, manifestado por pobre incremento ponderal y atrofia muscular sin identificarse etiología. A los 22 años de edad comienza con dificultad respiratoria, diarrea y debilidad muscular de predominio proximal en extremidades superiores. Es ingresada a su unidad por mayor deterioro respiratorio, requiriendo asistencia mecánica ventilatoria y posteriormente colocación de traqueostomía, siendo derivada a nuestra institución para estudio. A la EF presenta hábito ectomórfico, facies triangular, ojos profundos sin anomalías en el movimiento, tórax y abdomen sin datos patológicos, extremidades superiores e

inferiores con fuerza muscular 4/5 proximal y 5/5 distal. Tono normal, hipotrofia generalizada, sensibilidad conservada. Lenguaje con disartria hipofónica. Es valorada por Neurología quien inicia estudio por probable miopatía metabólica. Oftalmología quien reporta fondo de ojo sin alteraciones. Neumología quien inicia manejo por síndrome de hipopnea por fallo muscular severo. Cardiología quien inicia manejo por taquicardia sinusal. Seguimiento por Nutrición y Rehabilitación.

**Resultados.** CPK y lactato sérico normales. EMG normal. Biopsia muscular (COX) muestra agregados mitocondriales y fibras de reacción muy disminuida. Estudio de enzimas de la cadena respiratoria demuestra actividad baja de NADH-deshidrogenasa y del complejo I+III NADH citocromo C reductasa. La secuenciación de exoma dirigido a alteraciones mitocondriales reportó dos mutaciones en estado heterocigoto del gen *TK2* c.360\_361delinsAA; p.(His121Asn) y c.173A>G; p.(Asn58Ser), ambas mutaciones previamente reportadas como variantes patogénicas en las bases de datos HGMD y ClinVar.

**Conclusiones.** La miopatía mitocondrial por mutación en *TK2* es una condición rara, con menos de 50 pacientes con análisis molecular reportados en la literatura. El espectro clínico incluye desde variantes infantiles severas hasta un fenotipo miopático leve con mayor sobrevida. Debido a este fenotipo variable, debe ser considerada como parte del diagnóstico diferencial de miopatía desde infancia hasta la etapa de adulto.

**Bibliografía.** 1) Oskoui, M., Davidzon, G., Pascual, J., et al. Arch. Neurol. 63: 1122-1126, 2006. 2) Akman, H. O., Dorado, B., Lopez., et al. Hum. Molec. Genet. 17: 2433-2440, 2008.

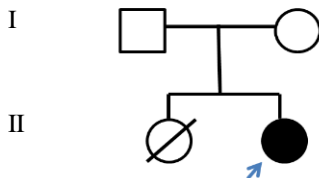
## “MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DEL SÍNDROME DE FIBROMATOSIS HIALINA QUE ORIENTAN AL DIAGNÓSTICO: A PROPÓSITO DE UN CASO”

Thania Ordaz Robles<sup>1</sup>, Juan Carlos Huicochea Montiel<sup>1</sup>, Alan Cárdenas Conejo<sup>1</sup>, Floribel Ferman Cano<sup>2</sup>, María Antonieta Araujo Solís<sup>1</sup>, <sup>1</sup>Departamento de Genética Médica. <sup>2</sup>Servicio de Anatomía Patológica. UMAE Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México.

E-mail: [tordaz10@gmail.com](mailto:tordaz10@gmail.com), [jchmontiel01@gmail.com](mailto:jchmontiel01@gmail.com).

**Palabras Clave:** fibromatosis hialina, hipertrofia gingival, contracturas articulares, ANTXR2.

**Introducción.** El síndrome de fibromatosis hialina es una enfermedad muy poco frecuente, causada por variantes patogénicas homocigotas o heterocigotas compuestas (autosómico recesivo) en ANTXR2 localizado en 4q21, el cual codifica para una proteína transmembrana donde se une el dominio de Von Willebrand A con laminina y colágeno IV. Esta condición se caracteriza por un crecimiento anormal de tejido fibroso hialinado que afecta regiones subcutáneas de la piel cabelluda, pabellones auriculares, cuello, cara, manos y pies. Forma parte de un espectro fenotípico que incluye una variante infantil grave y una juvenil leve. Los síntomas comienzan desde los primeros meses de vida con contracturas de flexión y manifestaciones cutáneas, entre ellas, piel engrosada, tumores subcutáneos en piel cabelluda, pequeñas pápulas rosadas y perladas que forman placas, hipertrofia gingival, nódulos perianales, placas hiperpigmentadas sobre articulaciones metacarpofalángicas y en maléolos, además de contracturas articulares. También presentan aumento en la susceptibilidad de infecciones. Se puede observar osteopenia grave, osteoporosis y erosiones esqueléticas en radiografías. El estudio histopatológico se ha descrito con proliferación de células fusiformes en un material eosinofílico hialinado.



### Caso Clínico.

Femenino de 5 años de edad, quien es referida por presentar dermatosis diseminada en piel cabelluda, cuello, región inguinal y glútea; además de nódulos mayores a 1 cm en pabellones auriculares. Como antecedente de importancia se refiere hermana finada por manifestaciones clínicas similares y no es posible descartar consanguinidad. Se realiza biopsia de nódulos con hallazgos compatibles con fibromatosis hialina, las imágenes del resultado se encuentran pendientes. Se indica perfil radiográfico en el cual se observa patrón reticular generalizado y disminución de la densidad ósea; así mismo se reportó anemia microcítica hipocrómica.



IMAGEN 1. Manifestaciones cutáneas con piel engrosada, pápulas que forman placas e hipertrofia gingival.

### Discusión.

En relación al mecanismo del crecimiento anormal del tejido fibroso hialinado se ha determinado en investigaciones recientes que existe una alteración en la síntesis de los glucosaminoglucanos o en el metabolismo del colágeno con incremento en la síntesis y degradación del colágeno tipo I y reducción del metabolismo del colágeno tipo III y IV, ocasionando un aumento de depósito de colágeno tipo VI. Otros estudios sugieren que se relaciona con anomalías en la síntesis de sulfato de condroitín y/o ácido hialurónico. Actualmente se han reportado alrededor de 70 casos, en los cuales es imprescindible sospechar la condición para dirigir un asesoramiento genético integral.

### Referencias.

1. Mantri M, et al. Hyaline Fibromatosis síndrome: A rare inherited disorder. *Indian J Dermatol.* 2016 Sep-Oct; 61(5): 580.
2. Rahman N, Dunstan M, Teare MD, Hanks S, Edkins SJ, Hughes J, et al. "The gene for juvenile hyaline fibromatosis maps to chromosome 4q21". *Am J Hum Genet* 2002; 71(4): 975-980.
3. Alencar S. et al. Hyaline fibromatosis síndrome: cutaneous manifestations. *An Bras Dermatol.* 2016;91(2):226-9



## MONOSOMÍA 21q PARCIAL EN UNA PACIENTE CON ANOMALÍAS CONGÉNITAS MÚLTIPLES Y CARIOTIPO 46,XX,-21,+mar

Mireya Orozco-Vela, Lucina Bobadilla-Morales, Isabel M. Ríos-Flores, Sandra Olvera-Molina, Alfredo Corona-Rivera, Jorge Román Corona-Rivera

Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Unidad de Citogenética y Servicio de Genética, Hospital Civil de Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca"

rocoronar@gmail.com

*Palabras clave: monosomía 21 parcial, glaucoma, opacidad corneal*

**Introducción.** El cromosoma 21 representa 1-1.5% de nuestro genoma y su brazo largo contiene alrededor de 38 Mb (1). La monosomía 21 regular se considera excepcional y letal (2). Sin embargo, la monosomía 21q parcial se ha reportado en al menos 40 pacientes, con marcada variabilidad en la severidad del fenotipo, dependiendo de la localización y tamaño de la delección (3). En general presentan RCIU, microcefalia, retardo psicomotor, espasticidad, fisuras palpebrales hacia abajo, nariz ancha, philtrum largo, boca en carpa, microftalmia, defectos en cámara anterior del ojo, córnea y retina, además de cardiopatía espasticidad y artrogriposis, (4). De acuerdo a Lyle et al. (3), las delecciones en 21q se dividen en: a) región 1 (31.2 Mb), del centrómero a 21q22.11 y producen un fenotipo severo no letal, b) región 2 (31.2-36 Mb), banda 21q22.11, fenotipo severo letal y c) región 3 (10 Mb), 21q22.12-qter, fenotipo leve y variable. Presentamos una recién nacida con un anomalías congénitas múltiples y cariotipo inicial 46,XX,-21,+mar con probable monosomía 21q parcial; revisamos su correlación cariotipo-fenotipo.

**Reporte clínico.** La *proposita* es producto de madre G2, P2 de 22 años y padre de 23 años, ambos sanos y no consanguíneos. Embarazo normoevolutivo. Nació vía vaginal a las 40 semanas de gestación, peso 1430 gr (<P3), talla al nacimiento 43.2 cm (<P3), PC 28.7 cm (<P3), Apgar 8-9. A la exploración con frente cuadrada, hipertricosis frontociliar, puente nasal ancho, lóbulo nasal bífido, fisuras palpebrales hacia abajo, epicanto inferior, tricomelia de pestañas, opacidad corneal derecha, megalocornea bilateral, nistagmus vertical, fosetas en base de columna, arco de cupido y prearcular izquierda, labio superior delgado, paladar ojival, pectus excavatum, clinodactilia e hipoplasia ungüeal en orfejos, pliegue de flexión palmar transversal derecho. Oftalmología reportó OD con córnea opaca, cámara anterior estrecha, embriotoxon posterior y glaucoma bilateral; OI con lesión sugestiva de maculopatía. Radiográficamente mostró hemivertebrae en L3. Ecocardiograma: hipertensión arterial pulmonar moderada, CIA tipo ostium secundum, ducto arterioso, aorta bivalva y

estenosis valvular aórtica. RMN de cráneo: nervio óptico adelgazado, cristalino derecho grueso, trastorno de la migración neuronal, colpocefalia, hipoplasia de cuerpo calloso, hipoplasia de cerebelo. Requirió laparotomía que reportó malrotación intestinal Ia, páncreas anular y membrana duodenal incompleta. Presentó alteración severa de la mecánica de la deglución con neumonías de repetición y evolución intrahospitalaria tórpida. Falleció a los 4 meses de edad. El cariotipo fue 46,XX,-21,+mar [20]. El resultado del FISH con la sonda AML1/ETO de Vysis™ (Abbott Park, Illinois, USA), fue: nuc ish (AML1,ETO)X2 [200], lo que confirmó que el cromosoma marcador es un cromosoma 21 y que contiene la región 21q22. El MLPA subtelomérico (SALSA™ P036, MRC-Holland, Amsterdam, the Netherlands) mostró delección del gen *PRMT2* (21q22.3), corroborando la monosomía 21q. El cariotipo de ambos padres fue normal.

**Conclusiones.** Los estudios de FISH y MLPA permitieron una caracterización parcial de la monosomía 21q en nuestra paciente, ya que indicaron que la delección abarcó parte de 21q22 y hasta qter, aunque sin precisar su tamaño. La opacidad corneal en nuestra paciente ya ha sido reportada en la monosomía 21q parcial e incluye casos con anomalía de Peters (5) y se ha sugerido la haploinsuficiencia de genes para el desarrollo del segmento anterior en la región 21q22. Fenotípicamente, nuestra paciente correlaciona con los reportes de delecciones de la región 2 de Lyle (3). Los senos congénitos de la línea media del labio superior en la *proposita*, constituyen una anomalía rara y previamente no descrita en pacientes con monosomía 21 parcial.

### Bibliografía

- Hattori M., Fujiyama A., Taylor T.D., Watanabe H., Yada T., et al. 2000. NATURE 405: 311-319.
- Burgess T., Downie L., Pertile MD., Francis D., Glass M., et al. 2014. Case Reports in Genetics 2014.
- Roberson E., Wohler ES., Hoover-Fong J., Lisi E., Stevens E., et al. 2011. Eur. J. Hum. Genet. 17: 235-238.
- Szabó GP., Knecht AC., Ujfalusi A., Balogh E., Szabó T., Oláh É., 2011. Am J Med Genet 158 A: 869-876.
- oane J.F., Sajjadi H., Richardson W.P., 1994. Cornea 13: 454-458.



## FRECUENCIA DE CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS SINDROMÁTICAS EN LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL DE PEDITRÍA “DR. SILVESTRE FRENK FREUND” DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI EN UN PERÍODO DE DOS AÑOS

Adriana Pechir Martínez<sup>1</sup>, Alan Cárdenas Conejo<sup>1</sup>, Juan C. Huicochea Montiel<sup>1</sup>, Ma. Antonieta Aráujo Solís<sup>1</sup>.  
Servicio de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México.

E-mail: [adrianapechir@hotmail.com](mailto:adrianapechir@hotmail.com)

Palabras Clave: Cardiopatía congénita, cardiopatía sindromática

**Introducción:** Se definen como anomalías del desarrollo que involucran estructuras del corazón y que se encuentran presentes al nacimiento, pero pueden ser descubiertos más tarde en la vida.<sup>1</sup> El término síndrome se refiere a un grupo de características clínicas que están presentes en diferentes individuos con una etiología común y específica.<sup>2</sup> Para el propósito de este estudio definimos cardiopatía sindromática como aquella cardiopatía congénita que se encuentra asociada a características clínicas que permitieron establecer una propuesta de diagnóstico de origen genético.<sup>1</sup> A nivel mundial nacen 1.35 millones de niños con cardiopatía congénita cada año y en mortinatos se identifican defectos cardíacos hasta en el 10% de los casos.<sup>3,4</sup> **Material y métodos:** Se capturaron en base de datos los pacientes evaluados en la consulta externa con diagnóstico de Cardiopatía congénita en el período del 01 de Enero 2015 al 31 de Diciembre 2016, se buscó en expedientes diagnóstico sindromático, o si existieron malformaciones extracardíacas asociadas. **Resultados:** Se registraron en base de datos 2897 pacientes, de los cuales en 1992 (70.49%) presentaban diagnóstico de cardiopatía congénita, se revisaron los expedientes de todos los pacientes en búsqueda de diagnóstico de entidades sindromáticas y/o presencia de anomalías extracardíacas, 31 de estos no fueron incluidos en el estudio por tener expediente incompleto. En 452 de estos pacientes se documentó diagnóstico de una entidad sindromática con una frecuencia de cardiopatías congénitas sindromáticas de 23.05% y 76.95% no sindromáticas. Dentro de las cardiopatías sindromáticas, las más frecuentes fue CIA, seguido de PCA y seguido de CIV. Dentro de las entidades sindromáticas, las más frecuentes registradas corresponden al grupo de ala aneuploidías, principalmente síndrome de Down en 259. En 14.31% de los pacientes con cardiopatía congénita aparentemente aislada se documentaron anomalías extracardíacas, siendo las más frecuentes en tubo digestivo y sistema nervioso central.

CARDIOPATÍA*	SINDROMÁTICA*	NO SINDROMÁTICA**	% TOTAL DE ESTA CARDIOPATÍA*	%TOTAL SINDROMÁTICAS*	% DEL TOTAL*
COMUNICACION INTERAURICULAR	78	185	31.53	18.82	3.87
PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO	71	273	20.64	15.71	3.62
COMUNICACION INTERVENTRICULAR	70	232	23.18	15.49	3.57
FORAMEN OVAL PERMEABLE	40	122	24.69	8.85	2.04
CANAL AV COMÚN	34	24	58.82	7.52	1.73
CIV+PCA	24	19	55.81	5.31	1.23
CIV+CIA	23	17	57.5	5.09	1.17
ESTENOSIS PULMONAR	20	70	22.22	4.42	1.02
TETRALOGIA DE FALLOT	18	75	19.35	3.98	0.92
COARTACION AÓRTICA	13	89	12.74	2.88	0.68
CIV+PCA	9	14	38.13	1.99	0.48
ESTENOSIS AÓRTICA	8	35	18.6	1.77	0.41
DOBLE SALIDA DE VENTRÍCULO DERECHO	7	38	15.89	1.55	0.38
RABDOMIOMAS	6	2	75	1.33	0.31
MIOCARDIOPATIA HIPERTROFICA	4	12	25	0.89	0.204
DEXTROCARDIA	4	21	16	0.89	0.204
DILATACION DE RAIZ AÓRTICA	4	1	80	0.89	0.204
PCA+POP	3	14	17.85	0.68	0.153
CIV+POP	3	11	21.43	0.68	0.153
CONEXION ANOMALA DE VENAS PULMONARES	3	46	6.12	0.68	0.153
ATRESIA PULMONAR	3	26	10.35	0.68	0.153
ESTENOSIS DE RAMAS PULMONARES	3	9	25	0.68	0.151
MIOCARDIOPATIA DILATADA	2	10	16.67	0.44	0.102
TRANSPOSICION DE GRANDES VASOS	2	36	5.26	0.44	0.102
TRONCO ARTERIOSO	0	5	0	0	0
VENTRÍCULO DERECHO HIPOPLÁSICO	1	9	10	0.22	0.05
VENTRÍCULO IZQUIERDO HIPOPLÁSICO	1	12	7.89	0.22	0.05
ATRESIA TRICUSPIDEA	0	23	0	0	0
ANOMALIA DE EBSTEIN	0	19	0	0	0
VENTRÍCULO ÚNICO	0	28	0	0	0
ELECTROCARDIOGRÁFICAS	0	9	0	0	0
OTRAS	0	43	0	0	0
TOTAL	452	1509	-	100	23.05

**Conclusiones:** Es importante reconocer la necesidad de realizar un abordaje diagnóstico en el que se haga énfasis en la búsqueda de entidades sindromáticas desde el primer contacto, así como la búsqueda intencionada de anomalías extracardíacas y retraso del desarrollo psicomotor en aquellos pacientes con diagnóstico de cardiopatía congénita. Encontrar en evaluaciones iniciales alguna sospecha diagnóstica o algún antecedente de importancia, ayuda al médico de primer contacto a realizar un envío oportuno al servicio de Genética con la finalidad de apoyar la integración de una entidad sindromática. El poder establecer un diagnóstico nos permite conocer la necesidad de estudiar a la familia, conocer los órganos y sistemas que requieren seguimiento cabal y dar un asesoramiento genético adecuado

### Bibliografía

1. MeSH (Medical Subject Headings) Database. Pubmed. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>
2. Stevenson, Hall. Human malformations and related anomalies. Second Edition. Oxford University Press, 2006.
3. J.J. Edwards, B.D. Gelb. Genetics of congenital heart disease. Curr Opin Cardiol. 2016 May; 31(3): 235-241.
4. J.R.Cowan, S.M. Ware. Genetics and Genetic testing in Congenital Heart Disease. Clin Perinatol 42 (2015)373-393.

## PERSISTENCIA DE CONDUCTOS MULLERIANOS PRESENTACION DE UN CASO

Quintana-García Mónica<sup>1</sup>, Paz –Castillo Laura<sup>2</sup>, Ramírez-Reséndiz Amador<sup>3</sup>, Especialista en Genética Médica<sup>1</sup>, Endocrinóloga Pediatra<sup>2</sup>, Cirujano Oncólogo<sup>3</sup>. Hospital de la Niñez Oaxaqueña”Dr. Guillermo Zarate Mijangos” [gmonica\\_elizabeth@hotmail.com](mailto:gmonica_elizabeth@hotmail.com).

*Palabras claves: criptorquidia, hormona inhibidora mulleriana, diferenciación sexual.*

**Introducción:** El síndrome de Persistencia de conductos Mullerianos es un trastorno de la diferenciación sexual que se caracteriza por la presencia de conductos mullerianos, útero y trompas de Falopio en individuos con fenotipo masculino y cromosomas 46,XY con virilización normal en un 85% es debido a mutaciones de los genes AMH y AMHR2 que conducen a la persistencia del útero y las trompas de Falopio en los varones, se trasmite de forma autosómica recesiva, Se han descrito dos formas anatómicas: La más común es la asociación de criptorquidia unilateral y hernia contralateral la cual contiene generalmente los derivados Müllerianos. En la otra forma, la cual es la menos frecuente, el útero está fijo en la pelvis, y ambos testículos están colocados en una posición pseudo ovárica entre los ligamentos anchos.

**Objetivo:** Se presenta el caso clínico de un adolescente con criptorquidia y persistencia de conductos Mullerianos.

**Material y Métodos:** Se realizó evaluación y exploración clínica, endocrinológica y quirúrgica en un paciente que acudió a la consulta externa del Hospital de la Niñez Oaxaqueña.

**RESULTADOS:** Paciente masculino 15 años, originario del Edo. de Oaxaca Padres sanos aparentemente, 4 hermanos, el mayor de 26 presento criptorquidia operado a los 3 años sano actualmente, otro de 25 masculino sano aparente otro de 23 años con cáncer de testículo, en tratamiento y una 20 años sana aparente, antecedente de consanguinidad, actualmente cursa 3ero de secundaria con regular aprovechamiento escolar. PA la madre noto a los 5 años la ausencia de los testículos en escroto, y es referido a nuestra institución a los 15 años. EF Individuo de fenotipo masculino con peso de 38.7 kg talla 148.5 cm pene 7x6 IVP Tanner púbico 2, se realizó cariotipo con resultado normal 46,XY [100] Estudios Hormonales LH 3.07 mUI/mL, FSH 4.0UI/L, Testosterona de 1.19ng/mL estradiol < 5PG/mL, AFT 0.89Ui(0-15) USG: Testículos intraabdominales en cavidad pélvica, el derecho

de 3.50cc de volumen longitud 25.05x17.92x1488 mm parénquima homogéneo, el izquierdo de 21.00x9.97x15.03mm longitud 1.65 cc de volumen, parénquima heterogéneo se realiza orquidopexia por vía abdominal laparoscópica, con los siguientes hallazgos: ambos canales inguinales cerrados dos gónadas disgenéticas intrabdominales, trompas uterinas y útero rudimentario de aprox. 7cm de longitud se resecan y extraen.

**Conclusiones:** Por los datos clínicos de laboratorio y los hallazgos quirúrgicos se concluyó en el diagnóstico de Síndrome de Persistencia de Conductos Mullerianos.



Bibliografía: 1. Defectos del AMH y del receptor de AMH en el síndrome persistencia de conductos de Müller Nathalie Josso Corinne Belville Nathalie di Clemente Jean-Yves Picard *Actualización de Reproducción Humana*, Volumen 11, Número 4, 1 de julio de 2005, Páginas 351-356.

2. **Aetiología** bases of 46,XY disorders of sex development in the Hong Kong Chinese population Angel OK Chan\*, WM But, CY Lee, YY Lam, KL Ng, PY Loung, Almen Lam, CW Cheng, CC Shek, WSWong, KFWong, MY Wong, WY Tse Hong Kong Med J □ Volume 21 Number 6 December 2015 www.hkmj.org

3. Orós-Millán ME, et al. Síndrome de persistencia del conducto de Müller debido a mutación en el gen del receptor de la hormona antimülleriana (AMHR2). *An Pediatr (Barc)*. 2016.



## REPORTE Y REVISIÓN DE TRES PACIENTES CON SÍNDROME FATCO

Rios-Flores Izabel<sup>1</sup>, Acosta-Fernández Elizabeth<sup>1</sup>, Solís-Ledezma Susana<sup>1</sup>, Orozco-Vela Mireya<sup>1</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  
rocoronar@gmail.com

*Palabras clave: Hipoplasia/aplasia de peroné, campomelia de tibia, oligosindactilia*

**Introducción.** El síndrome FATCO (Aplasia Fibular, Camptomelia Tibial y Oligosindactilia) (OMIM 246570), fue descrito por Hecht y Scott<sup>1</sup> y acronimizado por Courtens *et al.*<sup>2</sup>. Esta entidad compromete específicamente la región medial y distal postaxial de los miembros pélvicos (OMIM 246570). Encontramos 16 reportes previos y su base genética y herencia aún se desconoce. Presentamos tres pacientes no emparentadas con síndrome FATCO y revisamos la literatura al respecto.

**Reportes clínicos.** Los datos clínicos y radiológicos se presentan de manera comparativa con los reportados en la Tabla 1. *Paciente 1.* RN, madre G2, cursó con amenaza de aborto. Nació a las 36.6 semanas con peso y talla adecuados. Además de las manifestaciones del FATCO, presentó fémur izquierdo corto e incurvado. *Paciente 2. Proposita* de 2 años, madre con dos embarazos previos molares y un aborto inducido; embarazo sin eventualidades. Nació de término, sin complicaciones y peso y talla adecuados. A la exploración con mano izquierda hendida con sindactilia dedos I-II y III-IV dedos. La TAC de cráneo, USG renal y cardíaco fueron normales. La inteligencia y desarrollo fueron normales para la edad. *Paciente 3.* RN, madre G2, con preeclampsia y diabetes gestacional, tratada con alfametilidopa y metformina, glucemias hasta 200 mg/dL. El ultrasonido prenatal reportó polihidramnios y alteración en miembro pélvico derecho. Nació por cesárea a las 36 semanas por desprendimiento prematuro de placenta. El peso, talla y PC fueron normales. Radiografías de columna, tórax, eco renal y cardíaco fueron normales.

**Conclusiones:** La aplasia/hipoplasia de peroné (AHP) forma parte de 18 entidades incluidas en OMIM, siendo el síndrome FATCO el que explica las manifestaciones en nuestras *propositi*. De los reportes previos (Tabla 1), resaltamos la predilección por el sexo masculino, afectación unilateral del miembro inferior izquierdo y de los miembros superiores, en la mitad de los casos. La edad media materna de 25.4 ±4.9 años y paterna de 30.7 ±8.4 años y en 15/16 casos ha sido esporádico, aunque coincidental con queilopalatosquisis, cardiopatía y Klinefelter en tres casos y salvo por las complicaciones ortopédicas, no afecta otros aspectos del desarrollo. Aunque nuestra paciente 1 presentó fémur corto e incurvado

ipsilateral, la ausencia de displasia de pelvis, afectación femoral severa y uñas normales contradicen la posibilidad de síndrome Fuhrmann (MIM #228930), alélico al Al-Awadi-Raas-Rothschild y focomelia Schinzel (MIM 276820), por mutaciones del gen *WNT7A*. Igualmente descartamos la malformación mano-pie hendido (MIM #183600) por la afectación de rayos centrales y ocasional AHP. No encontramos una relación patogénica previa entre teratogenicidad por diabetes y síndrome FATCO, pudiendo ser coincidental en nuestra paciente 3.

Tabla 1. *Hallazgos clínicos y radiológicos en el síndrome FATCO y en nuestras propositi.*

Manifestación	Total n= 16	Presente reporte		
		1	2	3
Sexo (F, femenino: M, masculino)	F2:M14	F	F	F
Consanguinidad	1 (6.2)	-	-	-
Afectación extremidad inferior	16 (100)	+	+	+
Afectación unilateral	8 (50)	+	+	+
Derecha	3 (18.8)	-	-	+
Izquierda	5 (27.8)	+	+	-
Afectación bilateral	8 (50)	-	-	-
Ipsilateral	8 (50)	+	+	+
Contralateral	3 (18.8)	-	-	-
Fémur corto o incurvado	0 (0)	+	-	-
Foseta pretibial	16 (100)	+	+	+
Camptomelia tibial	16 (100)	+	+	+
Aplasia peroneal	15 (93.8)	+	+	+
Hipoplasia peroneal	4 (25)	-	-	-
Oligodactilia postaxial	16 (100)	+	+	+
Cuatro ortijos	9 (56.3)	-	-	-
Tres ortijos	11 (68.8)	+	+	+
Dos ortijos	2 (12.5)	-	-	-
Sindactilia	10 (62.5)	+	+	-
Afectación extremidad superior	9 (56.3)	+	-	-
Afectación unilateral	3 (18.8)	+	-	-
Derecha	2 (12.5)	-	-	-
Izquierda	2 (12.5)	+	-	-
Bilateral	5 (27.8)	-	-	-
Defecto del cúbito	0 (0)	-	-	-
Oligodactilia postaxial	6 (37.5)	-	-	-
Cuatro dedos	4 (25)	-	-	-
Tres dedos	3 (18.8)	-	-	-
Sindactilia	6 (37.5)	+	-	-

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

### Bibliografía

1. Hecht JT y Scott CI Jr. 1981. Clin Genet 20:432-437.
2. Courtens W, et al. 2005. Am J Med Genet Part A. 134(3):321-25.
3. Lewin SO, Opitz JM. 1986. Am J Med Genet 2:215-238.

## MICROGASTRIA CONGÉNITA - DEFECTOS DE REDUCCIÓN DE EXTREMIDADES EN UN PACIENTE CON MOSAICISMO DE TRISOMÍA 18.

Jehú Rivera Vargas, Lucina Bobadilla Morales, Alfredo Corona Rivera, Ezequiel Vélez Gómez, Graciela Serafín Saucedo, J. Román Corona-Rivera.

Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas, Servicio de Genética y Unidad de Citogenética, División de Pediatría, Unidad de anatomopatología, Hospital Civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca”; Laboratorio de Citogenética, Genotoxicidad y Biomonitorio, Instituto de Genética Humana Dr. Enrique Corona Rivera, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco, México.  
 huje.rivevarg@gmail.com, rocoronar@gmail.com

*Palabras clave: Microgastria, defectos de reducción de extremidades y trisomía 18*

**Introducción.** La microgastria congénita es una malformación extremadamente rara, que resulta de la alteración del desarrollo normal del intestino anterior, mas 50 casos se han descrito (1). A menudo se presenta con otras malformaciones como la asociación VACTERL, Síndrome asplenia y anomalías múltiples de las extremidades (2). Generalmente afecta las extremidades superiores. La causa de esta asociación es desconocida (3). La trisomía 18 mosaico ocurre en menos del 5% de los casos de trisomía 18. Los hallazgos clínicos en estos pacientes van desde el fenotipo completo a ningún rasgo dismórfico e inteligencia normal (4).

El objetivo de este trabajo es presentar un paciente con asociación de microgastria - anomalías de extremidades y mosaicismo de trisomía 18 como hallazgo previamente no reportado.

**Reporte clínico.** El *proposito* es producto de G1, gemelar, padres jóvenes, ambos sanos no consanguinidad. USG prenatal al 7º mes reportó feto B obitad con hidrops fetal y holoprosencéfalia. Nació vía cesárea de 34.2 semanas, peso 2,270 g (P50), talla 40 cm (<P3), perímetro cefálico 36cm (>P97). A la exploración física: anoftalmia derecha, blefarofimosis severa izquierda, nariz hipoplásica, cuello corto y alado (Fig. 1A), anotia bilateral (Fig. 1B, C), quiste de cordón umbilical (Fig. 1A), defecto intercalar transverso en extremidad superior izquierda, oligodactilia en manos y pies, así como talones prominentes (Fig. 1D, E, F, G). Radiográficamente: 11 pares costales, agenesia de radio y cubito izquierdo, ausencia de metacarpianos en ambas manos. TAC de cráneo holoprosencéfalia. Cariotipo: 46,XY, MLPA sondas subteloméricas y microdeleciones normales, FISH: nuc ish (cep18)x2[92/100]/(cep18)x3[8/100]. Se realizó estudio de autopsia encontrando como principales hallazgos anatomopatológicos la presencia hipoplasia diafragmática, hipoplasia pulmonar, hipoplasia pancreática, hipoplasia hepática, microgastria, poliesplenia, riñones en herradura y divertículo de Meckel.



**Fig.1.** Fotos del *proposito*, ausencia de fisura palpebral derecha, blefarofimosis izquierda, nariz hipoplásica, quiste de cordón umbilical (A), anotia bilateral (B y C), defecto intercalar transverso en extremidad superior izquierda, oligodactilia en manos y pies (D, E, F y G)

**Conclusiones.** Hasta el momento la asociación entre microgastria y anomalías de las extremidades con mosaicismo de trisomía 18 no ha sido previamente reportado, de ahí la importancia de realizar estudio citogenético y molecular en pacientes con microgastria y defectos extremidades. El estudio MLPA no fue capaz de detectar pérdidas o ganancias genómicas, ya que solo detecta mosaicos por arriba del 20%.

**Agradecimientos.** Al Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC) y a la Unidad de Citogenética del Servicio de Hemato-Oncología Pediátrica del hospital civil de Guadalajara “Dr. Juan I. Menchaca por su apoyo en aspectos logísticos, operativos y de laboratorio, así como al programa PROINPEP de la Universidad de Guadalajara, por el financiamiento brindado.

### Bibliografía.

1. Filippi L, Serafini L, Fiorini P, Agostini E, Giovannucci Uzielli ML. 2008. Eur J Pediatr Surg. 18(3):195-7.
2. Herman TE, Siegel MJ. Imaging casebook. 2004. J Perinatol.24(1):50-2.
3. al-Gazali LI, et al. 1999. Clin Dysmorphol. 8(4):253-8.
4. Tucker ME, Garringer HJ, Weaver DD. 2007. Am J Med Genet A. 143A(5):505-17.



## SÍNDROME DISMÓRFICO CON REVERSIÓN SEXUAL XY POR DELECCIÓN 9p24.3-p24.1 Y DUPLICACIÓN 9p24.1-p13.2

Ruiz Herrera Adriana<sup>1\*</sup>, Ávila Flores Silvia M<sup>2</sup>, Castrillo José Luis<sup>2</sup>, Mendoza Ramírez Marisol<sup>1</sup>,  
Valles Pérez Oziel Jahel<sup>1</sup>, Rodríguez Zárata María Selene<sup>1</sup>, Peralta Bustamante José Adolfo<sup>1</sup>

1. Clínica de alteraciones de la diferenciación sexual, Hospital de Especialidades Pediátrico de León,  
Guanajuato, México; 2. Genetadi Biotech S.L., Bilbao, España.

\*ruizhadriana@hotmail.com

*Palabras clave: reversión sexual, 9p24, DMRT1*

**Introducción.** La etiología de la reversión sexual XY es heterogénea. Algunos genes conocidos para reversión sexual XY incluyen *SRY*, *NR0B1*, *NR5A1*, *SOX9* y *DMRT1* (1). El gen *DMRT1* (locus 9p24.3), se ha asociado a casos de alteración de la diferenciación sexual XY con disgenesia gonadal cuando hay delección de genes contiguos o disrupción de dicho gen por cualquier aberración cromosómica estructural en dicho locus (2). Hay cada vez más casos reportados con reversión sexual asociada a monosomía de 9p distal. Además, dicha monosomía parcial puede o no estar asociada con otros datos sindrómicos dependiendo de los cromosomas involucrados en los desbalances y su extensión (3).

**Objetivo.** Reportar el caso de una paciente con síndrome dismórfico y reversión sexual XY, sus características clínicas, citogenéticas y moleculares.

**Caso Clínico.** Paciente de 1 año 5 meses de edad, de padres adolescentes, no consanguíneos. Presenta fenotipo femenino, epilepsia, hipotiroidismo, hipoacusia, retraso psicomotor con hipotonía, CIV, e hiperlaxitud articular. A la exploración (Figura 1) braquicefalia, discreto epicanto inverso, puente nasal ancho y deprimido, narinas antevertidas, comisuras labiales hacia abajo, paladar muy alto; pabellones auriculares de implantación limítrofe, con hipoplasia de la rama ascendente del antihélix y cruz del hélix derecha prominente; abdomen con leve diastasis de rectos y hernia umbilical de 1cm; genitales femeninos, dorso con mancha azulada; manos con pliegue palmar transversal y clinodactilia del 5to dedo.



**Fig. 1. Fenotipo.** Braquicefalia, cruz del hélix prominente, puente nasal ancho y deprimido, comisuras labiales hacia abajo, hernia umbilical, genitales femeninos, clinodactilia del 5to dedo, mancha azulada lumbosacra.

**Material y Métodos.** Inicialmente se realizó cariotipo. Posteriormente se analizaron 500 nanogramos de DNA genómico purificado, marcado con fluorescencia y se comparó con respecto a un DNA control masculino. Los DNAs se hibridaron con un microarray genómico humano de 60.000 sondas (Agilent, 600K) mediante hibridación genómica comparativa (aCGH).

**Resultados.** El cariotipo reportó 46,XY,add(9)(p24). Mediante aCGH se detectó una monosomía parcial de 6,73 Mb en 9p24.3-p24.1 que afecta 38 genes incluyendo a los genes *DMRT*, y una trisomía parcial de 29,53 Mb en 9p24.1-p13.2 que afecta 148 genes.

**Conclusiones.** Reportamos el caso de una paciente con fenotipo completamente femenino en abordaje por síndrome dismórfico, a quien mediante estudios de citogenética y citogenética molecular se determinó reversión sexual XY por monosomía 9p distal que incluye al gen *DMRT1* (locus 9p24.3). Lo anterior tuvo importancia para su manejo puesto que se justifica gonadectomía por riesgo de gonadoblastoma. Su retraso psicomotor y dismorfias se explican por la gran extensión de sus desbalances. Es importante seguir reportando a todos los pacientes con monosomía 9p distal sindrómicos y no sindrómicos para mejorar la correlación genotipo-fenotipo.

**Agradecimientos.** A los padres por el consentimiento para los estudios y las fotografías clínicas.

### Bibliografía.

- Ottolenghi C, McElreavey K. Deletions of 9p and the quest for a conserved mechanism of sex determination. *Mol Genet Metab.* 2000 Sep-Oct;71(1-2):397-404.
- Barbaro M, Balsamo A, Anderlid BM, Myhre AG, Gennari M, et al. Characterization of deletions at 9p affecting the candidate regions for sex reversal and deletion 9p syndrome by MLPA. *Eur J Hum Genet.* 2009 Nov;17(11):1439-47.
- Onesimo R, Orteschi D, Scalzone M, Rossodivita A, Nanni L, et al. Chromosome 9p deletion syndrome and sex reversal: novel findings and redefinition of the critically deleted regions. *Am J Med Genet A.* 2012 Sep;158A(9):2266-71.

## OSTEODISPLASIA DE MELNICK NEEDLES: REPORTE DE CASO Y REVISION DE LA LITERATURA

Eduardo Salazar Valenzuela<sup>1</sup>, María del Carmen Chima Galán<sup>2</sup>, Liliana García Ortiz<sup>2</sup>, Viridiana Arévalo Fragoso<sup>1</sup>, Paola Mariana Ramírez Hernández<sup>1</sup>, Agustín Esteban Rodas Serrano<sup>1</sup> Yuritz Santillán Hernández<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Servicio de Genética Médica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE. <sup>2</sup>División de medicina genómica, Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

E-mail: [eduardosalazarvalenzuelapay@gmail.com](mailto:eduardosalazarvalenzuelapay@gmail.com)

**Palabras clave:** *Displasia ósea diafisaria, FLNA.*

**Introducción.** El síndrome de Melnick-Needles (MNS) es un trastorno poco frecuente caracterizado por la asociación de displasia esquelética (con huesos largos arqueados, esclerosis de la base del cráneo y costillas en forma de cinta), y facie característica (frente hirsuta, surcos supraorbitales prominentes, ojos saltones, mejillas rollizas y micrognatia). Perteneció a los trastornos del espectro otopalatodigital (OPD): Síndrome Otopalatodigital tipo I (OPD1), Síndrome Otopalatodigital tipo II (OPD2), Displasia Frontomatefisaria (DFM), Síndrome de Melnick-Needles (MNS), Displasia ósea terminal con defectos cutáneos pigmentarios (DOTDCP). El diagnóstico se realiza mediante la combinación del examen clínico, estudios radiológicos, antecedentes familiares consistentes con herencia ligada al cromosoma X y pruebas genéticas moleculares. *FLNA* es el único gen en el que se sabe que las mutaciones causan los trastornos del espectro otopalatodigital. Las pruebas genéticas moleculares (análisis de secuencia) de *FLNA* detectan mutaciones de individuos con OPD1, OPD2, FMD, MNS y TODPD. La gran mayoría (> 90%) de los individuos con MNS tienen mutaciones en el exón 22 de *FLNA*, siendo las dos mutaciones preponderantes p.Ala1188Thr y p.Ser1199Leu. En casos raros se han encontrado mutaciones en los exones 6 y 23.

**Objetivo.** Describir el caso clínico de una paciente con osteodisplasia de Melnick-Needles.

**Material y métodos.** Se realiza historia clínica, genealogía, serie ósea completa, y secuenciación del exón 22 de *FLNA*.

**Resultados.** Femenino de 9 años 8 meses de edad, con diagnóstico de displasia ósea diafisaria. Producto de primera gestación. Edades al momento de la concepción: Madre 33 años, padre 45 años, embarazo sin exposición a teratógenos

físicos, químicos y biológicos, con amenaza de parto pretermino, con tratamiento no especificado para inhibir contracciones desde el cuarto mes hasta el séptimo, y a partir del séptimo mes, tratada con reposo absoluto. Parto eutócico de término, peso de: 2450 gramos, talla de 47 centímetros, Apgar 8/9. Desarrollo psicomotor adecuado. Atendida en nuestro servicio por primera vez el 16 de enero de 2017 por talla baja y deformidad de huesos largos, referida con diagnóstico de sospecha de mucopolisacaridosis tipo IV. En la exploración física y serie ósea encontramos: Surcos supraorbitales prominentes, proptosis ocular, micrognatia, costillas irregulares, huesos largos arqueados, con irregularidad cortical marcada. Las radiografías se evaluaron comparándolas con el atlas de trastornos genéticos del desarrollo esquelético “*Bone Dysplasias*”. Se concluyó que tanto las características faciales y radiológicas son compatibles con MNS. Finalmente comparamos una fotografía de la cara de la paciente con la base de datos de la aplicación “*Face2Gene*” la cual reportó una alta coincidencia con este padecimiento, por lo que se tomó la decisión de realizar secuenciación del exón 22 del gen *FLNA*.

**Conclusiones.** En MNS, se observa una amplia variabilidad fenotípica; algunas personas son diagnosticadas hasta la edad adulta, y otros pacientes requieren apoyo ventilatorio y tienen una longevidad reducida. La letalidad prenatal es más común en varones. Se proporcionó asesoramiento genético para entidad ligada al cromosoma X dominante. Los resultados de la secuenciación serán expuestos en el cartel.

### Bibliografía.

1. Robertson S. Otopalatodigital Spectrum Disorders. 2005 Nov 30 [Updated 2013 May 2].
2. Santos HH, 2010. 152A:726–731.
3. H. van der Lely. (February 1991). The British Journal of Radiology, 64, 852-854.



## SÍNDROME 3MC CON FENOTIPO CARNEVALE: UN ESPECTRO CLÍNICO POCO COMÚN

Dennise Lesley Smith Pellegrin, Victoria del Castillo Ruiz, Camilo Villarroel Cortés.  
Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría. dsmithpellegrin@gmail.com,  
camiloevc@yahoo.com

*Palabras clave: síndrome de Carnevale, Síndrome 3MC, MASP1, COLEC11*

**Introducción.** El síndrome 3MC agrupa 4 entidades raras autosómico recesivas en donde hipertelorismo, ptosis y cejas curvas altas se asocian a hendiduras faciales. Originalmente se describieron como entidades separadas, cada una con características consideradas propias: labio y paladar hendido (LPH), frecuentemente bilateral, en el síndrome de Malpuech; ptosis marcada, hipertelorismo, fisuras palpebrales hacia abajo y sinofris, en el síndrome de Carnevale; disgenesia de segmento anterior en el síndrome de Michels; y hallazgos esqueléticos (incluyendo sinostosis radio cubital) así como hipoacusia secundaria a anomalías en oído interno en el síndrome de Mingarelli. El fenotipo sobrelapante de estas entidades, fue detectado por Titomanlio y cols. en 2005 quien propuso considerarlas parte de un mismo espectro conocido como síndrome 3MC<sup>1</sup>.

**Material y Métodos.** Descripción de caso clínico y revisión de la literatura.

**Caso clínico.** Femenino de 10 años 10 meses, producto de la tercera gesta de padres jóvenes, aparentemente sanos y no consanguíneos. Hermanas de 13 y 11 años sanas. Detecta embarazo a los 5 meses, 3 consultas de control, USG al quinto mes reportó retraso del crecimiento, amenaza de parto pretérmino al sexto mes, niega otras complicaciones. Obtenida de 38 SDG, mediante cesárea iterativa, peso 2500gr, talla 47cm, Apgar 8/9, llanto espontáneo, alta del binomio como sano a las 48 hrs. A los 4 años se corrige ptosis izquierda quirúrgicamente, además se detecta retraso psicomotor dando apoyo escolar y terapia de lenguaje y rehabilitación. A los 6 años requirió hemioplastía inguinal bilateral, por lo que a los 8 años se refiere al instituto para manejo integral. EF: peso y talla en pc 3-10, frente estrecha, hipertriosis bitemporal, cejas curvas, sinofris, fisuras hacia abajo, ptosis, endotropía izquierda, puente nasal ancho, punta de nariz bulbosa, filtrum corto y marcado, labios delgados, teletelia leve, cicatriz umbilical amplia y profunda, escoliosis dorsal. Extremidades con limitación a la pronosupinación, hipoplasia hipotenar, dedos delgados, fusiformes, aberrantes palmares y sobreposición de segundo sobre tercer orjejos.

Cariotipo 46,XX [15] y resonancia magnética cerebral sin alteraciones. A los 9 años refiere disminución de la visión diagnosticando miopía y astigmatismo altos. Actualmente acude a escolaridad primaria especial, conoce colores, cuenta hasta el 13, sin lectoescritura.

**Discusión.** Debido principalmente a las dismorfias faciales, a la cicatriz umbilical amplia y profunda, la limitación a la pronosupinación y la ausencia de LPH se integra diagnóstico de Síndrome 3MC con fenotipo “Carnevale” (Tabla 1). La paciente presentó hernia inguinal, característica no descrita anteriormente.

Tabla 1. *Comparación de principales características del paciente, fenotipo Carnevale y 3MC*

Característica clínica	Paciente actual	Fenotipo “Carnevale”	3MC
Hiptelorismo, cejas curvas, ptosis	+	+	+
Labio/paladar hendido	-	-	+
Hernia umbilical y/o depresión umbilical	+/-	+	+
Limitación a la pronosupinación	+	+	+
Discapacidad intelectual	+	+/-	+

Además de la heterogeneidad fenotípica, el síndrome 3MC tiene heterogeneidad genética, se han encontrado mutaciones puntuales y deleciones en *MASP1* y *COLEC11*<sup>2</sup>, los cuales codifican para proteínas dentro de la vía del complemento de lectina<sup>3</sup>. Recientemente se describió a *COLEC10* como otro gen causal y su producto proteico CL-L1 forma un heterodímero con CL-K1 (*COLEC11*) involucrado en el desarrollo craneofacial<sup>4</sup>. A la fecha, solo en 40% de los afectados se logra confirmación molecular lo que indica que aún hay genes causales por definir<sup>4</sup>.

**Conclusiones.** Presentamos un caso con características clínicas del síndrome de 3MC, la cual es una entidad que presenta un fenotipo facial clave para el diagnóstico, resaltando la importancia de la dismorfología en la evaluación clínica. Gracias al diagnóstico se pudo brindar a la familia un riesgo de recurrencia de 25% acorde con el tipo de herencia autosómica recesiva<sup>2,3,4</sup>

### Bibliografía.

1. Titomanlio L, Bennaceur S, Bremond-Gignac D, Baumann C, Dupuy O, et Verloes A. Michels Syndrome, Carnevale Syndrome, OSA Syndrome, and Malpuech Syndrome: Variable Expression of a Single Disorder (3MC Syndrome)? *Am J Med Genet.* 2005;137A:332–335
2. Gardner OK, Haynes K, Schweitzer D, Johns, A, Magee WP, et al. Familial Recurrence of 3MC Syndrome in Consanguineous Families: A Clinical and Molecular Diagnostic Approach With Review of the Literature. *Cleft Pal Cran J.* 2016; 00:000–000
3. Rooryck C, Diaz-Font A, Osborn DPS, Chabchoub E, Hernandez-Hernandez V et al. Mutations in lectin complement pathway genes *COLEC11* and *MASP1* cause 3MC syndrome. *Nat Genet.* 2011;43:197–203.
4. Munye MM, Diaz-Font A, Ocaka L, Henriksen ML, Lees M, et al. *COLEC10* is mutated in 3MC patients and regulates early craniofacial development. *PLoS Genet.* 2017;13(3): e1006679.

## TRISOMÍA 3p PARCIAL EN UN PACIENTE CON CARIOTIPO 46,XY,der(6)t(3;6)(p21;p24)mat

Solís-Hernández Elizabeth<sup>1</sup>, Solís-Ledezma Susana<sup>1</sup>, Olvera-Molina Sandra<sup>1</sup>, Bobadilla-Morales Lucina<sup>1,2</sup>, Corona-Rivera Alfredo<sup>1,2</sup>, Corona-Rivera J. Román<sup>1,2</sup>.

<sup>1</sup>Centro de Registro e Investigación sobre Anomalías Congénitas (CRIAC), Unidad de Citogenética y Servicio de Genética, División de Pediatría, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I. Menchaca; <sup>2</sup>Instituto de Genética Humana “Dr. Enrique Corona Rivera”, CUCS, Universidad de Guadalajara;  
rocorona@cucs.udg.mx

*Palabras clave: monosomía 6p, trisomía 3p, labio y paladar hendido*

**Introducción.** La trisomía parcial 3p o duplicación 3pes una cromosopatía rara de la que hay al menos 45 casos reportados que puede presentarse *de novo* o heredada de un padre con una translocación balanceada y el origen parental en el mayor número de casos es materno. Se caracteriza por muerte temprana, cardiopatía, retraso psicomotor, genitales hipoplásicos y facies cuadrada<sup>1</sup>. Reportamos un *propositus* con un fenotipo de trisomía parcial 3p resultado de una translocación materna balanceada 46,XX,t(3;6)(p21;p24).

**Reporte clínico.** El *propositus* es producto de madre de 19 años G2, C1 y padre de 23 años, ambos sanos y no consanguíneo. Un hermano previo falleció a los 15 días con labio y paladar hendido (LPH) y cardiopatía. Nació por cesárea de 37.4 semanas, Apgar 3/6 requirió reanimación. El peso, talla y perímetro cefálico en percentiles normales. Presentó facies cuadrada, hipertelorismo, fisuras palpebrales oblicuas hacia arriba, base nasal ancha, LPH, comisuras labiales hacia abajo, micrognatia, cuello corto, teletelia, pezón supernumerario, pliegue palmar transversal único derecho, clinodactilia de quintos dedos, criptorquidia derecha, mancha mongólica sacra, surcos plantares profundos, cojinetes fetales prominentes en pies, clinodactilia de quintos orjeos. La radiografía de tórax mostró hemivértebras (T3-T10). El USG cardiaco con doble vía de salida de ventrículo derecho, CIV perimembranosa con extensión inferior, CIA *ostium secundum* amplia, hipoplasia moderada de porción transversa del arco aórtico, coartación de aorta yuxtaductal, PCA e hipertensión arterial pulmonar de 49 mmHg. La TAC de cráneo mostró atrofia frontal y parietal y quistes basales. Oftalmológicamente solo con palidez de retina. Presentó hemorragia pulmonar, insuficiencia cardíaca, enterocolitis necrotizante y sepsis, falleciendo a los 10 días de vida. Cariotipo en SP: 46,XY,der(6)t(3;6)(p21;p24). La madre mostró un complemento 46,XX,t(3;6)(p21;p24) y el cariotipo del padre fue 46,XY.

**Conclusiones.** No encontramos una translocación con los mismos sitios de ruptura en nuestra revisión.

La segregación adyacente-1 de una translocación de doble segmento heredada por la madre produjo el efecto combinado de una dup(3p)/del(6p) en el *propositus* y asumimos, por la historia, que el hermano fallecido también recibió el der(6). La facies típica, LPH, cardiopatía compleja, anomalías genitales y letalidad temprana, apoyan que el fenotipo predominante fue el de la trisomía 3p21-pter (Tabla 1). La presencia obligada de la monosomía 6p24-pter tuvo un efecto atribuible mínimo o difícil de identificar, ya que ésta también puede producir LPH o cardiopatía, sin embargo, no observamos sus alteraciones oculares típicas (anomalías de Peters-Rieger, coloboma de iris,

Características	Trisomía 3p21-pter	Monosomía 6p24-pter	CI
Sexo	M18:F28	M18:F25	M
Retardo del crecimiento	+	-	-
Muerte temprana	+	-	+
Retraso del desarrollo	+	+	+
Microcefalia	+	+	-
Facies cuadrada	+	-	+
Hundimiento temporal	+	-	+
Anomalías de Peters-Rieger	-	+	-
Hipertelorismo/epicanto	+	-	+
Puente nasal ancho/plano	+	+	+
Comisura labial hacia abajo	+	-	+
Labio/paladar hendidos	+	+	+
Alteraciones de oído	-	+	-
Cuello corto	+	+	+
Cardiopatía	+	+	+
Clinodactilia	-	+	+
Alteraciones genitales	+	+	+
Hidronefrosis	+	+	?
Agnesia de cuerpo caloso	+	-	-
Anomalía de Dandy Walker	-	+	-

megalocórnea, u opacidad corneal, entre otras).

Tabla 1. **Correlación cariotipo-fenotipo en el propositus.**

CI: caso índice. Modificado de Martinet et al. y Lovrecic L, et al.

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

### Bibliografía

- Han DH, et al., Korean J Pediatr 2012, 55(3):107-110.
- Martin D, et al. Am J of Med Genetics Part A 2008, 146A:2094-2102.
- Lovrecic L, et al., Mol Syndromol 2016;7:93-98.



## SÍNDROME DE BARAITSER-WINTER: DESCRIPCIÓN CLÍNICA DE UN CASO MEXICANO

Dimelza Lisett Suárez-Pérez, Camilo Villarroel-Cortés, Alan Caro-Contreras, Victoria del Castillo-Ruiz  
 Departamento de Genética Humana, Instituto Nacional de Pediatría  
 dra.dim.suarez@gmail.com, camiloevc@yahoo.com  
*Síndrome de Baraitser-Winter cerebrofrontofacial.*

**Introducción.** El síndrome de Baraitser-Winter cerebrofrontofacial (SBWC) es una entidad rara caracterizada por discapacidad intelectual, metópica prominente/trigonocefalia, ptosis, hipertelorismo, paquigiria/lisencefalia y coloboma ocular; otras alteraciones asociadas en menor frecuencia son hipoacusia, talla baja, artrogriposis, cardiopatía congénita y alteraciones genitourinarias<sup>1,2</sup>. En ~80% de los casos, la etiología es por mutación heterocigota de sentido erróneo en los genes de actina beta y gamma (*ACTB* y *ACTG1*). Las mutaciones en *ACTB* (~60%), se asocian con un fenotipo craneofacial más grave, mientras que las mutaciones en *ACTG1* (~20%) se asocian de forma más consistente con los defectos corticales<sup>1,3</sup>. En ~20% se desconoce la etiología. Se han reportado alrededor de 40 casos de SBWC en la literatura.

**Presentación del caso.** Masculino de 4 años 10 meses, producto de la gesta 2 de padres consanguíneos y con un aborto espontáneo previo. En el sexto mes de gestación se detectó labio y paladar hendido derecho (LPH) y en el último mes se detectaron probable cardiopatía y alteración renal (descartadas postnatalmente), por lo que se decidió interrupción abdominal del embarazo a las 38 SDG, peso 2,840gr, talla 50cm, Apgar 9/9. Se realizó queiloplastia a los 10 meses en hospital de origen. Referido a nuestra institución a los 3 años para corrección de paladar y por dismorfias. A la exploración con retraso importante del desarrollo, talla baja, glabella prominente, cejas arqueadas, epicanto, telecanto, nariz ancha, paladar hendido, pabellones auriculares de implantación baja y acopados, hipospadias y escroto en chal (**fig. 1**). Se realizaron cariotipo y FISH con sonda WHSC1 normales. RMN cerebral con paquigiria, ventriculomegalia, gliosis y leucomalacia periventricular. Por sospecha clínica de SBWC se valoró por oftalmología, con hallazgo de coloboma bilateral de iris, microcornea, nistagmus y escleromalacia. Se brindó asesoramiento a la familia como entidad de novo, con riesgo de recurrencia prácticamente nulo. Aún sin estudio molecular.

**Discusión.** Nuestro caso es compatible con el SBWC. Inicialmente se pensó en 4p- por similitud facial, presencia de LPH y alteración genital. Otro síndrome considerado fue Opitz GBBB por la presencia de hipertelorismo, hipospadias y LPH. La consanguinidad se consideró como un distractor en este caso. Las características craneofaciales son los datos más consistentes y reconocibles del SBWC, sin embargo, estas pueden ser más sutiles en los casos relacionados a *ACTG1*, los cuales tienen una mayor frecuencia de

displasias corticales (**tabla 1**). Los defectos corticales también se observan en la mutación en *ACTB*, lo que destaca el papel de ambos genes en el desarrollo neuronal, gracias a su interacción con la proteína de unión a microtúbulos doblecortina<sup>3,4</sup>. Las actinas beta y gamma, están estructural y funcionalmente relacionadas, sin embargo, su función y localización celular no es redundante<sup>2</sup>. También los síndromes de Noonan, Kabuki, Teebi y la displasia frontonasal comparten características faciales, sin embargo, las alteraciones cerebrales y oftalmológicas son específicas del SBWC<sup>1,3</sup>. Finalmente, otras mutaciones heterocigotas en *ACTG1* se han visto en pacientes con hipoacusia neurosensorial progresiva.

**Fig. 1** Características craneofaciales del probando, nótese metópica prominente, cejas arqueadas, ptosis, hipertelorismo, epicanto, pabellones auriculares acopados.



Tabla 1. Características en SBWC y caso actual.

Característica	ACTB	ACTG1	Caso
Trigonocefalia/metópica prom.	69%	50%	X/✓
Coloboma/Microftalmia	25/7%	38%/25%	✓/✓
Cejas arqueadas	88%	86%	✓
Telecanto	100%	78%	✓
Fisuras palpebrales largas	100%	87%	X
Nariz corta/Bulbosa	69/81%	80/86%	✓/✓
Boca ancha	81%	57%	✓
LPH	24%	16%	✓
Retrognatia	45%	43%	✓
Pabellones displásicos	86%	71%	✓
Paquigiria anterior	61%	100%	✓
Ventriculomegalia	17%	33%	✓
Epilepsia	43%	88%	X
Alteración genital 8/20 <sup>5</sup>	¿?	¿?	✓

**Conclusiones.** Se presenta el caso de un preescolar mexicano con diagnóstico clínico de SBWC donde se resalta la importancia de la exploración dismorfológica y valoración integral para corroborar la sospecha de este síndrome.

**Bibliografía.** 1. Yates, et al, 2016. SBWC. Clin Genet. 93:3-9  
 2. Ampe, et al 2016. Handbook of Experimental Pharmacology: mammalian Actins: Isoform-Specific Functions and Diseases. Springer DOI: 10.1007/164\_2016\_43. 3. Di Donato, et al, 2016. Update on the *ACTG1*-associated SBWC. Am J Med Genet Part A 9999A:1-8. 4. Manzini, C., Walsh, C. The Genetics of Brain Malformations. En The Genetics of Neurodevelopmental Disorders. 1ed. 2015. K. Mitchell, Wiley-Blackwell. 135-137pp. 5. Abou-Henedy, et al, 2009. SBWC: an additional Arab patient. Eryp J Med Hum Gen. 11:187-191.

## ANÁLISIS DE FACTORES AMBIENTALES RELACIONADOS A DISPLASIA DE CADERA EN PACIENTES MEXICANOS

Margarita Valdés Flores, Alberto Hidalgo Bravo, Sergio Peralta Cruz, Antonio Redón Tavera, Ramiro Cuevas Olivo, José Antonio Martínez Junco, Mauricio Mendoza Jiménez, Judit Angélica Ramírez Rosete, Alonso Hurtado Vázquez,  
Instituto Nacional de Rehabilitación. marvaldes@yahoo.com

*Palabras clave: Displasia de cadera, multifactorial, Factores de riesgo*

### Introducción:

La displasia en el desarrollo de la cadera (DDC) es uno de los defectos congénitos más comunes a nivel mundial. La DDC se caracteriza por una formación incompleta del acetábulo lo que lleva a una subluxación, dislocación o displasia de la articulación de la cadera. En México la incidencia va de 2 a 11 por 1000 nacimientos. La DDC se considera una enfermedad con herencia multifactorial. Entre los factores ambientales de riesgo más analizados se encuentran la presentación pélvica con una incidencia de 8 a 10 veces mayor que en la población en general y prevalencia del 10-50% de los casos, la presencia de oligohidramnios se relaciona con un riesgo aumentado de hasta cuatro veces respecto a la población general, el ser el primer producto duplica la posibilidad en relación a los productos de gestas múltiparas, en productos con peso al nacimiento igual o mayor a 4 Kg se observa una probabilidad aumentada de 2.67 veces mayor por lo que el bajo peso al nacer se considera un factor protector, con el solo hecho de ser mujer el riesgo se eleva 4 veces en comparación con el género masculino, el ser producto de un embarazo múltiple o gemelar se ha asociado a disminución de los movimientos de la cadera condiciona un retraso en la madurez acetabular. Los factores genéticos también han sido estudiados, en otras poblaciones se han identificado asociación con polimorfismos en los genes *GDF5*, *COL1A1* y *COL2A1*, *CXECR1*, *UQCC*, *TBX4*, *ASPN*, *TGFB1*, *IL6*, los cuales están involucrados en la condrogénesis y formación de la articulación.

El objetivo de este trabajo es presentar una descripción de los factores de riesgo ambientales observados en un grupo de pacientes mexicanos con diagnóstico de DDC.

### Métodos:

Se reclutó un grupo de pacientes con diagnóstico de DDC valorados por el servicio de ortopedia pediátrica y genética médica. De acuerdo a los datos radiológicos

se agruparon de acuerdo a la clasificación de Tonnis como displasia, cadera subluxada o luxada. Se recabaron mediante un cuestionario los factores de riesgo ambientales relacionados con la enfermedad, así como antecedentes heredofamiliares relacionados a la patología, finalmente se hace un análisis descriptivo de los datos obtenidos

### Resultados:

Se reunió un total de 80 pacientes con diagnóstico de DDC, sin antecedentes familiares de la patología, de los cuales 13 son de género masculino, con una edad promedio de 8.5 años, 25 de ellos son producto de la primera gesta, 74 fueron una gestación a término, definida como mayor o igual a 37 semanas de gestación, 15 de ellos tuvieron una presentación pélvica in útero, siendo la mayoría una presentación cefálica.

### Conclusiones:

Se reporta un grupo de pacientes mexicanos con diagnóstico clínico y radiológico de DDC, uno de los defectos congénitos más frecuentes en México, los factores de riesgo ya conocidos para la entidad se presentan con una frecuencia similar a lo reportado en la literatura internacional. Este estudio sirve como primer acercamiento para conocer el comportamiento de los factores de riesgo ambientales en la población mexicana para posteriormente analizar los factores genéticos asociados a la patología en nuestra población.

### Bibliografía:

- Feldman, G.J., Parvizi. Et al. 2014 *J.Arthroplasty*, 29238-241.  
Cymet-Ramirez, Lizalde-Yanez, A., Et al. 2011. *Acta Ortop.Mex.*, 25313-322.  
Stevenson, D.A., Mineau, G, El al. 2009.. *J.Pediatr.Orthop.*, 29463-466.  
Vidal Ruíz Carlos A., Sosa Colomé Jelitze. 2013 . *Revista Mexicana de Ortopedia Pediátrica*, 6-8

## PRESENTACIÓN DE CASO DE DISTROFIA CORNEAL DE SCHNYDER

Rocio Villafuerte-de la Cruz<sup>1,2</sup>, Manuel Garza-León<sup>1,3</sup>

(1) Destellos de Luz A.B.P.

(2) Departamento de Ciencias Básicas, Escuela Nacional de Medicina, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

(3) Departamento de Ciencias Clínicas de la División de Ciencias de la Salud, Universidad de Monterrey  
[rociojam@gmail.com](mailto:rociojam@gmail.com)

*Palabras clave: Distrofia de córnea, Schnyder, hipercolesterolemia*

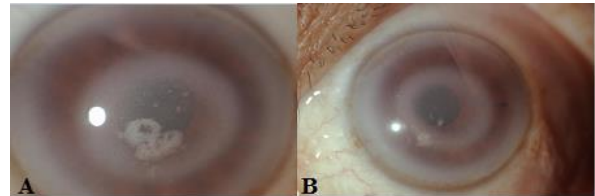
**Introducción:** La distrofia corneal de Schnyder (DCS) es una enfermedad rara, de herencia autosómica dominante. A esta entidad se han descrito mutaciones en *UBIADI*, cuyo locus es 1p36, codifica para una enzima, la cual pertenece a las prenilttransferasas UbiA<sup>1</sup>. Al momento, se han reportado 25 mutaciones en 54 familias<sup>2</sup>. El cuadro clínico inicia en la primera o segunda década de la vida. Característicamente hay un depósito de colesterol y lípidos en el estroma. Consecuentemente desarrollan una opacificación estromal central progresiva, con o sin depósitos de cristales. Los afectados presentan disminución de agudeza visual y en algunos casos describen deslumbramiento. A la exploración se puede observar un arco lipoideo bilateral. Hasta 50% de los pacientes con DCS >50 años requerirán un trasplante corneal<sup>3</sup>. El análisis de las córneas de los pacientes afectados ha revelado una marcada acumulación de colesterol no esterificado y una menor acumulación de colesterol esterificado y fosfolípidos, lo que en un principio sugirió una desregulación del metabolismo del colesterol podría estar relacionado con la patogénesis de la DCS<sup>4</sup>. Hipercolesterolemia sistémica se ha reportado en alrededor del 66% de los pacientes<sup>5</sup>.

**Objetivo:** Presentar un caso de distrofia corneal de Schnyder.

**Material y Métodos:** Se realizó una evaluación sistémica y oftalmológica del caso índice y un sobrino, así como una revisión bibliográfica de la patología.

**Resultados:** El caso índice es una paciente femenina de 60 años de edad, con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2, de 9 años de evolución. Acude a consulta por disminución progresiva de la agudeza visual (AV) en ambos ojos de 2 años de evolución. Refiere que desde los 20 años ha tenido fotofobia y epífora. A los 30 años notó opacidad corneal (Figura 1). AV 20/70 y 20/40. Se solicitó perfil lipídico (PL), el cual mostró discreta hipercolesterolemia (colesterol: 231 mg/dL). Es originaria de una comunidad endogámica de San Luis Potosí. Su padre, finado a los 70 años, dos hermanas y

un sobrino con fenotipo similar. Se valoró a sobrino quién presenta arco lipídico corneal y PL sin alteraciones. Las hermanas no viven en Monterrey.



**Figura 1. Fotografías clínicas de córnea.** A) OD que demuestra una opacidad corneal central acompañada de cristales. B) Opacidad corneal central y xerontoxón periférico.

**Conclusiones:** La paciente presenta un cuadro clínico clásico de DCS. Aunque se trata de una enfermedad infrecuente, es importante reconocer los datos clínicos iniciales y valorar de forma sistémica a los pacientes. Se han presentado casos con penetrancia incompleta<sup>3</sup>, por lo que el estudio molecular es sumamente importante para el asesoramiento genético de estas familias.

### Bibliografía:

1. Nowinska A, Wylegala E, Teper S, Lyssek-Boron A, Aragona P, et al. 2014. *Cornea* 33(5): 497-503.
2. Lin B, Fraustro R, Vo R, Chiu S, Chen J, et al. 2016. *Journal of Ophthalmology*: 1-9.
3. Weiss J, Kruth H, Kuivaniemi H, Tromp G, White P, et al. 2007. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 48(11): 5007-5012.
4. Schumacher M, Elsabrouty R, Seemann J, Jo Y, DeBose-Boyd R. 2015. *eLife*; 4: e05560
5. Du C, Li Y, Dai L, Gong L, Han C. 2011. *Molecular Vision* (17): 2685-2692.

## CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DE UN CROMOSOMA MARCADOR DEL 15 EN UN PACIENTE CON RETRASO PSICOMOTOR Y DISMORFIAS LEVES

Nancy Xilotl De Jesús (1), Luz María González Huerta (1), Ramiro Vera Gamas (1), Adrián Pérez Cabrera (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. moianancyjolie@gmail.com

*Palabras clave:* marcador del cromosoma 15, ganancia, retraso psicomotor

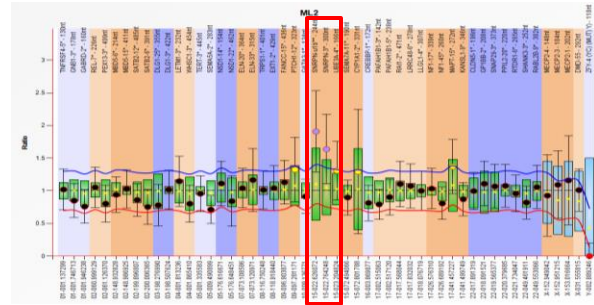
**Introducción:** Muchos reordenamientos cromosómicos pueden ocurrir en la región de impronta del cromosoma 15q11q13, que es conocida por su inestabilidad debido a la presencia de elementos de ADN repetidos. Los reordenamientos incluyen deleciones asociadas ya sea con el síndrome de Angelman (AS) o con Prader-Willi (PWS), según el origen de los padres; translocaciones, inversiones y cromosomas marcadores supernumerarios (SMC) (1). Los SMC derivado del cromosoma 15 son las más comunes en los seres humanos (60% de todos los SMC). La primera descripción informó que dicho SMC consistía de dos copias invertidas del brazo corto, con el centrómero y brazo largo proximal del cromosoma 15 (2). Se clasifican en dos tipos los SMC: pequeños (15)s que pueden ser familiares o de novo y los SMC grandes (15)s son casi siempre de novo y derivados de la madre. Estos están asociados clínicamente con signos neurológicos, como hipotonía, ataxia, autismo, epilepsia, retraso mental que van desde leve a grave, y dismorfismo facial (3).

**Objetivo.** Describir la identificación de un marcador de un cromosoma 15 mediante MLPA de un paciente con retraso psicomotor leve y dismorfias faciales leves.

**Material.** Se estudió una paciente femenina de 7 años de edad con retraso psicomotor y leves dismorfias faciales mediante técnica citogenética convencional y MLPA.

**Métodos.** Se realizó cariotipo a partir de sangre periférica con técnica de bandeado GTG. Se obtuvo ADN genómico de sangre periférica para realización de MLPA según instrucciones del proveedor.

**Resultados.** Obtuvimos inicialmente el resultado del cariotipo de la paciente el cual fue 47,XX,+mar. El resultado mediante MLPA informó de la presencia de ganancia de material del cromosoma 15. Se realizó cariotipo a padres de la paciente encontrándolos sin alteraciones numéricas ni estructurales.



*Fig.1 Gráfica de dispersiones representativas del análisis de MLPA con sonda para microdeleciones*

**Conclusiones.** Los resultados demuestran la presencia de una ganancia de material genético en la región 15q11q13, que de acuerdo a los pocos casos reportados hasta el momento se correlaciona con retraso psicomotor y alteración neurológica, pensamos que en los estudios prospectivos se recomiendan muestras más grandes de pacientes con SMC (15) con el fin de obtener información exhaustiva sobre la historia clínica de los pacientes con síndrome neurogenético y permitir una correlación más precisa entre el genotipo y el fenotipo. Aunque el MLPA nos permite identificar ganancia o pérdida de material genético, es importante realizar SNP-Array para delimitar exactamente las regiones involucradas.

**Agradecimientos.** Al personal del departamento de investigación y clínico de genética médica del Hospital General de México.

**Bibliografía.** 1. Battaglia A. Orphanet J Rare Dis. 2008. 3(3):1-7. 2. Abdallah I, Gmidéne A, Soya N, Hanene H, Mougou S et al. J Pediatr Genet. 2015. 01(01):63-68. 3. Castronovo C, Crippa M, Bestetti I, Rusconi D, Russo S et al. Am J Med Genet. 2014. 9999:1-10. 4. Kitsiou-Tzeli S, Tzetis M, Sofocleous C, Vrettou C, Xaidara A et al. Am J Med Genet. 2010. 152A:1925-193



## DELECIÓN 18q21.2-qter (REPORTE DE UN CASO)

Paloma del Carmen Salazar Villanueva<sup>1</sup>, Alan Cárdenas Conejo<sup>1</sup>, Juan Carlos Huicochea Montiel<sup>1</sup>, Ma. Antonieta Aráujo Solís<sup>1</sup>, Maria Elena Rodriguez Palacios<sup>2</sup> 1. Servicio de Genética Médica UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México. 2. Laboratorio de Citogenética Unidad de Investigación Médica en Genética Humana. E-mail: paloma\_savi@hotmail.com, jchmontiel01@gmail.com

**Palabras Clave:** Síndrome de delección 18q, Delección, Cariotipo

**Introducción:** El síndrome de delección 18q (MIM # 601808) es un síndrome de delección de genes contiguos con una frecuencia de aproximadamente 1 de cada 40.000 nacidos vivos (1). La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se han reportado casos familiares (2). Los puntos de ruptura y el tamaño de las delecciones varían entre los pacientes, al igual que las características fenotípicas (3). Los pacientes con este síndrome presentan deficiencia de crecimiento, dismorfias faciales, malformaciones genitourinarias, neurológicas, anomalías oculares, retraso del desarrollo con discapacidad intelectual. (4). Se observan anomalías cardíacas en el 24% de los casos, incluyendo defectos del septo auricular, ventricular y estenosis pulmonar. La región crítica para el fenotipo 18q típico es una región de 4,3 Mb dentro de 18q22.3-q23. El tamaño máximo estimado de la supresión oscila entre 7,7 y 29,4 Mb (1).

**Métodos:** En el presente trabajo dos hermanos, paciente masculino de 5 años 9 meses de edad (Paciente 1) y masculino de 4 años 3 meses de edad (Paciente 2), compartían ciertas características clínicas como retraso psicomotor, talla baja, dismorfias faciales y cardiopatía. La madre cuenta con antecedente de pérdida gestacional, un producto femenino con mielomeningocele y gastrosquisis con peso bajo para la edad gestacional quien falleció a los 7 días. Al estar los dos hermanos afectados con la misma alteración es probable que alguno de los progenitores sea portador de un rearrreglo cromosómico estructural balanceado. Se realizó cariotipo en muestra de sangre periférica en cada uno de los dos pacientes, con una técnica de 450 bandas GTG.

**Resultados:** Paciente 1: Resultado del cariotipo el cual reportó 46,XY,del(18)(q21.2-qter)(30). Paciente 2: Cariotipo el cual reportó 46,XY,del(18)(q21.2-qter)(25) esto se interpreta como un resultado anormal debido a la eliminación de material cromosómico en el brazo largo de uno de los cromosomas 18, esto se evaluó con una técnica de 450 bandas GTG.

Tabla 1. *Características clínicas de los pacientes.*

Características Clínicas Paciente 1	Características Clínicas Paciente 2
Peso bajo para la edad	Peso bajo para la edad
Talla baja	Talla baja
Microcefalia	Microcefalia
Braquicefalia	Braquicefalia
Dismorfias faciales	Dismorfias faciales
Hipoplasia del escroto	Criptorquidia bilateral
Retraso psicomotor	Retraso psicomotor
Comunicación Interauricular	Estenosis de la válvula pulmonar
Crisis convulsivas	Crisis convulsivas
Hipotiroidismo	Hipotiroidismo

**Conclusiones:** Se describe un caso familiar en el cual existe una correlación entre la clínica y el resultado del cariotipo, de acuerdo a la literatura, aún pendiente el reporte del cariotipo de los progenitores para corroborar o descartar algún rearrreglo cromosómico estructural balanceado. El resultado del cariotipo de los progenitores se presentara en el congreso.

**Agradecimientos:** A los pacientes y familiares.

### Bibliografía.

- Budisteanu M, Arghir A, Chirieac SM, et al. 18q Deletion Syndrome. *MEdicA*. 2010; 5(2):135-8.
- Fryns JP, Logghe N, Van Eygen M, et al. 18q síndrome in mother and daughter. *European J of Pediatrics*. 1964;12:579-82.
- Silverman GA, Schneider SS, Mass HF, Flint A, Lalande M, et al. The 18q- syndrome: analysis of chromosomes by bivariate flow karyotyping and the PCR reveals a successive set of deletion breakpoints within 18q21.2-q22.2. *Urol Ann*. 1995; 56(4):926-37.
- Strathdee GJ, Sutherland R, Jonsson JJ, Sataloff R, Kohonen-Corish M, Grady D, Overhauser J, et al. Molecular characterization of patients with 18q23 deletions. *J Pediatr Endocr Met* 1997; 60(4):860-8.

## VIRUS ZIKA EN MUJERES EMBARAZADAS: DETECCIÓN, PERSISTENCIA Y CORRELACIÓN CLÍNICA CON DEFECTOS CONGÉNITOS

María Guadalupe García Escalante, Nina Valadez González, Lorena Ruiz García, Silvina Contreras Capetillo, Rafael Carcaño Castillo, Alejandra Peraza Canto, Doris Pinto Escalante, Norma Pavía Ruz.  
Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi” Universidad Autónoma de Yucatán.  
gescalan@correo.uady.mx

*Palabras clave: Virus Zika, Persistencia viral, embarazadas*

**Introducción.** El *Aedes aegypti* es endémico en la península de Yucatán y es vector de los virus de dengue, chikungunya y Zika (DEN/CHIK/ZIK) en esta entidad. La infección por Zika suele ser asintomática o producir síntomas leves (rash cutáneo, fiebre, artralgias y/o conjuntivitis). Cuando ocurre en la mujer embarazada, aumenta el riesgo de anomalías del sistema nervioso central y craneofaciales en sus productos. La microcefalia, la disrupción cerebral y las calcificaciones intracraneales son las principales anomalías encontradas en los recién nacidos con infección por Zika prenatal, sin embargo, no son patognomónicos de la enfermedad, por lo cual, la detección de la infección en el periodo prenatal y postnatal inmediato se vuelve un reto diagnóstico. El virus Zika (ZIKV) se detecta en diversos fluidos corporales y, por mecanismos no bien comprendidos, puede ser persistente por tiempo mayor en alguno de ellos. Esta persistencia podría permitir un tiempo de ventana diagnóstica más amplio.

El objetivo de este trabajo es analizar la persistencia del ZIKV en fluidos corporales de mujeres embarazadas y hacer una correlación con los hallazgos clínicos en el recién nacido

**Material.** A partir de una cohorte de seguimiento de 69 mujeres embarazadas sanas durante el periodo epidemiológico del ZIKV en Yucatán, se obtuvieron 27 mujeres embarazadas con infección por ZIKV. Se tomó consentimiento informado, muestras de suero y orina.

**Métodos.** Se realizó la prueba de Trioplex Real time RT-PCR del Centers for Disease Control and Prevention (CDC, catálogo # KT0166) para DEN/CHIK/ZIK para la detección de RNA viral en suero y orina, se realizó seguimiento clínico y de laboratorio a las embarazadas y/o su producto.

**Resultados.** De 69 mujeres embarazadas, en 27 se detectó RNA/ZIKV; 9 en el primero, 10 en el segundo y 8 en el tercer trimestre. No se detectó RNA viral de DEN y CHIK en ningún caso. Se identificó persistencia de RNA/ZIKV en suero en 12 mujeres (5 en el primero, 5 en el segundo y 2 en el tercer trimestre) con al menos 2 muestras con resultados positivos en suero, con un promedio de persistencia viral de 46 días con un rango de 15 a 94 días. De estas 12 mujeres, 9 presentaron

síntomas de infección por Zika. La primera detección se realizó en promedio a los 6.4 días del inicio de los síntomas. No se detectó persistencia de ZIKV en muestras de orina subsecuente a un resultado positivo. En los productos no se detectaron resultados positivos para RNA viral DEN/CHIK/ZIK. Los 12 recién nacidos (RN) de estas mujeres nacieron con perímetro cefálico normal y sin defectos congénitos. Un RN, hijo de una madre con persistencia de ZIKV por 46 días en el primer trimestre no pasó el tamiz auditivo al mes de nacimiento.

### Conclusiones

Aún se debe elucidar el impacto de la persistencia viral en los recién nacidos hijos de madres con infección prenatal por Zika. A diferencia de lo reportado en la literatura, en esta muestra la persistencia viral fue más prolongada en suero que en orina. No se detectaron defectos congénitos en este grupo de RN, sin embargo se debe vigilar el desarrollo neurológico para determinar el efecto potencial de la infección por Zika congénita. El RN con tamiz auditivo alterado, aún está en estudio para establecer su capacidad auditiva.

Estos hallazgos establecen que aun cuando la mujer embarazada ya no presente los síntomas de Zika, existe la oportunidad de poder establecer la infección posteriormente, al menos, estudiando el suero materno. Determinar la exposición de la mujer embarazada al ZIKV permitirá establecer 1) un diagnóstico etiológico en los casos que se presenten defectos congénitos en los RN; 2) El riesgo real de la infección prenatal por Zika en la mujer embarazada; y 3) Otorgar asesoramiento genético en las familias con un diagnóstico bien establecido.

**Agradecimientos.** Estos estudios se llevaron a cabo con el apoyo de la Oficina de Salud Global de la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional bajo los términos de un Acuerdo Interagencial con los CDC.

### Bibliografía.

1. Petersen LR, Jamieson DJ, Honein MA. 2016. N Engl J Med. 375:294-29.
2. Meaney-Delman D, Oduyebo T, Polen KN, White JL, Bingham AM, et al. 2016. Obstet Gynecol 128(4):724-30.
3. Honein MA, Dawson AL, Petersen EE, et al. 2017 JAMA. 3;317(1):59-68.

## GENÉTICA DE POBLACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Clave	Mampara	Trabajo
GP 16	93	UTILIDAD-DE-LAS-ENCUESTAS-NACIONALES-DE-SALUD-PARA-EL-ESTUDIO-DE-ENFERMEDADES-DE-ETIOLOGÍA-MULTIFACTORIAL. <b>Isaac Esaú Aguilar Arce</b> , Leonora Luna Muñoz, Juan J. Morales, Osvaldo M. Mutchinick. Departamento de Genética, <b>Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán</b>
GP 17	94	LOS HAPLOGRUPOS DE ADN MITOCONDRIAL EN INDIVIDUOS CON OSTEOARTRITIS DE RODILLA. <b>Lizette Sarai Aguilar Muñoz</b> , Rubén Daniel Arellano Pérez Vertti, Jesús Rafael Argüello Astorga, Francisco Javier Blanco García, Faviel Francisco González Galarza, Fernando Hernández Terán. <b>Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Coahuila de Torreón, Coahuila, México.</b> Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, España
GP 18	95	VARIANTES DEL GEN <i>TNF-<math>\alpha</math></i> Y SU ASOCIACIÓN CON DEPRESIÓN EN MUJERES EMBARAZADAS. <b>Elizabeth I. Antuna-Salcido</b> , Cosme Alvarado-Esquivel, Edna M. Méndez-Hernández, Jesús Hernández-Tinoco, Luis F. Sánchez-Anguiano, Francisco X. Castellanos-Juárez, Osmel La Llave-León, José M. Salas-Pacheco y Ada Sandoval-Carrillo. Instituto de Investigación Científica, <b>Universidad Juárez del Estado de Durango. Durango, México.</b> Facultad de Medicina y Nutrición, Universidad Juárez del Estado de Durango. Durango, México.
GP 19	96	EL POLIMORFISMO rs12585014 EN <i>RANKL</i> ESTÁ ASOCIADO CON LA EDAD DE MENARCA EN MUJERES CON FRACTURA DE CADERA. <b>Casas-Avila L</b> , Peñalozza-Espinosa R, Ponce de León-Suárez V, Cerda-Flores RM, Pérez-Ríos A, Barredo Prieto B, y Valdés-Flores M. Genética, <b>Instituto Nacional de Rehabilitación</b> , Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, CMN Siglo XXI, IMSS, México. Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey.
GP 20	97	EPIDERMOLISIS BULLOSA DISTRÓFICA A PROPÓSITO DE UN CASO CON FENOTIPO INVERSO. Oliver de la Torre García, Perla De la Herrán Millán, Mariana Reyes Rosales, Victor Flores López, Melania Abreu-González. Genética Médica, Dermatología, <b>Hospital General Naval de Alta Especialidad, SEMAR.</b> Laboratorio de Secuenciación Masiva, Genos Médica.

GP 21	98	FRECUENCIA DE LOS SNPs rs222747, rs222749, rs224534 Y rs8065080 DEL GEN <i>TRPV1</i> EN POBLACIÓN GENERAL ESTUDIANTIL DE LAS UNIVERSIDADES DE COLIMA Y GUADALAJARA. <b>Anahí González-Mercado</b> , J. Yoaly Sánchez-López, Bertha Ibarra, Xochitl Trujillo, Mónica Ríos-Silva, Mirna Gisel González-Mercado, María Teresa Magaña-Torres, Miguel Huerta. <b>División de Genética, CIBO, IMSS</b> . Doctorado Genética Humana, CUCS, UdeG. Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Colima. Tecnológico de Monterrey. División de Biotecnología y Salud. Campus Guadalajara.
GP 22	99	INCIDENCIA DE LABIO Y PALADAR HENDIDO EN MÉXICO Y EN JALISCO EN EL PERIODO DE 2003-2016. <b>Marian Eliza Izaguirre Pérez</b> , María de los Ángeles Gutiérrez Franco, José Alejandro Izaguirre Pérez, Alfredo Muñoz López, José de Jesús López Gutiérrez. <b>Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara</b> , Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California.
GP 23	100	ATRIBUTOS DE INFORMATIVIDAD DE MARCADORES X-STR EN POBLACIÓN DEL OCCIDENTE DE MÉXICO. <b>Yadira Medina Mora</b> , José Fernando Rivas Solís, Yeminia Maribel Valle Delgadillo, David Israel Javalera Castro, Adrián Daneri Navarro, Alicia del Toro Arreola, Antonio Topete Camacho, Antonio Quintero Ramos. <b>Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara</b>
GP 24	101	ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE LA PARAOXONASA 1 ( <i>PON1</i> ) EN UNA POBLACIÓN CON SOBREPESO Y OBESIDAD INFANTIL DE YUCATÁN. <b>Puerto Rajón Karla Pamela</b> , González Herrera Lizbeth, Pérez Mendoza Gerardo. Laboratorio de Genética, <b>Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán</b>
GP 25	102	PARÁMETROS DE INTERÉS FORENSE DE 15 MARCADORES STRS EN TRES POBLACIONES DE GUATEMALA. <b>José Alonso Aguilar-Velázquez</b> , Mishel Stephenson-Ojea, Marco Antonio García-King, Héctor Rangel-Villalobos. Instituto de Investigación en Genética Molecular, <b>Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara</b> , Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

GP 26	103	ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEÓTIDO DE LOS GENES <i>APLN</i> , <i>APLNR</i> Y <i>MTHFR</i> CON LA PRESENCIA DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL ESENCIAL EN MUJERES MESTIZAS YUCATECAS POSTMENOPÁUSICAS. <b>Jennifer Alcántara Blancarte</b> , Dulce Adeí Jiménez Hernández, Thelma Canto Cetina, Javier Cano, Rosa Esteban, Patricia Canto, Carlos Palma Flores, Ramón Mauricio Coral Vázquez. <b>Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM</b> . Sección Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina-IPN. Laboratorio de Biología de la Reproducción, Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán. Unidad de Investigación en Obesidad, Facultad de Medicina-UNAM. Clínica de Obesidad, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.
GP 27	104	POTENCIAL ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO rs6265 DEL <i>HGNC:1033</i> EN LA MEMORIA DE TRABAJO. <b>Silvia Cisneros-Luna</b> , Talía V. Román-López, Juan Antonio González-Barrios, Carlos Sánchez-Gachuz, Elías Mina-Solórzano, Mónica Méndez-Díaz, Oscar Prospéro-García, Alejandra E. Ruiz- Contreras. Grupo de Neurociencias: Lab. de Neurogenómica Cognitiva, Fac. de Psicología, <b>Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM)</b> . Lab. de Medicina Genómica, Hospital 1° de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Lab. de Cannabinoides, Depto. Fisiología, Fac. de Medicina, UNAM.
GP 28	105	ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO rs6214 DEL GEN <i>IGF1</i> Y EL CONSUMO DE LECHE EN EL IMC EN POBLACIÓN MEXICANA. <b>Grijalva Avila Julio</b> , Villanueva Fierro Ignacio, Rivera Sánchez Gildardo, Loera Castañeda Verónica, Chairez Hernández Isaías, Lares Asef Antonio, Martínez Estrada Sandra. <b>Centro interdisciplinario de investigación para el desarrollo integral regional unidad Durango (CIIDIR-IPN)</b> . Centro de Biotecnología Genómica (CBG-IPN)
GP 29	106	ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO C677T DEL GEN <i>MTHFR</i> CON SOBREPESO Y OBESIDAD EN UNA POBLACIÓN JOVEN DEL ESTADO DE TAMAULIPAS, MÉXICO. <b>Evelia Leal-Ugarte</b> , Valeria Peralta-Leal, Juan Pablo Meza-Espinoza, Jorge Durán-González, Nelly Macías-Gómez, Ramón Lara-Ramos, Anabel Bocanegra-Alonso. <b>Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales, CUSUR, U de G</b> , Unidad Académica Multidisciplinaria Reynosa Aztlán, UAT.

GP 30	107	ESTUDIO DE ASOCIACION DE LOS GENES <i>PON2</i> Y <i>PPARG</i> COMO FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. <b>Jesús del Carmen Rodríguez Narváez</b> , Sarai Vivas López, María Fernanda de la Cruz Velueta, Guadalupe Carolina Ortiz Gálvez, Thelma González Castro, Yazmín Hernández Díaz, Candelario Rodríguez Pérez. <b>UJAT, División Académica de Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Tabasco, México.</b>
GP 31	108	POLIMORFISMOS DEL GEN <i>CYP1A1</i> Y TABAQUISMO MATERNO COMO FACTORES DE RIESGO PARA LABIO Y PALADAR HENDIDO NO SINDRÓMICO. <b>Rebeca Rosas Campos</b> , Mariana Lecourtois Amézquita, Betzaida Cuevas Córdoba, Juan Santiago García. Posgrado en Ciencias de la Salud, Instituto de Investigaciones Biológicas, <b>Universidad Veracruzana</b> , Instituto Nacional de Medicina Genómica.
GP 32	109	EL SNP rs9939609 DEL GEN <i>FTO</i> Y LA CONDUCTA ALIMENTICIA EN ESCOLARES DE MÉRIDA, YUCATÁN. <b>Luis Vázquez Pérez</b> , Gerardo Pérez Mendoza, Lizbeth González Herrera, Mónica Hattori Hara y Doris Pinto Escalante. Laboratorio de Genética del <b>Centro de Investigaciones Regionales Biomédicas "Hideyo Noguchi"</b> . Programa Integral de Atención a la Obesidad Infantil de Yucatán (PIAOIY) de la Secretaría de Educación de Gobierno del Estado de Yucatán (SEGEY).
GP 33	110	DETECCIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS EN ENZIMAS DEL METABOLISMO DE FÁRMACOS POR SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN (NGS). <b>Gissela Borrego-Soto</b> , José Ulises Márquez-Urbina, Sandra Karina Santiaro-Facio, Rocío Ortiz-López, Augusto Rojas-Martínez. <b>Tecnológico de Monterrey</b> , Centro de Investigación en Matemáticas
GP 34	111	ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO rs4680 DEL GEN <i>COMT</i> CON LA PERCEPCIÓN DEL DOLOR EN PACIENTES CON DOLOR BAJO DE ESPALDA CRÓNICO. ESTUDIO PRELIMINAR. <b>Carlos M. Juaristi Manrique</b> , Tania Nava-Bringas, Norma González Huerta, Antonio Miranda-Duarte. Servicio de Genética y Servicio de Rehabilitación de Columna del <b>Instituto Nacional de Rehabilitación</b> Luis Guillermo Ibarra Ibarra.

## UTILIDAD DE LAS ENCUESTAS NACIONALES DE SALUD PARA EL ESTUDIO DE ENFERMEDADES DE ETIOLOGÍA MULTIFACTORIAL

Isaac Esaú Aguilar Arce, Leonora Luna Muñoz, Juan J. Morales, Osvaldo M. Mutchinick,  
Departamento de Genética, Instituto Nacional de Ciencias Médicas Salvador Zubirán  
osvaldo@unam.mx

Palabras clave: genética, encuesta nacional de salud

**Introducción:** las enfermedades multifactoriales son resultado de una predisposición genética en interacción con factores ambientales, como la diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial sistémica (HAS) y enfermedades cardiovasculares (ECV). La magnitud de la agregación familiar es un indicador de la predisposición genética individual independiente de la exposición a otros factores desencadenantes<sup>1</sup>. Estudios previos han demostrado que hasta un 76% de pacientes con DM cuentan con familiares en primer grado afectados con la misma enfermedad. En HAS la agregación se observa hasta en un 43% de los casos, mientras que para ECV se ha reportado en un 42.8%<sup>3</sup>. Hasta el momento, son pocos los estudios realizados en México que han intentado demostrar el impacto de la agregación familiar para el desarrollo de enfermedades multifactoriales. La Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas de 1993 (ENEC-93)<sup>4</sup>, incorporó preguntas de antecedentes heredofamiliares para las enfermedades anteriormente mencionadas. El objetivo del presente estudio fue determinar la utilidad de las encuestas de salud para estimar agregación familiar en enfermedades multifactoriales.

**Material y Métodos:** la información fue obtenida del ENEC-93<sup>4</sup>, en 15,607 individuos de 18- 69 años de edad en todas las regiones del país.

1. Se obtuvo la frecuencia de individuos con DM, HAS, ECV considerando infarto agudo al miocardio (IAM) y enfermedad vascular cerebral (EVC) (tabla 1). 2. Se determinó la frecuencia de gemelaridad y consanguinidad. 3. Para agregación familiar, se identificaron familias con un solo individuo encuestado 4. Se analizó agregación familiar de parientes de 1° y 2° grado para cada enfermedad

**Resultados:** Del total de encuestados, el 43% fueron varones y 57% mujeres. La frecuencia acumulada para cada enfermedad por grupo etario fue semejante en ambos sexos (tabla 1). La frecuencia de gemelaridad fue de 1.4%, de los cuales un 27% mencionaron ser idénticos. La frecuencia de individuos producto de uniones consanguíneas fue del 1.4%. Para agregación familiar se observó una frecuencia similar de familiares de 1° y 2° grado para DM y ECV. En casos con

HAS, una mayor agregación familiar de madres que de padres y de abuelos maternos que paternos (tabla 2).

Tabla 1. Frecuencia acumulada de DM, HAS, ECV por sexo y grupo etario

Edad	Diabetes			HAS			ECV		
	H %	M %	Total %	H %	M %	Total %	H %	M %	Total %
20-29	0.7	0.6	0.6	4.3	6.3	5.4	0.8	0.9	0.8
30-39	1.9	2.0	2.0	7.9	10.6	9.5	1.6	1.7	1.7
40-49	7.5	8.7	8.2	12.5	22.6	18.2	1.8	2.7	2.3
50-59	16.8	22.0	19.7	24.7	47.7	37.4	3.9	5.1	4.5
60+	23.1	37.3	30.4	29.4	68.4	49.4	7.7	10.4	9.1
Total	5.3	6.3	5.8	10.3	17.4	14.4	1.9	2.3	2.1

Tabla 2. Frecuencia y tipo de familiares afectados para la misma enfermedad que el encuestado

Encuestado	Padre	Madre	Abuelos Paternos	Abuelos Maternos
Diabetes	Diabético	Diabética	Diabéticos	Diabéticos
SI	18/99	22/99	4/134	5/131
NO	168/1630	234/1645	96/2506	160/2606
TOTAL	186/1729	256/1744	100/2640	165/2737
HAS	HAS	HAS	HAS	HAS
SI	33/259	84/257	5/372	18/384
NO	159/1415	419/1432	63/2174	110/2190
TOTAL	192/1674	503/1689	68/2546	128/2574
ECV	ECV	ECV	ECV	ECV
SI	4/39	6/38	4/64	2/62
NO	221/1868	291/1876	107/2838	243/2942
TOTAL	225/1907	297/1914	111/2902	245/3004

**Conclusiones:** Los resultados mostrados confirman la agregación familiar para DM, HAS, EVC como un factor de riesgo independiente observado mediante una Encuesta Nacional de Salud. Es importante incluir en las encuestas estos factores para mejorar la estimación del riesgo dada la agregación familiar en enfermedades multifactoriales.

### Bibliografía:

- Guo, S. Am J Epidemiol. 2000; 151 (11): 1121-31
- Crispin D, Canani LH, Gros J, et. Al. Arq Bras Endocrinol Metab. 2006; 50 (5): 862- 868.
- Kondo T, Toyoshima H, Tsuzuki Y, et. Al. J Hum Hypertens, 2005, 19: 119- 125.
- Instituto Nacional de Salud Pública, México: Secretaría de Salud (<https://www.insp.mx/encuestoteca.html>)



## LOS HAPLOGRUPOS DE ADN MITOCONDRIAL EN INDIVIDUOS CON OSTEOARTRITIS DE RODILLA

Lizette Sarai Aguilar Muñiz<sup>1</sup>, Rubén Daniel Arellano Pérez Vertti<sup>1\*</sup>, Jesús Rafael Argüello Astorga<sup>1</sup>, Francisco Javier Blanco García<sup>2</sup>, Faviel Francisco González Galarza<sup>1</sup>, Fernando Hernández Terán<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Coahuila de Torreón, Coahuila, México.

<sup>2</sup> Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, España.

Responsable: lizetteaguilar6@hotmail.com

\*Autor por correspondencia: arellanodaniel1969@gmail.com

Palabras clave: *Haplogrupo, ADN mitocondrial, osteoartritis de rodilla.*

**Introducción.** La osteoartritis de rodilla (OAR) es una enfermedad poligénica y multifactorial. Algunos haplogrupos de ADN mitocondrial (ADNmt) han sido asociados con la OAR (1). Estudios previos en población española han mostrado que los portadores del haplogrupo J son menos susceptibles a desarrollar OAR y los portadores del haplogrupo U tienden a una progresión más severa (2). Los asiáticos portadores del haplogrupo B tienen un menor riesgo para la susceptibilidad a la OAR (1). En México la ascendencia materna predominante es la nativo americano (92.9%), incluyendo los haplogrupos A, B, C y D (47.0, 23.7, 15.9 y 6.2% respectivamente), mientras las ascendencias europeas y africanas son menos frecuentes (5.3 y 1.9% respectivamente) (3). El objetivo de este estudio es describir los haplogrupos de ADNmt presentes en individuos mexicanos mestizos con OAR.

**Material.** Todos los individuos (n=287) son mexicanos (106 casos y 181 controles). Los casos fueron definidos mediante los criterios del American College of Rheumatology y Kellgren- Lawrence.

**Métodos.** Se empleó el ensayo de extensión de base única (single base extensión, SBE) y técnicas de secuenciación (4) para evaluar los haplogrupos de ADNmt más comunes en europeos y estadounidenses.

**Resultados.** El haplogrupo con mayor frecuencia es el A (40.1%), seguido del C, B, D, H, K, U, J y otros (18.8, 17.1, 5.6, 2.8, 1.4, 1.4, 0.3 y 12.5% respectivamente). En la figura 1 se aprecia la distribución de los haplogrupos para casos y controles.

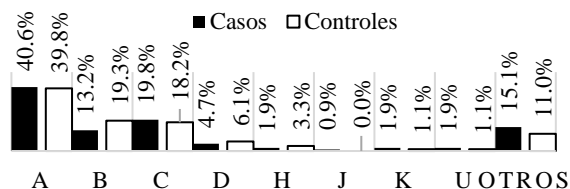


Fig. 1. Distribución de los haplogrupos para casos y controles.

En la población de estudio 109 individuos son hombres y 178 mujeres, observándose la ausencia del haplogrupo J, K y U en el género masculino. Cabe destacar que no se encontraron asociaciones significativas para la susceptibilidad y progresión de la OAR entre los haplogrupos y los individuos en estudio.

**Conclusiones.** Los resultados obtenidos indican que no existe un posible papel de la variación del ADNmt en la susceptibilidad y severidad de la OAR para la población de estudio, sin embargo, las frecuencias de los haplogrupos nos muestran que predomina la ascendencia nativo americana, estos resultados se asemejan a los ya reportados por otros autores.

**Agradecimientos.** Al Instituto de Ciencia y Medicina Genómica de Torreón, Coahuila, México, así como, al Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña, España por su colaboración. Este estudio es financiado por el Programa de Fortalecimiento de la Calidad en Instituciones Educativas (PROFOCIE), con número (P/PFCE-2017-05MSU0010R-11).

### Bibliografía.

- Fang H, Liu X, Shen L, Li F, Liu Y, et al. Role of mtDNA haplogroups in the prevalence of knee osteoarthritis in a southern Chinese population. *Int J Mol Sci.* 2014;15(2):2646–59.
- Rego-Pérez I, Fernández-Moreno M, Fernández-López C, Arenas J, Blanco FJ. Mitochondrial DNA haplogroups: Role in the prevalence and severity of knee osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008;58(8):2387–96.
- Martínez-Cortés G, Salazar-Flores J, Haro-Guerrero J, Rubi-Castellanos R, Velarde-Félix J, et al. Maternal admixture and population structure in Mexican-Mestizos based on mtDNA haplogroups. *Am J Phys Anthropol.* 2013;151(4):26–37.
- Soto-Hermida A, Fernández-Moreno M, Natividad O, Fernández-López C, Pértega S, et al. Mitochondrial DNA (mtDNA) haplogroups influence the progression of knee osteoarthritis. Data from the osteoarthritis initiative (OAI). *PLoS One.* 2014;9(11).

## VARIANTES DEL GEN *TNFA* Y SU ASOCIACIÓN CON DEPRESIÓN EN MUJERES EMBARAZADAS

Elizabeth I. Antuna-Salcido<sup>1</sup>°, Cosme Alvarado-Esquivel<sup>2</sup>, Edna M. Méndez-Hernández<sup>1</sup>, Jesús Hernández-Tinoco<sup>1</sup>, Luís F. Sánchez-Anguiano<sup>1</sup>, Francisco X. Castellanos-Juárez<sup>1</sup>, Osmel La Llave-León<sup>1</sup>, José M. Salas-Pacheco<sup>1</sup> y Ada Sandoval-Carrillo<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Instituto de Investigación Científica, Universidad Juárez del Estado de Durango. Durango, México.

<sup>2</sup>Facultad de Medicina y Nutrición, Universidad Juárez del Estado de Durango. Durango, México.

°petitxema@hotmail.com,\*adda-sandoval@hotmail.com

Palabras clave: Depresión prenatal, *TNFA*, polimorfismo de un solo nucleótido

**Introducción.** La depresión es común, especialmente en mujeres con edad fértil, de las cuales entre un 8 a un 12% padecen de depresión. Se ha documentado que diferentes tipos de depresión mantienen una relación cercana con la respuesta inmunitaria, específicamente la inflamación y todas sus moléculas involucradas. El Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  (*TNF $\alpha$* ) tiene propiedades reguladoras de inflamación, mismas que juegan un papel crucial en la inmunidad innata y adaptativa. Polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en el gen *TNFA* se han asociado con variabilidad en su funcionalidad (1,2). El objetivo de este trabajo es determinar si los SNPs -857C/T, -308G/A, y -238G/A de *TNFA* se asocian con depresión prenatal.

**Métodos.** Estudio de casos (embarazadas con depresión, n=153) y controles (embarazadas sin depresión, n=177). La depresión se evaluó mediante la Escala de Depresión de Post-Parto de Edinburg. De sangre periférica se extrajo ADN (QIAamp DNA Blood Mini Kit). Se genotipificó por PCR en tiempo real en un equipo STEP ONE de 48 pozos.

**Resultados.** Del total de los casos, 93 presentaron depresión leve y 60 depresión severa. Solo el índice de masa corporal (IMC) mostró diferencias entre los grupos ( $p = 0.036$ ). Las frecuencias alélicas de los SNPs -857C/T y -238G/A mostraron diferencias entre los grupos ( $p = 0.030$  y  $p = 0.0019$ , respectivamente). Estas diferencias también se observaron en las frecuencias genotípicas del SNP -857C/T ( $p = 0.047$ ). Se evaluó el riesgo de depresión por la presencia de estos SNPs mediante un modelo de regresión logística ajustado por edad, IMC, número de embarazos, edad gestacional y número de abortos. Este análisis evidenció que el genotipo -857CT es un factor de riesgo (OR= 1.73, IC<sub>95%</sub>= 1.06–2.82) y que el genotipo -238GA es un factor protector (OR= 0.33, 95% IC<sub>95%</sub>= 0.14–0.72) para la depresión. Finalmente, el análisis por haplotipos mostró que el haplotipo C857-G308-A238 esta significativamente asociado

con una reducción del riesgo a la depresión. (OR= 0.35, IC<sub>95%</sub>= 0.15–0.82).

**Table 1. Frecuencias alélicas, genotípicas y estimación de riesgo de las variantes en *XRCCI* y *APEI***

	Casos n = 153	Controles n = 177	p	OR (IC <sub>95%</sub> )
-857 C/T	C	0.77	0.84	0.030
	T	0.23	0.16	
	C/C	0.59	0.72	1.00 (referencia)
	C/T	0.37	0.25	0.047 1.73 (1.06-2.82)
T/T	0.04	0.03		1.54 (0.44-5.40)
-308 G/A	G	0.94	0.94	0.929
	A	0.06	0.06	
	G/G	0.89	0.90	1.00 (referencia)
	G/A	0.11	0.08	0.175 1.42 (0.66-3.05)
A/A	0	0.02		ND
-238 G/A	G	0.97	0.92	0.001
	A	0.03	0.08	9
	G/G	0.95	0.84	1.00 (referencia)
	G/A	0.05	0.16	ND* 0.33 (0.14-0.72)
A/A	0	0		ND

\*ND, sin determinar

**Conclusiones.** Nuestros resultados demuestran por primera vez que existe una asociación entre los SNPs -857C/T and -238G/A de *TNF- $\alpha$*  y depresión prenatal en la población evaluada.

**Agradecimientos.** Parte de este estudio fue financiado por PRODEP-SEP/103.5/15/7028 a Ada Sandoval Carrillo.

### Bibliografía.

Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF--a primary mediator of the host response. Annual review of immunology. 1989;7(1):625-55.  
Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. Biological psychiatry. 2010;67(5):446-57.

## EL POLIMORFISMO rs12585014 EN RANKL ESTÁ ASOCIADO CON LA EDAD DE MENARCA EN MUJERES CON FRACTURA DE CADERA

Casas-Avila L<sup>1</sup>, Peñaloza-Espinosa R<sup>2</sup>, Ponce de León-Suárez V<sup>1</sup>, Cerda-Flores RM<sup>3</sup>, Pérez-Ríos A<sup>4</sup>, Barredo Prieto B<sup>1</sup>, y Valdés-Flores M<sup>1</sup>

1 Genética, Instituto Nacional de Rehabilitación, México. lcasasa@gmail.com

2 Unidad de Investigación Médica en Genética Humana, CMN Siglo XXI, IMSS, México.

3 Facultad de Enfermería, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey.

4 Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Palabras clave: Polimorfismos; fractura, menarca.

**Introducción.** La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) es causada por la interacción de factores tanto genéticos como ambientales. Se han identificado más de 80 genes o variantes de genes asociadas con osteoporosis (OP) y fracturas (1). Los genes *RANK* y *RANKL* son importantes en el metabolismo óseo y presentan polimorfismos que se han asociado con disminución de la DMO y riesgo de fractura (2). Algunos factores, como las edades de menarca y menopausia, así como el número de hijos, tienen impacto en la DMO y se consideran factores de riesgo (3). El objetivo de este trabajo fue determinar la asociación de los polimorfismos rs3018362 y rs12585014 en los genes *RANK* y *RANKL* respectivamente, así como de algunos factores de riesgo, con fractura (Fx) y con osteoporosis (OP) de cadera en mujeres mexicanas.

**Material.** Densitómetro Hologic Discovery (Hologic). Kit de extracción de DNA Puregene (Qiagen). Sondas TaqMan específicas para rs3018362 (G/A) y rs12585014 (G/A) (Applied Biosystems). Termociclador para PCR tiempo real Step One (Applied Biosystems).

**Métodos.** Se genotipificaron los polimorfismos rs3018362 (G/A) y rs12585014 (G/A) en mujeres mexicanas postmenopáusicas con Fx (n=101), con OP (n=101) y en controles (C, n=101). El diagnóstico de OP se hizo por densitometría y las fracturas se confirmaron por rayos X. Información sobre factores de riesgo se obtuvo mediante aplicación de un cuestionario y todos los sujetos firmaron una carta de consentimiento. Se obtuvo DNA de las participantes de leucocitos de sangre periférica. Se utilizó PCR en tiempo real con sondas TaqMan. Se calculó el equilibrio de Hardy-Weinberg (POPGEN32). Se compararon frecuencias con prueba Chi<sup>2</sup>. Para cuantificar la magnitud de la asociación de las variables se calcularon las razones de momios (OR) con intervalos de confianza (CI) al 95% (STATA). La asociación de polimorfismos con edad de menarca se determinó con prueba de tendencias de Armitage (De Finetti).  $p < 0.05$  se consideró significativa.

**Resultados.** La edad promedio fue: 78.7±10.6 años (Fx); 72±9.6 años (OP) y 62.5±8.6 años (C). Factores de riesgo como índice de masa corporal (IMC), edad de menopausia, uso de estrógenos, hipertensión y diabetes presentaron diferencias significativas entre los grupos ( $p < 0.05$ ).

Los polimorfismos se encontraron en equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0.05$ ). No hubo asociación de los polimorfismos rs3018362 y rs12585014 en *RANK* y *RANKL* respectivamente, con osteoporosis o fractura de cadera. Sin embargo, cuando los grupos se clasificaron por edad de menarca, el genotipo GG del rs12585014 se encontró asociado con edad de menarca  $> 13$  años en las mujeres con fractura de cadera ( $p=0.00774$ , OR=6.429 [1.907-21.103]). Al clasificar por otros factores de riesgo, no se encontraron diferencias.

**Conclusiones.** El genotipo GG del rs12585014 se asocia con alto riesgo de presentar la menarca después de los 13 años, lo cual puede implicar un riesgo mayor de OP y Fx por fragilidad. Sin embargo, es necesario confirmar estos resultados, así como la falta de asociación directa con OP o Fx de ambos polimorfismos, en una muestra más grande, para lo cual se continúan captando participantes.

**Agradecimientos.** Apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología SALUD-2007-C01-69706.

**Bibliografía.** [1] Wu S, Liu Y, Zhang L, et al. Genome-wide approaches for identifying genetic risk factors for osteoporosis. *Genome Medicine*. 2013; 5(5):44.

[2] Roshandel D, Holliday KL, Pye SR, et al. Genetic variation in the RANK/RANKL/OPG signaling pathway is associated with bone turnover and bone mineral density in men. *J Bone Miner Res*. 2010; 25(8):1830-1838.

[3] Mendoza-Romo MA, Ramírez-Arriola MC, Velasco-Chávez JF, et al. Parity and menarche as risk factors for osteoporosis in postmenopausal women. *Ginecol Obstet Mex* 2014; 82:75–82.

## EPIDERMOLISIS BULLOSA DISTRÓFICA A PROPÓSITO DE UN CASO CON FENOTIPO INVERSO

Oliver de la Torre García<sup>1</sup>, Perla De la Herrán Millán<sup>2</sup>, Mariana Reyes Rosales<sup>1</sup>, Victor Flores López<sup>3</sup>,  
Melania Abreu-González<sup>3</sup>. <sup>1</sup>Genética Médica, <sup>2</sup>Dermatología, Hospital General Naval de Alta  
Especialidad, SEMAR. <sup>3</sup>Laboratorio de Secuenciación Masiva, Genos Médica.

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

*palabras clave: epidermolisis bullosa distrófica recesiva, epidermolisis inversa, COL7A1*

**Introducción:** La epidermolisis bullosa es un grupo de enfermedades caracterizadas por fragilidad de la piel, manifestada con ampollas y erosiones debidas a trauma mecánico aunque su presentación clínica es variable. La epidermolisis bullosa distrófica (EBD) se presenta con la formación congénita de ampollas por debajo de la lámina densa de la piel, debido a un defecto en el anclaje de las fibrillas de colágeno en la dermis. Tanto la forma autosómica recesiva (EBDR, MIM #226600) como las formas dominantes (MIM #131750, #131800) se asocian a mutaciones en el gen *COL7A1* (MIM #120120) que codifica para el colágeno tipo VII. La EBD inversa (EBD-I) se caracteriza por su curso clínico, en donde durante el periodo neonatal y en la infancia temprana se presentan ampollas generalizadas que mejoran con la edad permaneciendo en los pliegues flexurales (inguinales, perineales, axilares y cervicales) y en mucosas (1).

En este reporte describimos un caso de EBD-I de evolución clásica con diagnóstico confirmado por secuenciación masiva.

**Reporte de Caso:** Femenino de 21 años, producto de padres no consanguíneos, sin antecedentes heredofamiliares de importancia. Producto único obtenido por cesárea. Al nacimiento se observa úlcera en pie. Desde la infancia notan facilidad para formar ampollas, con úlceras bucales y perianales hasta llegar al sangrado, alopecia desde los 5 años de edad. A la exploración física se observa cabello disperso con cuero cabelludo con zonas de esclerodermia, placas eritematosas en región occipital, así como en concha y antihélix, con costras hemáticas. Cavidad oral con afección de mucosa gingival, paladar y carrillos laterales, evidenciándose mucosa sangrante con Nikolski positivo; cara lateral derecha de lengua con placa de leucoplasia de 1x3cm. Pliegue intergluteo con pequeña exulceración de fondo eritematoso y amplias zonas de reepitelización. Palmas y plantas con queratodermia moderada, onicolisis y distrofia ungueal en uñas de pies, no se observa sindactilia. Biopsia de mucosa oral con hiperqueratosis y displasia epitelial leve. Endoscopia con estenosis esofágica secundaria a membranas concéntricas a los 15 cm de la arcada dental superior.

**Material y Métodos.** Debido al diagnóstico clínico de EBD, se realizó un estudio de secuenciación masiva empleando el kit TruSight One de Illumina con un análisis bioinformático en los 16 genes asociados a la enfermedad, de los cuales la región codificante del gen *COL7A1* fue cubierto con una profundidad media >100X.

**Resultados:** Se identificaron las variantes descritas en la Tabla 1, las cuales ya han sido previamente reportadas asociadas a EBDR.

**Tabla 1. Variantes detectadas en estado heterocigoto en la secuencia del gen *COL7A1* en la paciente.**

NM_000094. 3	NP_000085. 1	Referenci a
c.6501C>A	p.Pro2176Pro	(2)
c.8083G>A	p.Gly2695Ser	(3)

**Discusión.** La paciente cuenta con el antecedente de lesiones ampulosas generalizadas en etapas tempranas que evoluciona durante la infancia a una forma localizada con ampollas en pliegues y mucosas lo que establece el diagnóstico clínico de EBD-I. Estos pacientes presentan importantes manifestaciones orales y esofágicas que condicionan microstomía, anquiloglosia y membranas esofágicas. La EBD-I es ocasionada por variantes patogénicas en el gen *COL7A1*, en donde los cambios de sentido equivocado en el dominio de la triple hélice (THD) por glicinas o argininas son los más frecuentes, dentro de los cuales encontramos a la variante c.8083G>A (p.Gly2695Ser) (3). La otra variante identificada en este caso es la c.6501C>A (p.Pro2176Pro) que también se encuentra en el dominio THD pero es un cambio sinónimo que presumiblemente podría afectar el splicing y ya ha sido reportado en un paciente mexicano con EBDR (2).

### Bibliografía.

- Chiaiverini C, Charlesworth A, Youssef M, Cuny J, Rabia S, et al. 2010. J Invest Dermatol. 130(10) 2508-11.
- Salas-Alanis JC1, Amaya-Guerra M, McGrath JA. 2000. Int J Dermatol. 39(6):436-42
- Varki R, Sadowski S, Uitto J, Pfenninger E. J Med Genet. 2007. 44(3):181-92.

## FRECUENCIA DE LOS SNPs rs222749, rs222747, rs224534 Y rs8065080 DEL GEN TRPV1 EN POBLACIÓN GENERAL ESTUDIANTIL DE LAS UNIVERSIDADES DE COLIMA Y GUADALAJARA

Anahí González-Mercado<sup>1,3</sup>, J. Yoaly Sánchez-López<sup>1</sup>, Bertha Ibarra<sup>2</sup>, Xochitl Trujillo<sup>3</sup>, Mónica Ríos-Silva<sup>3</sup>, Mirna Gisel González-Mercado<sup>4</sup>, María Teresa Magaña-Torres<sup>1\*</sup>, Miguel Huerta<sup>3\*</sup>. 1. División de Genética, CIBO, IMSS. 2. Doctorado Genética Humana, CUCS, UdeG. 3. Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Colima. 4. Tecnológico de Monterrey. División de Biotecnología y Salud. Campus Guadalajara. \*Co-correspondientes anahi\_220@hotmail.com

**Palabras clave:** TRPV1, polimorfismos (SNPs).

**Introducción:** El gen *TRPV1* codifica para la proteína TRPV1 que pertenece a la familia de receptores potenciales transitorios (TRP) de canales iónicos dependientes de voltaje, este receptor se activa por la temperatura, que funciona como un transductor de estímulos térmicos dolorosos *in vivo*. El agonista de este receptor es la capsaicina, principio activo del chile. En diversas poblaciones se han realizado investigaciones que asocian SNPs del gen *TRPV1* con percepción al dolor, dolor neuropático (1), diabetes tipo 1 (2), percepción al sabor salado (3), pancreatitis aguda (4), tos (5), entre otros. En México no se han realizado estudios de asociación que relacionen SNPs del gen *TRPV1* con alguna patología ni se conocen sus frecuencias en población general.

El objetivo de este trabajo fue conocer las frecuencias génicas de los SNPs rs222749 (P91S), rs222747 (M315I), rs224534 (T469I) y rs8065080 (I585V) del gen *TRPV1* en población general estudiantil de las Universidades de Colima y Guadalajara.

**Material:** Se incluyeron muestras de sangre periférica de 203 estudiantes, 103 y 100 de las Universidades de Colima y Guadalajara, respectivamente. A todos los participantes se les realizó una encuesta que incluían variables biológicas, antropométricas y de estilo de vida, además se les determinó el perfil de lípidos y química sanguínea de tres elementos.

**Métodos:** La extracción de ADN se realizó por el método CTAB/DTAB. La identificación de los cuatro polimorfismos del gen *TRPV1* se realizó por PCR tiempo real mediante sondas TaqMan. Las frecuencias genotípicas y alélicas se determinaron mediante el conteo directo. Los haplotipos se establecieron con el programa Arlequín v3.1. Las medias, DE, pruebas de t-student y ANOVA se realizaron con el programa SPSS V 20.

**Resultados:** Los promedios del grupo estudiado fueron: edad 20.8±3.2 (años), IMC 24.0±4.1 (kg/m<sup>2</sup>), glucosa 76.2±7.8 (mg/dL), colesterol total 149.6±34.1 (mg/dL) y triglicéridos 88.3±54.7 (mg/dL), HDL 48.7±11.7, LDL 83.4±29.5 y VLDL 17.3±10.3, presión arterial sistólica (PAS) 110.6±14.3 y diastólica (PAD) 71.7±10.6 (mmHg).

En la tabla 1 se muestran las frecuencias genotípicas y alélicas de los cuatro polimorfismos estudiados.

**Tabla 1. Frecuencias genotípicas y alélicas de los polimorfismos del gen TRPV1 n=203.**

Gene TRPV1 n (%)								
	rs222749		rs222747		rs224534		rs8065080	
Genotípicas	GG	160 (78.8)	GG	94 (46.3)	GG	44 (21.7)	CC	30 (14.8)
	GA	43 (21.2)	GC	89 (43.8)	GA	110 (54.2)	CT	91 (44.8)
	AA	---	CC	20 (9.9)	AA	49 (24.1)	TT	82 (40.4)
Alélicas	G	363 (89.4)	G	277 (68.2)	G	198 (48.8)	C	151 (37.2)
	A	43 (10.6)	C	129 (31.8)	A	208 (51.2)	T	255 (62.8)

Se observaron 13 haplotipos de los 32 posibles, siendo los de mayor frecuencia: GGGT (45.8%) y GCAC (21.9%). Solo un par de sitios polimórficos se encontró en desequilibrio de ligamiento, rs222747/rs224534 ( $r^2=0.4676$ ,  $p<0.0001$ ). El análisis de la relación de los genotipos y alelos con las variables estudiadas solo mostró diferencias estadísticamente significativas para: rs222749 (PA diastólica: GG 70.9 vs GA 74.7 mmHg;  $p=0.040$ ) y rs224534 (PA sistólica: GG 107.1 vs GA 113.2 mmHg;  $p=0.022$ , y HDL: GA 47.4 vs AA 53.9 mg/dL  $p=0.035$ ).

**Conclusiones:** Se encontró relación del rs222749 con PAD y del rs224534 con la PAS y HDL y se establecieron las frecuencias de los polimorfismos rs222747, rs222749, rs224534, rs8065080 del gen *TRPV1* en población general por primera vez en México, las cuales ayudarán en estudios posteriores para relacionarlos con enfermedades de impacto en la salud.

**Agradecimientos:** Unidad de Atención Primaria para la Salud Universitaria del CUCS, UdeG y Facultad de Medicina, Universidad de Colima.

### Bibliografía:

- Binder A, et al. 2011, PLoS ONE 6(3): e17387.
- Sadeh M, et al. 2013, IMAJ, 15.
- Dias AG, et al. 2013, Chem. Senses 38: 137-145.
- Van Esch A, et al. 2009, BMC Gastroenterology, 9:97.
- Smith L, et al. 2012, Respiratory Research, 13:26.

## INCIDENCIA DE LABIO Y PALADAR HENDIDO EN MÉXICO Y EN JALISCO EN EL PERIODO DE 2003-2016

Marian Eliza Izaguirre Pérez<sup>1</sup>, María de los Ángeles Gutiérrez Franco<sup>1</sup>, José Alejandro Izaguirre Pérez<sup>1</sup>, Alfredo Muñoz López<sup>2</sup>, José de Jesús López Gutiérrez<sup>1</sup>.

(1) Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara.

(2) Facultad de Medicina y Psicología, Universidad Autónoma de Baja California

Correo electrónico: [marian\\_eliza@hotmail.es](mailto:marian_eliza@hotmail.es) (autor principal) [mgutier\\_gene@hotmail.com](mailto:mgutier_gene@hotmail.com) (asesor principal)

*Palabras clave:* Labio y paladar hendido, epidemiología, México.

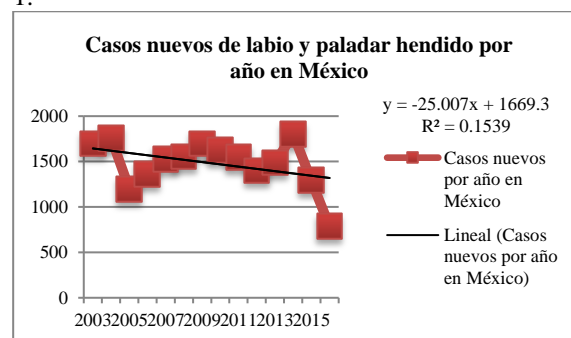
**Introducción.** El labio y paladar hendido son defectos del desarrollo embrionario producidos por herencia poligénica o multifactorial, consideradas las malformaciones congénitas más frecuentes de todas las afecciones de cara, con incidencia de 1 por cada 800 a 1,000 nacidos vivos (1), con una relación varones:mujeres de 2:1 (2), en México ocupan el primer lugar entre todas las malformaciones congénitas (3). El paladar hendido consiste en la fisura media longitudinal de la bóveda palatina, que comunica la cavidad bucal con la nasal, siendo un trastorno en la fusión de las masas mesenquimatosas de los procesos palatinos. El labio hendido es producto de la unión deficiente entre el proceso frontonasal y el proceso maxilar; afecta el labio superior y puede localizarse en uno u otro lado de la línea media siendo más frecuente del lado izquierdo y, en un 50% de los casos, coexiste con el paladar hendido (2 y 4).

**Objetivo.** Identificar la incidencia de labio y paladar hendido en el estado de Jalisco y a nivel nacional, al igual que crear un estimado para años futuros.

**Material y métodos.** Se revisaron los datos reportados en el Sistema Único para la Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) provenientes de la Secretaría de Salud, IMSS, DIF, PEMEX, SEDENA, SEMAR y otras en un periodo de 14 años (2003-2016).

**Resultados.** Se reportaron un total de 20,744 casos nuevos. Los 3 estados con mayor prevalencia de casos nuevos son el Estado de México con 3,762 casos, seguido por Jalisco con 3,150 casos y Veracruz con 2,113 casos. Mientras que los 3 estados con menor número de casos nuevos son Colima con 58 casos, seguido por Nayarit con 59 casos y cerrando la lista con 73 casos Campeche. Se calculó el promedio de casos nuevos de labio y paladar hendido en la República Mexicana el cual fue de 1,482 pacientes por año, mientras que el de Jalisco fue de 225. Esto refleja que el 15.18% de los casos en la República Mexicana se presentaron en Jalisco. En este periodo se diagnosticaron en México un total de 12,190 pacientes del sexo masculino y 8,554 del sexo femenino reflejando una relación de 1.42:1. Con el propósito de obtener una estimación a futuro, se realizó un ajuste de curvas con los datos del periodo 2003-2016 para México, con los cuales se obtuvo un modelo que aproxima la tendencia del número de casos nuevos

para años futuros. Utilizando este modelo se aproximó la cantidad de casos nuevos para los años 2020, 2025 y 2050. La estimación obtenida fue de: 1,219 casos nuevos para el 2020, 1,094 para el 2025 y de 469 para el 2050, esto se aprecia en la Figura 1.



*Figura 1: Ajuste de curva para la expectativa de la incidencia de casos nuevos de labio y paladar hendido en la República Mexicana.*

**Conclusiones.** Los estudios epidemiológicos son de gran relevancia, gracias a que proporcionan información que nos permite conocer el impacto actual del labio y paladar hendido. De igual modo los resultados encontrados en esta investigación no se encuentran muy alejados de las estadísticas mundiales, puesto que el labio y paladar hendido sigue siendo la malformación congénita más común de cara en México y en el mundo. Por lo que se espera la realización de estudios complementarios, para de este modo corroborar los casos por medio del Registro Nacional de Malformaciones Congénitas y evaluar las tasas nacionales.

**Agradecimientos:** Al departamento de epidemiología de la Secretaría de Salud de Jalisco por su gran disposición al proveer los datos del SUIVE.

**Bibliografía:** (1) Gómez G. R., Lara N. R.. Incidencia de labio y paladar hendido en México:2003-2006. (2008)Revista ADM, 6, 309-313. 2) Carbajal, M. Características epidemiológicas en pacientes con fisura labiopalatina. (2009) Investigación Materno Infantil, Vol.1(No. 3), 105-109. (3) Marazita M. L. The Evolution of Human Genetic Studies of Cleft Lip and Cleft Palate. (2012). Annu Rev Genomics Hum Genet., 13, 263-283. (4) Contreras-Acevedo F.M., et al. Incidencia de labio y paladar hendido en el Hospital General "Dr. Aurelio Valdivieso" del estado de Oaxaca de 2008 a 2010. (2012) Cirugía y Cirujanos, 80, 339-344





## ATRIBUTOS DE INFORMATIVIDAD DE MARCADORES X-STR EN POBLACIÓN DEL OCCIDENTE DE MÉXICO

Yadira Medina Mora, José Fernando Rivas Solís, Yeminia Maribel Valle Delgadillo, David Israel Javalera Castro, Adrián Daneri Navarro, Alicia del Toro Arreola, Antonio Topete Camacho, Antonio Quintero Ramos\*

Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara. Sierra Mojada No. 950. Col. Independencia, Guadalajara, Jalisco, México, CP. 44340. e-mail: yadhi\_89@hotmail.com, \*antquintero@yahoo.com.mx

Palabras clave: *DXS7424, GATA17D05, GATA31E08*

**Introducción.** Los STRs son repeticiones cortas en tándem cuya unidad de repetición es menor a 9 nucleótidos<sup>1</sup>. Los STRs localizados en el cromosoma X (X-STRs) optimizan la informatividad de todo un sistema de marcadores genéticos especialmente en identificación femenina y/o cuando la muestra está contaminada con material genético masculino, pruebas de maternidad, pruebas de paternidad con hijas involucradas, casos de ausencia del padre, mediante la participación de la abuela paterna y/o hijas biológicas y en pruebas de parentesco complejas como el incesto<sup>2</sup>.

El objetivo del estudio fue establecer las frecuencias alélicas, el estatus del desequilibrio de ligamiento y los parámetros forenses de los marcadores DXS7424, GATA17D05, GATA31E08 en población del Occidente de México.

**Material.** NH<sub>4</sub>Cl 0.144M, (NH<sub>4</sub>)HCO<sub>3</sub> 0.01M, Tris 10 Mm, SDS 10%, NaCl 400 Mm, EDTA 0.002M, Ácido bórico 0.89 M. Geles de poliacrilamida al 7% (19:1). AgNO<sub>3</sub> al 2%. dNTPs 10 Mm.

**Métodos.** Se extrajo ADN de 107 mujeres no relacionadas, mediante el método de precipitación con sales de Miller<sup>3</sup>. Se amplificó por PCR<sup>4</sup>, posteriormente electroforesis y tinción con nitrato de plata<sup>4</sup>. Las frecuencias alélicas se establecieron por conteo directo a partir de los genotipos. El equilibrio Hardy-Weinberg y el desequilibrio de ligamiento se estimaron con el programa GDA.

**Resultados.** En el cuadro 1 se muestran parámetros forenses de tres X-STR. Se observaron 23 alelos (6-17), entre los tres marcadores. El DXS7424 exhibió el más alto índice de heterocigosidad ( $H_{e_{obs}}=0.7570$ ). Los alelos con mayor frecuencia fueron 14 (0.2523), 11 (0.3645) y 12 (0.3458) en DXS7424, GATA17D05 y GATA31E08 respectivamente.

No existe desequilibrio de ligamiento por cada par de *loci* entre los tres marcadores:

DXS7424/GATA17D05	(p=0.9684)
DXS7424/GATA31E08	(p=0.0744)
GATA17D05/GATA31E08	(p=0.6357)

*Tabla 1. Parámetros forenses de tres marcadores X-STR*

	DXS7424	GATA17D05	GATA31E08
<b>p (EHW)</b>	0.1940	0.0625	0.0606
<b>H(exp)</b>	0.8040	0.7790	0.7830
<b>H(obs)</b>	0.7570	0.6822	0.7290
<b>PIC</b>	0.7700	0.7500	0.7500
<b>PD</b>	0.924	0.908	0.916
<b>PE</b>	0.522	0.401	0.474
<b>ITP</b>	2.06	1.57	1.84

EHW=valor de p para equilibrio Hardy-Weinberg. H(exp)=Heterocigosidad esperada. H(obs)=Heterocigosidad observada. PIC=Contenido de Información Polimórfica. PE=Probabilidad de Exclusión. PD=Probabilidad de Discriminación. ITP= Índice Típico de paternidad.

**Conclusiones.** Los marcadores DXS7424, GATA17D05 y GATA31E08 por sus altos valores de PD complementan de manera eficiente el análisis de marcadores autosómicos, especialmente cuando se trata de identificación femenina.

**Agradecimientos.** A CONACYT por la beca que se me otorga para realizar estudios de doctorado. A Universidad de Guadalajara por el apoyo Pro-SNI al Dr. AQR, de donde se financió la investigación.

### **Bibliografía.**

- 1 Padeken J., Zeller P., & Gasser SM. 2015. *Curr Opin Genet Dev* (31):12–19
- 2 Gusmão L., Alves C., Gomes I., & Sánchez-Diz, P. 2012. *Methods Mol Biol.* (830):57–71.
- 3 Castro JEZ. *Manual de Técnicas Básicas de Biología Molecular.* UADY; 2005. p. 31-33, 39, 43-52
- 4 Xch (<http://www.chrx-str.org/>) 2015.

# ASOCIACIÓN DE LOS POLIMORFISMOS DE LA PARAOXONASA 1 (*PON1*) EN UNA POBLACIÓN CON SOBREPESO Y OBESIDAD INFANTIL DE YUCATÁN.

Puerto Rajón Karla Pamela<sup>1</sup>, González Herrera Lizbeth<sup>1</sup>, Pérez Mendoza Gerardo<sup>1</sup>.

1) Laboratorio de Genética, Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán, México.  
biologia.puerto@gmail.com, gerardo.perez@correo.uady.mx

Palabras clave: *Obesidad, polimorfismos, PON1*

**INTRODUCCIÓN:** La obesidad se trata de una enfermedad compleja y multifactorial que puede iniciarse en la infancia, y se caracteriza por un exceso de grasa corporal que coloca al individuo en una situación de riesgo para la salud (1). Se ha demostrado que la alteración de la secuencia génica de la paraoxonasa 1 (*PON1*) en niños obesos es un posible marcador del desarrollo temprano de la obesidad. La *PON1* es una enzima presente en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) con actividad antioxidante, por lo que se le atribuyen propiedades anti-aterogénicas (2). El objetivo de este trabajo fue determinar la asociación de los polimorfismos de la paraoxonasa 1 (*PON1*) -108CT, Q192R y L55M en niños con sobrepeso y obesidad infantil de Yucatán.

**MATERIAL:** Se estudió una muestra de 647 infantes en total, 251 con obesidad, 85 con sobrepeso y 311 con normo peso (peso adecuado) de diferentes escuelas primarias públicas de Mérida, Yucatán.

**MÉTODOS:** Se extrajeron las muestras con el método de precipitación salina descrito por Bunce y col. (3), luego se procedió con la integración y pureza del ADN. Por último, se determinaron los polimorfismos, por PCR en tiempo real.

**RESULTADOS:** Se determinaron las frecuencias genotípica y alélica de los polimorfismos -108CT, Q192R y L55M, en el polimorfismo -108CT siendo el más frecuente el genotipo CT (35%) en la población obesidad, en Q192R el genotipo QR (49%) en la población obesidad, en L55M el genotipo LL (57%) en la población obesidad. En las frecuencias de los alelos de los polimorfismos -108CT, Q192R y L55M, el más frecuente en -108CT fue el alelo C (56.9%) en obesidad, en Q192R fue el alelo Q (52.3%) en obesidad, en L55M fue el alelo L (84.2%) en la población normo peso.

Tabla 1. *Asociación de los polimorfismos -108CT, Q192R y L55M en grupos de niños con obesidad y normo peso de Yucatán*

Genotipo	Normo peso	Obesidad	OR, (IC del 95%), valor de p.
CC	85	57	REFERENCIA
CT	94	100	1.58 (1.02-2.45) 0.02
TT	46	29	0.94 (0.52-1.66) 0.88
C	264	214	REFERENCIA
T	186	188	1.04 (0.79-1.38) 0.77
QQ	71	62	REFERENCIA
QR	149	132	1.01 (0.67-1.53) 1.00
RR	91	86	0.70 (0.43-1.13) 0.18
Q	291	266	REFERENCIA
R	331	244	0.83 (0.66-1.06) 0.14
LL	183	145	REFERENCIA
LM	74	49	0.83 (0.54-1.27) 0.45
MM	4	7	2.20 (0.63-7.69) 0.23
L	440	339	REFERENCIA
M	82	63	0.99 (0.69-1.42) 1.00

\*. Población mayor al percentil 95. Prueba exacta de Fisher a dos colas.  
OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza. (p<0.05).

**CONCLUSIÓN:** En el análisis de asociación, el genotipo CT representa un posible factor de riesgo a presentar obesidad (p 0.02) en esta población estudiada.

**AGRADECIMIENTOS:** A FONSEC-CONACYT SALUD-2012-01-180512

## BIBLIOGRAFÍAS:

1. Quizán Plata, T., Álvarez Hernández, G., Espinoza López, A. (2007). Obesidad infantil: el poder de la alimentación y la actividad física. Revista Universidad de Sonora. URL disponible en: <http://www.revistauniversidad.uson.mx/revistas/22-22articulo%203.pdf>
2. Tejero María Elizabeth. (2008). *Genética de la obesidad*. Bol. Med.Hosp.Infant. Mex. Vol.65. No. 5, 441-443.
3. Bunce, M. PCR-SSP Typing. In: Bidwell JL, Navarrete, C. (2000). *Histocompatibility testing*. London Imperial College Press; 362-390.

## PARÁMETROS DE INTERÉS FORENSE DE 15 MARCADORES STRS EN TRES POBLACIONES DE GUATEMALA

**José Alonso Aguilar-Velázquez, Mishel Stephenson-Ojea, Marco Antonio García-King, Héctor Rangel-Villalobos.**

Instituto de Investigación en Genética Molecular, Centro Universitario de la Ciénega, Universidad de Guadalajara, Ocotlán, Jalisco; Doctorado en Genética Humana, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jalisco. @mail: [JA.AguilarVelazquez@gmail.com](mailto:JA.AguilarVelazquez@gmail.com)

**Palabras Clave.** *Short tandem repeats; Identifiler®; Guatemala.*

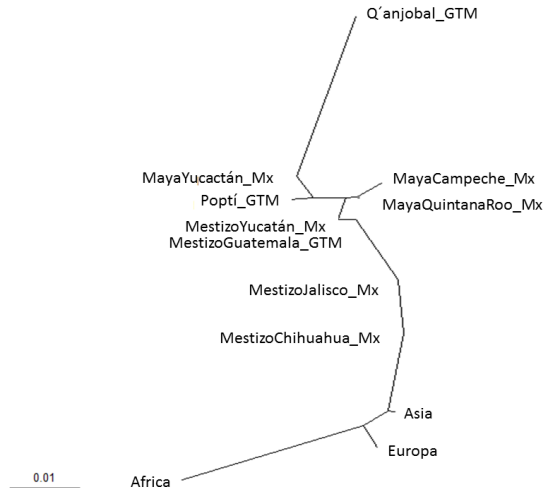
**Introducción.** Los microsatélites o *short tandem repeats (STRs)*, son los marcadores de elección en identificación humana (1). Sin embargo, para su uso forense se requieren estudios poblacionales en los que se estimen frecuencias alélicas, parámetros de interés forense (2), se compruebe el equilibrio Hardy-Weinberg (EHW) y desequilibrio de ligamiento (DL), y se comparen con otras poblaciones. Esta información es relevante en Guatemala debido a la alta tasa de desapariciones y asesinatos que ocurrieron en ese país derivado de la guerra civil (3). En Guatemala existen dos poblaciones principales: los mestizos y las etnias mayas que conforman cerca del 40% de la población total, cuya información de los parámetros forenses es escasa.

**Objetivo.** Determinar los parámetros de interés forense de 15 STRs en tres poblaciones de Guatemala para su confiable aplicación en identificación humana.

**Material.** Un total de 159 muestras de ADN extraído de sangre líquida y manchas de sangre en papel FTA® pertenecientes a una población mestiza (Ciudad de Guatemala) y dos poblaciones mayas de Guatemala (Q'anjobal y poptí). Se obtuvo consentimiento informado de todos los participantes.

**Métodos.** Se amplificaron muestras de ADN con el kit Identifiler® y se corrieron por electroforesis capilar en el secuenciador ABI Prism 3130 (Applied Biosystems) bajo las recomendaciones del proveedor. Las frecuencias alélicas y parámetros forenses se calcularon con el programa PowerStats. Las distancias genéticas se determinaron con el programa GDA y el árbol neighbor-joining (NJ) se realizó con el software Treview 1.6.6.

**Resultados.** Se estimaron las frecuencias alélicas de los 15 marcadores autosómicos incluidos en el kit Identifiler®, cuya distribución de genotipos se encontró en EHW y mostraron estar en equilibrio de ligamiento. Se estimaron los distintos parámetros de interés forense y distancias genéticas, incluyendo las siguientes poblaciones: Europeos, africanos, mestizos y grupos mayas de México (Fig.1).



**Fig. 1. Árbol Neighbor-Joining:** representación gráfica de las distancias genéticas entre tres poblaciones mayas de Guatemala y poblaciones del mundo. Mx: México; GTM: Guatemala.

**Conclusiones.** Se reportaron los parámetros forenses de tres poblaciones de Guatemala no estudiadas previamente. El poder de discriminación y poder de exclusión combinado fue >99.9999% y >99.999%, respectivamente, en las poblaciones analizadas, lo que garantiza su utilidad en casos de identificación humana.

**Agradecimientos.** A los voluntarios que participaron en este estudio.

### Bibliografía.

- Butler JM. Genetics and genomics of core short tandemrepeat loci used in human identity testing.2006.J ForensicSci. 51: 253.
- García-Fernández O. Parámetros en identificación forense y criminalística biológica. En: Martínez Jarreta MB, editora. La prueba del ADN en medicina forense. 1999. Barcelona: Masson; p. 286-95.
- Sabino C. Guatemala, la historia silenciada (1944-1989). Tomo II: El dominó que no cayó. 2008.Fondo de cultura Económica, México.

# ASOCIACIÓN DE POLIMORFISMOS DE UN SOLO NUCLEÓTIDO DE LOS GENES *APLN*, *APLNR* Y *MTHFR* CON LA PRESENCIA DE HIPERTENSIÓN ESENCIAL EN LAS MUJERES MESTIZAS YUCATECAS POSMENOPÁUSICAS

Jennifer Alcántara Blancarte<sup>1</sup>, Dulce Adeí Jiménez Hernández<sup>2,6</sup>, Thelma Canto Cetina<sup>3</sup>, Javier Cano<sup>5</sup>, Rosa Esteban<sup>2</sup>, Patricia Canto<sup>5</sup>, Ramón Mauricio Coral Vázquez<sup>2,6</sup>.

<sup>1</sup>Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM. <sup>2</sup>Sección Estudios de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina-IPN. <sup>3</sup>Laboratorio de Biología de la Reproducción, Centro de Investigaciones Regionales “Dr. Hideyo Noguchi”, Universidad Autónoma de Yucatán. <sup>4</sup>Unidad de Investigación en Obesidad, Facultad de Medicina-UNAM. <sup>5</sup>Clínica de Obesidad, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”. <sup>6</sup>Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE.

[jenny\\_ferab@yahoo.com](mailto:jenny_ferab@yahoo.com), [rmcoralv@gmail.com](mailto:rmcoralv@gmail.com)

Palabras clave: *MTHFR*, hipertensión arterial esencial, postmenopausia

**Introducción.** La hipertensión arterial esencial (HE) se define como una presión sistólica igual o superior a 140 mmHg y una presión arterial diastólica igual o mayor a 90 mmHg, sin un origen definido. En el mundo, las enfermedades cardiovasculares son responsables de cerca de 17 millones de muertes al año. La HE es el principal factor de riesgo de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas, afectando aproximadamente al 60% de las mayores de 65 años. La deficiencia de estrógeno se asocia con deterioro del endotelio, porque produce sustancias que regulan la dilatación y contracción de los vasos. Recientemente, genes como *Apelina* (*APLN*) y su receptor (*APLNR*) se han relacionado con enfermedades cardiovasculares como insuficiencia cardíaca crónica y trastornos metabólicos relacionados con HE. Asimismo, existen varios SNPs y estudios de asociación del gen de la Metiltetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) y la presencia de HE.

Es por eso que se analizó si SNPs y/o haplotipos de los genes *APLN* (rs3761581 y rs56204867), *APLNR* (rs7119375 y rs10501367) y *MTHFR* (rs1801133 y rs13306560) están asociados con la presencia de HE en mujeres yucatecas mestizas posmenopáusicas.

**Material.** PCR TaqMan Allelic Discrimination Assay (Applied Biosystems). Paquete estadístico SPSS v16.0 (IBM Company).

**Métodos.** Se analizaron 356 muestras de DNA de mujeres mestizo-yucatecas posmenopáusicas (178 casos con HE y 178 controles sin HE). La identificación de los alelos se realizó mediante ensayo de discriminación alélica por PCR. Para el análisis se utilizó regresión logística multinomial e identificar los predictores de HT esencial; ajustando por posibles variables confusoras.

**Resultados.** En ninguno de los SNPs y bajo varios modelos de herencia (dominante, recesivo y aditivo) se encontró asociación de estos con la presencia de HE. Con respecto al SNP rs1801133 del gen *MTHFR*, el análisis en un modelo aditivo sugiere una tendencia de asociación del alelo T con un mayor riesgo a la enfermedad (OR=1.62 con una p= 0,067) (**Tabla 1**).

**Conclusiones.** En la población estudiada ninguno de los polimorfismos analizados se asoció significativamente

**Tabla 1. Asociación de los polimorfismos, las frecuencias alélicas y genotípicas con análisis en modelo aditivo.**

SNP	Frecuencia genotípica (%)					Modelo aditivo	
	CC	CA	AA	A *	C	OR (95% CI)	P
<b>rs3761581</b>							
Controles	2 (0.01)	21 (0.12)	155 (0.87)	0.93	0.07	0,826	0,545
HT	1 (0.01)	19 (0.11)	158 (0.89)	0,94	0,06	(0.445 - 1.534)	
<b>rs56204867</b>							
Controles	155 (0.87)	21 (0.12)	2 (0.01)	0,93	0,07	0,808	0,502
HT	159 (0.89)	18 (0.10)	1 (0.01)	0,94	0,06	(0.433 - 1.507)	
<b>rs7119375</b>							
Controles	98 (0.55)	68 (0.38)	12 (0.07)	0,74	0,26	1,006	0,976
HT	100 (0.56)	66 (0.37)	12 (0.07)	0,75	0,25	(0.698 - 1.499)	
<b>rs10501367</b>							
Controles	13 (0.07)	69 (0.39)	96 (0.54)	0,73	0,27	0,967	0,856
HT	12 (0.07)	66 (0.37)	100 (0.56)	0,75	0,25	(0.672 - 1.391)	
<b>rs13306560</b>							
Controles	0 (0)	12 (0.07)	166 (0.93)	0,97	0,03	0,653	0,403
HT	0 (0)	8 (0.04)	170 (0.96)	0,98	0,02	(0.240 - 1.775)	
<b>rs1801133</b>							
Controles	46 (0.26)	88 (0.49)	44 (0.25)	0,49	0,51	1,62	0,067
HT	49 (0.28)	99 (0.56)	30 (0.17)	0,45	0,55	(0.963 - 2.724)	

con HE. Esto resultó ser diferente a lo observado en investigaciones previas de nuestro grupo de trabajo en población mestiza mexicana, donde los polimorfismos del gen *APLNR* se asociaron con protección, al igual que el SNP rs1801133 del gen *MTHFR*. Contrariamente, el SNP rs13306560 del gen *MTHFR* se ha asociado fuertemente con un mayor riesgo de la enfermedad en la misma población.

## Agradecimientos

Este trabajo contó con el apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, México (Subprograma: 2011-C01-161909). Jennifer Alcántara B. fue apoyada por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT, México).

## Bibliografía

- Aranda LP, Aranda LF, Aranda GP. 2003. *Gac Med Bilbao* 100; 85-92.
- Esteban MR, Pérez RJ, Vargas AG, Martínez RN, Cano ML, et al. 2016. *Exp Mol Pathol* 101(1); 105-109.
- Guéant RR, Guéant JL, Debard R, Thirion S, Hong LX, et al. 2006. *Am J Clin Nutr* 83(3); 701-707.
- Juárez VR, Canto P, Canto CT, Rangel VH, Rosas VH, et al. 2010. *Dis Markers* 28(5); 323-331.
- Tomaszewski M, Debiec R, Braund PS, Nelson CP, Hardwick R, et al. 2010. *Hypertension* 56; 1069-76.

## POTENCIAL ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO rs6265 DEL HGNC:1033 EN LA MEMORIA DE TRABAJO

Silvia Cisneros-Luna<sup>1</sup>, Talía V. Román-López<sup>1</sup>, Juan Antonio González-Barríos<sup>2</sup>, Carlos Sánchez-Gachuz<sup>1</sup>, Elías Mina-Solórzano<sup>1</sup>, Mónica Méndez-Díaz<sup>3</sup>, Oscar Próspero-García<sup>3</sup>, Alejandra E. Ruiz-Contreras<sup>1\*\*\*</sup>

Grupo de Neurociencias:<sup>1</sup>Lab. de Neurogenómica Cognitiva, Fac. de Psicología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). <sup>2</sup>Lab. de Medicina Genómica, Hospital 1° de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE). <sup>3</sup>Lab. de Cannabinoides, Depto. Fisiología, Fac. de Medicina, UNAM.

\*\*\*aleruiz@unam.mx

rs6265, HGNC:1033, memoria de trabajo.

**Introducción.** El HGNC: 1033 (locus 11p14.1) codifica para el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, por sus siglas en inglés) que se encarga del mantenimiento de la densidad dendrítica y de favorecer la actividad persistente de las neuronas de la corteza prefrontal e hipocampo (1). Un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) funcional de este gen, ubicado en el codón 66, da como resultado tres diferentes genotipos asociados al aminoácido para el que codifica (Val66Met) (2). En investigaciones previas, se ha reportado que la sustitución de Met, conduce a una disminución de BDNF en las terminales axónicas (3). Conductualmente, se ha asociado este polimorfismo con un detrimento de la memoria de trabajo en portadores Met (4,5,7). La memoria de trabajo es la capacidad de mantener y manipular información a fin de guiar la conducta subsecuente (6). Sin embargo, los hallazgos sobre el detrimento de la eficiencia en la memoria de trabajo en los portadores Met no han distinguido si se debe a alteraciones en uno o en los dos procesos de memoria de trabajo, el mantenimiento y/o la manipulación de información. El objetivo de la presente investigación fue evaluar si existía una asociación diferencial de los genotipos del rs6265 con el mantenimiento y la manipulación de información.

**Material.** *Análisis Genético:* A partir de muestras sanguíneas se realizó la extracción de ADN con el Kit Ilustra Blood Genomic para su posterior genotipificación a través de discriminación alélica por medio de sondas Taqman.

**Método.** *Participantes:* 39 jóvenes mexicanos, resultaron en 30 Val/Val y nueve portadores Met, sin antecedentes neurológicos ni psiquiátricos.

*Tareas computarizadas de memoria de trabajo, igualdad a la muestra retrasada:* Los participantes fueron evaluados por medio de dos tareas computarizadas de mantenimiento (almacenar color y forma de figuras irregulares) y manipulación (rotación de figuras irregulares) con el software E-Prime v.2.0 (Psychology Software Tools, Pittsburg, PA). Se calculó el índice de discriminación  $d'$ , que indica el grado de eficiencia de la memoria de trabajo, y contempla las respuestas correctas y las falsas alarmas.

Se empleó un Análisis de varianza mixto de 2x2 (Genotipos x Proceso).

**Resultados.** Se observó una diferencia significativa en función del genotipo para  $d'$ . Los participantes Val/Val, obtuvieron un mayor índice  $d'$ , que los portadores Met, (Fig. 1). Se observó mayor  $d'$  asociada al mantenimiento comparado a la manipulación; no se observó una interacción significativa.

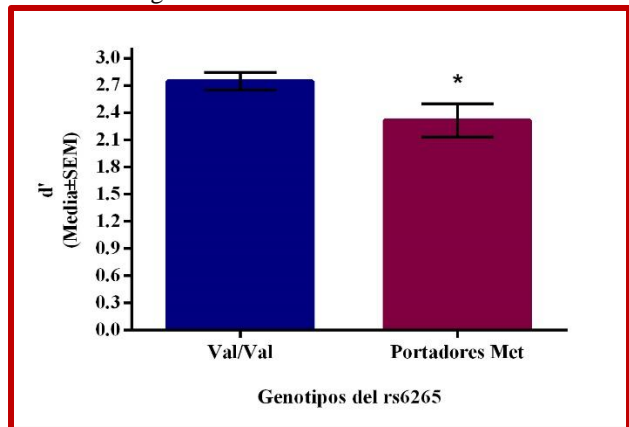


Fig. 1. Media y error estándar de la media (+SEM) de  $d'$  en función del genotipo del rs6265.

**Conclusiones.** Los portadores Met del rs6265 del HGNC: 1033, tuvieron menor eficiencia en memoria de trabajo que los Val/Val, sin importar el proceso evaluado. Nuestros resultados replican lo observado en otras poblaciones (7). Potencialmente, otros procesos que interactúan con la memoria de trabajo, como el control inhibitorio de la atención, podrían tener una asociación con el rs6265 y explicar las diferencias de los genotipos en la eficiencia en la memoria de trabajo.

**Agradecimientos.** Financiamiento de DGAPA-PAPIIT IN219516 a AERC, IN218316 a OPG; IA2071416 a MMD e ISSSTE-010.2015 a JAGB.

### Bibliografía

- Galloway, E. et al. (2008). Prog. Brain Res., 169, 251-66.
- Egan, M. et al. (2003). Cell, 112 (2), 257-269.
- Chen, Z. et al. (2004). J. Neurosci., 24(8),4401-4411
- Chen, C. et al. (2015). Medicine, 94, 1-6.
- Chen, W. et al. (2016). Front. Hum. Neurosci., 10, 1-3.
- D'Esposito, et al. (2000). Exp. Brain Res., 133, 3-11.
- Erickson, K. et al. (2013). Perspect. Psychol. Sci., 24(9), 1770-1779.



## ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO rs6214 DEL GEN *IGF1* Y EL CONSUMO DE LECHE EN EL IMC EN POBLACIÓN MEXICANA

Grijalva Avila Julio<sup>1§</sup>, Villanueva Fierro Ignacio<sup>1‡</sup>, Rivera Sánchez Gildardo<sup>2</sup>, Loera Castañeda Verónica<sup>1</sup>, Chairez Hernández Isaías<sup>1</sup>, Lares Asef Antonio<sup>1</sup>, Martínez Estrada Sandra<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Centro interdisciplinario de investigación para el desarrollo integral unidad Durango (CIIDIR-IPN). <sup>2</sup>Centro de Biotecnología Genómica (CBG-IPN). §[jgrijalva69@gmail.com](mailto:jgrijalva69@gmail.com), ‡[ifierro62@yahoo.com](mailto:ifierro62@yahoo.com)

*Polimorfismo, obesidad, IGF-1*

**Introducción.** La obesidad es una enfermedad crónica degenerativa que afecta al 75% de la población de México (1). México ocupa el 4º lugar a nivel mundial en consumo de leche, la cual ha sido relacionada con una reducción del IMC, debido a sus nutrientes y proteínas (2), como la IGF-1 la cual se ve afectada en sus niveles por la presencia del polimorfismo rs6214 (3). El objetivo fue determinar la asociación entre la presencia del SNP rs6214 y el consumo de leche con el IMC en personas del estado de Durango.

**Materiales.** Sonda taqman Genotyping Assay 40 X (C\_11495137\_10, Thermo Fisher Scientific),

**Métodos.** Se efectuó un estudio de asociación, transversal, en personas de la ciudad de Durango, de 20 a 59 años de edad, que consumieran leche y que tuvieran obesidad. Se tomaron medidas antropométricas mediante equipos de composición corporal. Los ensayos de genotipificación se realizaron por PCR-RT, mediante la metodología TaqMan® Pre-Designed SNP Genotyping Assays. Se usó el test de  $\chi^2$ , odds ratio, utilizando los modelos de herencia codominante, dominante y recesivo.

**Resultados.** Participaron 99 pacientes previo consentimiento informado, de los cuales el 28% consumía leche y el 6% no consumía, ambos grupos en normal peso, asociando de manera significativa el consumo de leche con el IMC. En la tabla 1 se puede observar que el consumo de leche es un factor protector para la presencia de obesidad. El OR para el genotipo respecto a las medidas antropométricas mostró que es un factor protector para la presencia de IMC elevado y masa grasa. Mientras que el OR del polimorfismo respecto a masa magra, muestra que la presencia del alelo mutado nos confiere un factor de riesgo de presentar niveles de masa magra elevados.

Tabla 1. *Análisis de riesgo del consumo de leche con respecto a la obesidad*

Consumo de leche	Obesidad		OR	Lc 95%
	Si	No		
Si	29	33	0.32	0.8-0.11
No	27	10		

Tabla 2. *Análisis de riesgo de un genotipo en función del modelo de herencia con respecto a la masa magra*

Modelo	Genotipo	↓Me	↑Me	OR	Lc 95%
CO	CC	30	18	1	
	CT	13	25	3.20	1.3-7.65
	TT	6	3	0.83	0.16-4.06
	Alelo c	73	61	1	
	Alelo T	25	31	1.48	0.79-2.76
DO	CC	30	18	1	
	CT-TT	19	28	2.45	1.08-5.53
RE	CC-CT	43	43	1	
	TT	6	3	0.5	0.11-2.11

Tabla 3. *Análisis de riesgo de un genotipo en función del modelo de herencia con respecto al IMC*

Modelo	Genotipo	↓Me	↑Me	OR	Lc 95%
CO	CC	24	25	1	
	CT	16	22	1.32	0.55-3.12
	TT	10	2	0.19	0.05-0.68
	Alelo C	64	72	1	
	Alelo T	36	26	0.64	0.34-1.18
DO	CC	24	25	1	
	CT-TT	26	24	0.88	0.37-2.08
RE	CC-CT	40	47	1	
	TT	10	2	0.17	0.04-0.71

**Conclusiones.** Se observó que existe asociación entre el consumo de leche y obesidad, por lo cual el consumo de leche proporciona un factor protector para la aparición de obesidad. La presencia del alelo mutado se asocia con un mayor índice de masa magra y un menor IMC, lo que Aunado al consumo de leche proporcionan factores que ayudan a prevenir y reducir la obesidad.

**Agradecimientos:** este trabajo se realizó gracias al apoyo del CONACYT y del CIIDIR-IPN

### Bibliografía

- (1) Kokkoris P, Pi-Sunyer FX. Obesity and endocrine disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32(4):895-914. Epub 2004/01/09.
- (2) Weaver J. Classical endocrine diseases causing obesity. *Obesity and Metabolism: Karger Publishers;* 2008. p. 212-28hile. 2010;138:1294-301.
- (3) Velloso CP. Regulation of muscle mass by growth hormone and IGF-I. *British journal of pharmacology.* 2008;154(3):557-68. Epub 2008/05/27.

## ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO C677T DEL GEN *MTHFR* CON SOBREPESO Y OBESIDAD EN UNA POBLACIÓN JOVEN DEL ESTADO DE TAMAULIPAS, MÉXICO

Evelia Leal-Ugarte<sup>1</sup>, Valeria Peralta-Leal<sup>1</sup>, Juan Pablo Meza-Espinoza<sup>1</sup>, Jorge Durán-González<sup>1</sup>, Nelly Macías-Gómez<sup>3</sup>, Ramón Lara-Ramos<sup>4</sup>, Anabel Bocanegra-Alonso<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Facultad de Medicina e Ingeniería en Sistemas Computacionales, <sup>3</sup>CUSUR, U de G, <sup>4</sup>Unidad Académica Multidisciplinaria  
Reynosa Aztlán, UAT  
elugarte@docentes.uat.edu.mx

*Palabras clave: Polimorfismo, gen MTHFR, obesidad.*

**Introducción.** La obesidad en México tiene una alta morbilidad, actualmente ocupa el primer lugar a nivel mundial (1), la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos de más de 20 años, adolescentes y niños fue de 75.5%, 36.3% y 33.2% respectivamente (2). Es una enfermedad multifactorial con un 70% de factores genéticos. Dentro de los genes candidatos que han sido asociados con sobrepeso y obesidad está el gen metilentetrahidrofolato reductasa (*MTHFR*) localizado en la región cromosómica 1p36.3, y codifica para una proteína de 656 aminoácidos. Se han identificado 34 mutaciones y 9 variantes alélicas, el polimorfismo C677T (A222V) es el más común. El genotipo TT del gen *MTHFR* se asocia con una reducción en la disponibilidad de folatos, niveles altos de homocisteína, actividad enzimática reducida y una forma termolábil de la enzima *MTHFR* (3). El objetivo es determinar la asociación del polimorfismo C677T del gen *MTHFR* con sobrepeso y obesidad y parámetros bioquímicos en adultos jóvenes residentes del estado de Tamaulipas.

**Material y métodos.** Se capturaron 316 muestras de individuos con edad promedio de 19 años, 172 con índice de masa corporal (IMC) <25 (controles) y 144 con IMC >25 (sobrepeso/obesidad). El análisis se realizó mediante polimorfismos en la longitud de los fragmentos de restricción (RFLPs), con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), digestión con la enzima *HinfI* y electroforesis en gel de poliacrilamida al 6% con tinción de nitrato de plata.

**Resultados.** Las frecuencias alélicas y genotípicas de asociación con sobrepeso/obesidad no mostraron diferencias estadísticas, los parámetros bioquímicos mostraron significancia estadística de protección.

**Conclusiones.** Este estudio no mostró diferencias significativas entre los diferentes grupos de controles vs sobrepeso y obesos, controles vs sobrepeso y

controles vs obesos, resultados similares se observaron con otros estudios (3), pero contrarios a otros (4). En el grupo con sobrepeso y obesidad en base a los valores obtenidos de triglicéridos y colesterol se observó significancia estadística del genotipo TT para protección, contrario a lo reportado por (5). Estas discordancias pueden ser originadas por varios factores como los criterios de selección, el tamaño de la muestra, el origen étnico, la dieta, la actividad física, la presencia de otros polimorfismos en el gen *MTHFR* y/o de otros genes que codifican enzimas intermediarias en la vía de la homocisteína.

**Agradecimientos.** Proyecto con apoyo de la Universidad Autónoma de Tamaulipas UAT10-SAL-0306. Beca de CONACyT al estudiante RLR.

### Bibliografía

1. World Health Organization. Fact sheet: obesity and overweight. Available online: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (accessed on June 2016).
2. Shamah Levy Teresa et al., Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 ENSANUT MC.
3. Fan SJ et al., Are *MTHFR* C677T and *MTRR* A66G Polymorphisms Associated with Overweight/Obesity Risk? From a Case-Control to a Meta-Analysis of 30,327 Subjects. 2015, *Int J Mol Sci.* 26:16, 11849-63.
4. Tabassum R et al., Genetic variant of *AMD1* is associated with obesity in urban Indian children . 2012, *Plos One* 7:4, 1-9.
5. Zhi X et al., Gender-specific interactions of *MTHFR* C677T and *MTRR* A66G polymorphisms with overweight/obesity on serum lipid levels in a Chinese Han population. 2016, *Lipids Health Dis.* 28:15, 185.



# ESTUDIO DE ASOCIACION DE LOS GENES *PON2* Y *PPARG* COMO FACTORES DE RIESGO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Jesús del Carmen Rodríguez Narváez, Sarai Vivas López, María Fernanda de la Cruz Velueta, Guadalupe Carolina Ortiz Gálvez, Thelma González Castro, Yazmín Hernández Díaz, Candelario Rodríguez Pérez

UJAT, División Académica de Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, Tabasco, México.

JCRN: [jesusgenomica@gmail.com](mailto:jesusgenomica@gmail.com) TBGC: [thelma.glez.castro@gmail.com](mailto:thelma.glez.castro@gmail.com)

Palabras clave: *PON2*, *PPARG*, cardiovascular, meta-análisis

**Introducción:** Las enfermedades cardiovasculares (EC) son una de las causas más importantes de mortalidad en el mundo, y debido a que tienen una etiología multifactorial, es muy importante conocer el papel genético (1,2). En los últimos años, ha habido un creciente interés por la posible relación entre los polimorfismos genéticos de *PON2* y *PPARG* con la susceptibilidad de EC (3,4).

El objetivo de ésta revisión sistemática y meta-análisis fue evaluar la relación de *PON2* (Ser311Cys o S311C) y *PPARG* (His477His o C161T) como factores de riesgo para EC.

**Materiales:** Búsqueda sistemática en bases de datos PubMed y EBSCO. Este protocolo se registró con PROSPERO: CRD42016051286.

**Métodos:** La asociación entre los polimorfismos *PON2* y *PPARG* con EC se estimó mediante odds ratios (OR) con intervalos de confianza del 95%. Chi-cuadrado se utilizó para evaluar el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) de los genotipos, y el valor de  $p < 0,05$  se consideró como desequilibrio HWE.

**Resultados:** La investigación consistió en 11 estudios para la variante Ser311Cys (5,951 EC y 3,704 controles) del gen *PON2* y 10 estudios para His477His (3,647 EC y 2,678 controles) del gen *PPARG*.

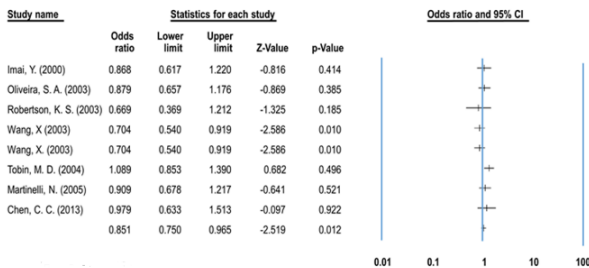


Fig 1. Gráfico de Forest bajo el modelo recesivo del polimorfismo Ser311Cys *PON2*.

Tabla 1. Meta-análisis de His477His *PPARG*.

Estadística	Europeos	Asiáticos
<b>Alélico A vs. G</b>		
<b>OR(95%IC)</b>	1.08 (0.78-1.51)	0.75 (0.62-0.92)
<b>I<sup>2</sup></b>	0%	0%
<b>Q</b>	0.084	0.930
<b>Egger</b>	0.891	0.860
<b>Homocigoto AA vs. GG</b>		
<b>OR(95%IC)</b>	1.48 (0.44-4.90)	2.65 (1.45-4.82)
<b>I<sup>2</sup></b>	0%	0%
<b>Q</b>	0.097	2.214
<b>Egger</b>	0.886	0.956
<b>Heterocigoto AA+AG vs. GG</b>		
<b>OR(95%IC)</b>	1.46 (0.52-4.05)	1.36 (0.69-2.68)
<b>I<sup>2</sup></b>	0%	0%
<b>Q</b>	0.187	1.593
<b>Egger</b>	0.049	0.657
<b>Dominante AA vs. AG+GG</b>		
<b>OR(95%IC)</b>	1.04 (0.84-1.30)	0.87 (0.62-1.22)
<b>I<sup>2</sup></b>	19%	0%
<b>Q</b>	2.489	0.527
<b>Egger</b>	0.870	1.302
<b>Recesivo AG vs. GG</b>		
<b>OR(95%IC)</b>	1.47 (0.45-4.76)	2.35 (1.31-4.22)
<b>I<sup>2</sup></b>	25%	0%
<b>Q</b>	4.501	0.563
<b>Egger</b>	0.891	0.492

**Conclusiones:** Ser311Cys (*PON2*) puede disminuir el riesgo para EC. His477His (*PPARG*) puede jugar un papel protector en la población general de EC, mientras que la población asiática puede conferir riesgo de desarrollo de EC:

**Agradecimientos:** La recolección de datos se realizó gracias al apoyo y la subvención de la UJAT-2016-PFI-DAMJM-02.

**Bibliografía:**

1. Gonzalez-Castro T, et al. 2016. NeuroMolecularMedicine. 18:216-31.
2. Hernandez-Diaz Y, et al. 2015. IJCEM. 8:11958-84.
3. Dallongeville J, et al. 2009. PPAR research. 2009:543746.
4. Tobin MD, et al. 2004. EHJ. 25:459-67. 2004/03/25.

## POLIMORFISMOS DEL GEN CYP1A1 Y TABAQUISMO MATERNO COMO FACTORES DE RIESGO PARA LABIO Y PALADAR HENDIDO NO SINDRÓMICO

Rebeca Rosas Campos<sup>1,2</sup>, Mariana Lecourtois Amézquita<sup>1,2</sup>, Betzaida Cuevas Córdoba<sup>3</sup>, Juan Santiago García<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Posgrado en Ciencias de la Salud, <sup>2</sup>Instituto de Investigaciones Biológicas, Universidad Veracruzana, <sup>3</sup>Instituto Nacional de Medicina Genómica. rosas.r@outlook.es, jusantiago@uv.mx

*Palabras clave: LPHns, polimorfismos CYP1A1, tabaquismo.*

**Introducción.** El tabaquismo activo y pasivo son factores de riesgo para Labio y paladar hendido no síndrómico (LPHns)(1); la susceptibilidad a los compuestos tóxicos del tabaco depende en gran medida de la actividad de las enzimas de biotransformación, entre ellas la enzima CYP1A1 presentes en la madre y el feto(2). Se han descrito tres polimorfismo que incrementan la actividad de CYP1A1 provocando un aumento de xenobióticos activos y daño celular: M1 (T3801C), M2 (I462V) y M4 (T461N) (3). El objetivo del presente trabajo fue cuantificar el riesgo de presentar LPHns considerando la interacción del tabaquismo materno y los polimorfismos del gen CYP1A1 en madres y niños.

**Material:** Enzimas de restricción Msp1, BsD1 y Bsal, proteinasa K, isopropanol, etanol, agarosa.

**Métodos:** Se realizó un estudio de casos (83 niños con LPHns) y controles (66 niños sanos). Las variables de exposición materna a factores ambientales se obtuvieron a través de un cuestionario y se colectaron células de la cavidad oral de madres y niños. Los tres polimorfismos del gen CYP1A1 se identificaron por PCR-RFLP(4) en muestras de ADN genómico materno y de los niños. Se estimó la asociación de las variables a través del cálculo de OR por análisis estratificado y análisis multivariado por regresión logística.

**Resultados:** El polimorfismo materno CA en M4 fue el único que confirió riesgo para LPHns (OR= 3.5 IC 95% = 1.5-8.4), (Tabla 1). La interacción del polimorfismo en M4 con el tabaquismo materno pasivo y activo (PA) incrementó el riesgo para LPHns (OR= 6.7 IC 95% = 1.3-33.13). El análisis multivariado identificó al genotipo materno AA en M4 como única variable predictora de LPHns con un ORajustado= 3.22 IC 95% = 1.40 – 7.45.

**Tabla 1: Riesgo de los polimorfismos del gen CYP1A1 asociados a LPHns.**

	Genotipo	Casos (n=83)	Controles (n=66)	OR crudo (IC 95%)	
Madre	<b>CYP M1</b>				
		TT	16.87%	19.70%	1
		TC	51.81%	51.51%	1.2 (0.5-2.8)
		CC	31.33%	28.78%	1.3 (0.5-3.3)
		<b>CYP M2</b>			
		AA	20.48%	21.21%	1
		AG	51.81%	54.54%	1.0 (0.4-2.3)
		GG	27.71%	24.24%	1.2 (0.5-3.0)
		<b>CYP M4</b>			
		CC	66.27%	68.67%	1
		CA	32.53%	12.12%	<b>3.50 (1.5-8.4)</b>
		AA	1.20%	1.52%	1.0 (0.1-17.0)
Niño	<b>CYP M1</b>				
		TT	16.87%	27.27%	1
		TC	59.04%	50.00%	1.9 (0.8-4.4)
		CC	24.10%	22.73%	1.7 (0.7-4.5)
		<b>CYP M2</b>			
		AA	6.02%	7.58%	1
		AG	77.11%	74.24%	1.3 (0.4-4.8)
		GG	16.87%	18.18%	1.2 (0.3-5.0)
		<b>CYP M4</b>			
		CC	93.98%	93.94%	1
		CA	6.02%	4.55%	1.3 (0.3-5.8)
		AA	0%	1.52%	-

**Conclusión:** El polimorfismo materno CA en M4 confiere riesgo para LPHns y su interacción con el tabaquismo PA modifican su efecto sobre LPHns, incrementando el riesgo.

**Agradecimientos:** Al CONACYT por la beca 590330 para RRC y donativo 2015-01-1518 a JSG.

### Referencias:

- Little J, Cardy A, Munger RG. Bull World Health Organ. 2004;82(3):213–8.
- Jancova P, Anzenbacher P, Anzenbacherova E. Phase. 2010;154(2):103–16.
- Choudhury JH, Singh SA, Kundu S, Choudhury B, Talukdar FR, et al.. Tumor Biol. 2015;5773–83.
- Cascorbi I, Brockmoller J, Roots I. Cancer Res. 1996;56(21):4965–9.

## EL SNP rs9939609 DEL GEN *FTO* Y LA CONDUCTA ALIMENTICIA EN ESCOLARES DE MÉRIDA, YUCATÁN.

Luis Vázquez Pérez <sup>1</sup>, Gerardo Pérez Mendoza <sup>1</sup>, Lizbeth González Herrera <sup>1</sup>, Mónica Hattori Hara <sup>2</sup> y Doris Pinto Escalante <sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Laboratorio de Genética del Centro de Investigaciones Regionales Biomédicas "Hideyo Noguchi".

<sup>2</sup> Programa Integral de Atención a la Obesidad Infantil de Yucatán (PIAOIY) de la Secretaría de Educación de Gobierno del Estado de Yucatán (SEGEY).

e-mail: [luisvazquezperez@live.com.mx](mailto:luisvazquezperez@live.com.mx); [lizbeth@correo.uady.mx](mailto:lizbeth@correo.uady.mx)

*Palabras clave:* *FTO* rs9939609, *Personalidad infantil* y *Conducta de Ingesta Infantil*.

**Introducción.** La obesidad infantil es actualmente un problema de salud pública generalizado en el mundo y Yucatán ocupa los primeros lugares entre las entidades mexicanas; se trata de una condición multifactorial en donde se han identificado factores conductuales, culturales, familiares y genéticos (1). La variante genética *FTO* rs9939609 ha sido vinculada con el índice de masa corporal (IMC) y otros factores de riesgo cardiovascular (2), la conducta alimenticia (3-4) y la fisiología del sistema dopaminérgico (5).

El objetivo consistió en comparar la conducta alimenticia en función de las variaciones del SNP rs9939609 del gen *FTO*. La variable conducta alimenticia incluye 2 aspectos: la personalidad infantil (4 rasgos asociados a la obesidad: ansiedad, impulsividad, placer de alta y de baja intensidad) y la conducta de ingesta infantil.

**Materiales.** Versiones adaptadas y validadas para población meridana de: las escalas de ansiedad e impulsividad del Test de Conners (2009), las escalas de placer de alta y baja intensidad del Temperament Middle Children Questionnaire (TMCQ) de Rothbart (2004) y el Children Eating Behavior Questionnaire (CEBQ) de Wardle (2011); todas con formato parental (los padres responden en función de las características de sus hijos). Para el genotipado, sonda Taqman ID C\_30090620\_10 para rs9939609. Estuche applied Biosystems TaqMan master mix.

**Métodos.** Se aplicó el CEBQ, el test de Conners y el TMCQ a 75 padres de escolares de 5 primarias públicas de Mérida, Yucatán. Respondieron 75 progenitores (85% madres y 15% padres) de entre 29 y 43 años ( $\bar{x}=37.39$ ,  $\pm 5.38$ ). Se genotipó, mediante la técnica de PCR en tiempo real con sondas Taqman, a sus hijos ( $n=75$ ; 51% niñas y 49% varones) con edades entre 6 y 12 años ( $\bar{x}=10.86$ ,  $\pm 0.69$ ). El análisis estadístico en relación al fenotipo conductual, se realizó utilizando la prueba T de Student en el paquete SPSS v.18 para comparar las medias de los grupos TT y AT (excluyéndose la categoría AA con tan sólo 3 casos).

**Resultados.** Para la conducta de ingesta infantil se observó diferencia significativa ( $t=1.97$ ;  $p=0.050$ ) en cuanto al factor 3 (Deseo de beber) del CEBQ, siendo los varones quienes reportaron un mayor puntaje; no existieron diferencias en función del genotipo. Se encontraron diferencias significativas entre genotipos del gen *FTO* rs9969309 y la variable personalidad dentro de la categoría Placer de Baja Intensidad (PBI), particularmente con las niñas (cuadro 1).

**Cuadro 1. Diferencia de medias entre puntajes PBI según genotipos *FTO* rs9969309.**

	Placer de Baja Intensidad					
		f	Media	D.E.	t-test	P
Niñas	TT	25	6.91	5.27	2.237	.032
	AT	12	3.25	2.93		
Niños	TT	27	6.95	4.55	0.720	.476
	AT	8	5.75	1.83		
Total	TT	52	6.92	4.86	2.919	.005
	AT	20	4.25	2.79		

**Conclusiones.** Los resultados vinculan al gen *FTO* rs9969309 con el rasgo de personalidad PBI; esto sugiere que los heterocigotos AT podrían ser menos sensibles a la estimulación externa y recurrirían a la comida (dadas su accesibilidad y propiedades altamente gratificantes) como sustituto. La diferencia encontrada en el deseo de beber (conducta de ingesta infantil) estaría explicada por una posible mayor actividad física y transpiración/deshidratación en los varones.

**Agradecimientos.** Al programa PIAOY, a los Directores de primarias participantes y al Proyecto CIRB-2015-0012.

### Bibliografía.

- 1) Barquera S, Campos-Nonato I, Rojas R y Rivera J. 2010. Gac Méd Mex.146:397-407.
- 2) de Luis D, Aller R, Conde R, Izaola O, de la Fuente B, et al.2012. Nutr Hosp. 27:1184-1189.
- 3) Wardle J, Llewellyn S & Sanderson S. 2009. Int J of Obes.33:42-45.
- 4) Ibba A, Pilia S, Zavattari P, Loche A et al. 2015. J Pediatr Endocrinol Metab.26:539-544.
- 5) Hess M, Hess S, Meyer K, Verhagen L, Koch L, et al. 2013. Nat Neurosc. 16:1042-1045.

## DETECCIÓN DE VARIANTES GENÉTICAS EN ENZIMAS DEL METABOLISMO DE FÁRMACOS POR SECUENCIACIÓN DE NUEVA GENERACIÓN (NGS).

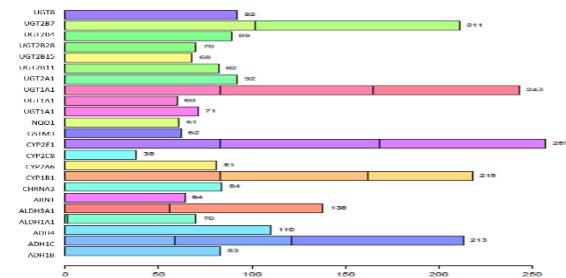
Gissela Borrego-Soto<sup>1</sup>, José Ulises Márquez-Urbina<sup>2</sup>, Sandra Karina Santuario-Facio<sup>1</sup>, Rocío Ortiz-López<sup>1</sup>, Augusto Rojas-Martínez<sup>1</sup>. <sup>1</sup>Tecnológico de Monterrey, <sup>2</sup>Centro de Investigación en Matemáticas. glissborrego@gmail.com

*Palabras clave: farmacogenómica, variantes genéticas, NGS.*

**Introducción.** Las variantes en genes de enzimas del metabolismo de fármacos pueden impactar significativamente la respuesta a los tratamientos farmacológicos (1). Las variantes asociadas a toxicidad y eventos adversos suelen ser raras en las poblaciones (2). El conocimiento de las variantes farmacogenéticas facilita el desarrollo de la medicina personalizada y puede tener aplicaciones en el campo de la salud pública. En este trabajo se desarrolló un estudio de NGS para analizar variantes en genes relacionados con el metabolismo de fármacos en sujetos sanos.

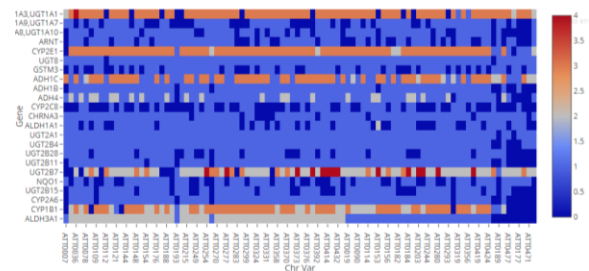
**Materiales.** 2% Tritón, 1% SDS, 100 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl, fenol, Tris-HCl, cloroformo:etanol 10mM Tris-HCl, 1mM EDTA. TruSeq Custom Amplicon de Illumina.

**Métodos.** Se colectaron muestras de 476 sujetos sanos de 18 a 35 años de edad y de ambos sexos 1.36:1 hombres/mujeres, nativos del noreste de México. Se recolectó una muestra de sangre y se extrajo el ADN por la técnica de TSNT. Se diseñaron oligonucleótidos específicos para 384 variantes genéticas en 52 genes relacionados con el metabolismo de fármacos con el programa Design Studio de la plataforma de Illumina. Se generaron librerías de ADN de 95 sujetos sanos y se secuenciaron en el equipo Miseq. Los VCFs de cada muestra fueron visualizados con el software VarianStudio. El pipeline de filtrado de datos fue el siguiente: Q>30, calidad de las lecturas>100, profundidad>60, frecuencia alélica>25%.



**Figura 1. Variantes frecuentes por gen. Los más frecuentes y variantes son ADH1C, CYP1B1, CYP2E1 y UGTs.**

**Resultados.** Se generaron un total de 10, 283,992 lecturas, y el 95% tuvo una puntuación de Q30. Se encontraron 33 variantes en 24 genes. De las 33 variantes encontradas, el 79% fueron SNPs, 15% inserciones y 6% mnp. La mayoría fueron variantes sinónimas y de cambio de sentido. Las variantes de los genes de interés y sus frecuencias se ilustran en la Figura 1. Los genes con más variaciones fueron *ADH1C*, *CYP1B1*, *CYP2E1* y genes *UGTs*. Las variantes por gen por muestran en la figura 2. Se detectaron variantes que producen alteraciones funcionales. La variante rs283413 de *ADH1C* es un codón de paro asociado con la dependencia al alcohol (3). La variante rs1800566 de *NQO1* es un cambio de prolina por serina en la posición 187 asociada con riesgo de cáncer de pulmón (4).



**Figura 2. Mosaico de variantes. La mayoría de las muestras presenta variantes en ADH1C, CYP1B1, CYP2E1 y UGTs.**

**Conclusiones.** Se detectaron variantes en genes involucrados en el metabolismo de fármacos. La mayoría fueron SNPs sinónimos y de cambio de sentido. En los genes *ADH1C* y *NQO1* se encontraron variantes con consecuencias funcionales, como un codón de paro y de cambio de sentido, asociados con dependencia al alcohol y riesgo de cáncer de pulmón, respectivamente. Por primera vez se detectaron estas dos variantes raras en población mexicana.

**Agradecimientos.** CONACyT S0008-2014-1. A los participantes de este proyecto y autoridades de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

**Bibliografía.** (1) Relling, *et al.* 2015. Nature. 526:343-350. (2) Ramsey, *et al.* 2011. Genome Res. 22:1-8. (3) Way, *et al.* 2013. Addict Biol. 20:594-604. (4) Yamamoto, *et al.* 2017. Oncol Lett. 13:3873-3881.

## Asociación del polimorfismo rs4680 del gen COMT con la percepción del dolor en pacientes con dolor bajo de espalda crónico. Estudio preliminar.

Carlos M. Juaristi Manrique<sup>1</sup>, Tania Nava-Bringas<sup>2</sup>, Norma González Huerta<sup>1</sup>, Antonio Miranda-Duarte<sup>1</sup>  
Servicio de Genética<sup>1</sup> y Servicio de Rehabilitación<sup>2</sup> de Columna del Instituto Nacional de Rehabilitación  
Luis Guillermo Ibarra Ibarra.  
e-mail: andalov@hotmail.com

*Palabras clave: Genética, dolor, COMT.*

**INTRODUCCIÓN.** El dolor crónico de espalda baja (DCEB) tiene una prevalencia aproximada del 20% en la población general. Entre 80 y 90% de los casos no se logra establecer un diagnóstico etiológico, pero los factores genéticos podrían jugar un papel importante y ser determinantes en la formación de estos cuadros crónicos. Uno de los genes que podría influir en la percepción de estímulos dolorosos es *COMT*, que codifica para la enzima Catecol-O-Metiltransferasa, involucrada en la degradación de neurotransmisores de catecolaminas. El polimorfismo rs4680 (p.V158M) podría asociarse con una mayor percepción al dolor. El objetivo es establecer la asociación de una variante polimórfica de *COMT* con el grado de percepción de dolor en pacientes con DBEC crónico.

**MATERIAL.** Se realizó un estudio de casos y controles. Casos: Pacientes con diagnóstico de DBEC. Controles: pacientes sin DBEC. Cuestionario de Dolor de Mc Gill versión corta. Muestras sanguíneas de casos y controles.

**MÉTODOS.** Se realizó una valoración clínica y radiológica (radiografía ant. post. y lat. de columna lumbar), de los casos y controles, con la aplicación del Cuestionario de Dolor de Mc Gill. Se realizó toma de muestra sanguínea para la extracción de DNA de leucocitos de sangre periférica con el Kit de extracción QIAGEN Puregene. Se realizó la tipificación del polimorfismo rs4680 de *COMT* con ensayo TaqMan para PCR tiempo real (Termociclador Rotor-Gene Q 2plex). Se analizó el equilibrio de Hardy-Weinberg (H-W) y se realizó regresión logística uni y multivariada para determinar la probabilidad de desarrollar DCEB reportando la razón de momios y los intervalos de

confianza del 95% [OR (IC 95%)], el nivel  $\alpha$  fue de 0.05 y los datos se analizaron en el programa STATA 10.0. Para formar el modelo multivariado se probaron las variables que en el análisis univariado mostraron un valor de  $p \leq 0.15$ .

**RESULTADOS.** Se estudiaron 15 casos con DCEB y 43 controles. Los datos de los grupos de estudio se muestran en la tabla. El rs4680 (A/G) se encontró en equilibrio de H-W ( $p=0.3$ ). El genotipo más frecuente fue el AG sin mostrar mayor prevalencia en ninguno de los grupos. No se encontró una asociación significativa con el genotipo GG, pero se observó una tendencia al incremento del riesgo de DCEB [OR (IC95%) de 1.7 (0.4-6.8);  $p=0.3$ ]. A su vez, el genotipo AA mostró una tendencia como factor protector [OR 0.26 (0.0-2.3); ( $P=0.2$ )].

**CONCLUSIONES.** La determinación de heredabilidad en los modelos experimentales, en rangos de 28 a 76 %, demuestran la importancia de los factores hereditarios como parte de la etiología de los cuadros crónicos del dolor. A pesar de que no se encontraron diferencias significativas entre los genotipos con el desarrollo de DCEB, la relación de OR del genotipo AA de 1.7, comparado con los OR de los genotipos GA y AA (1.09 y 0.26 respectivamente), sugieren un posible efecto predisponente de GG a desarrollar DCEB, y un efecto protector con el genotipo AA. Sin embargo, se requiere aumentar la muestra para verificar tal tendencia.

### BIBLIOGRAFIA:

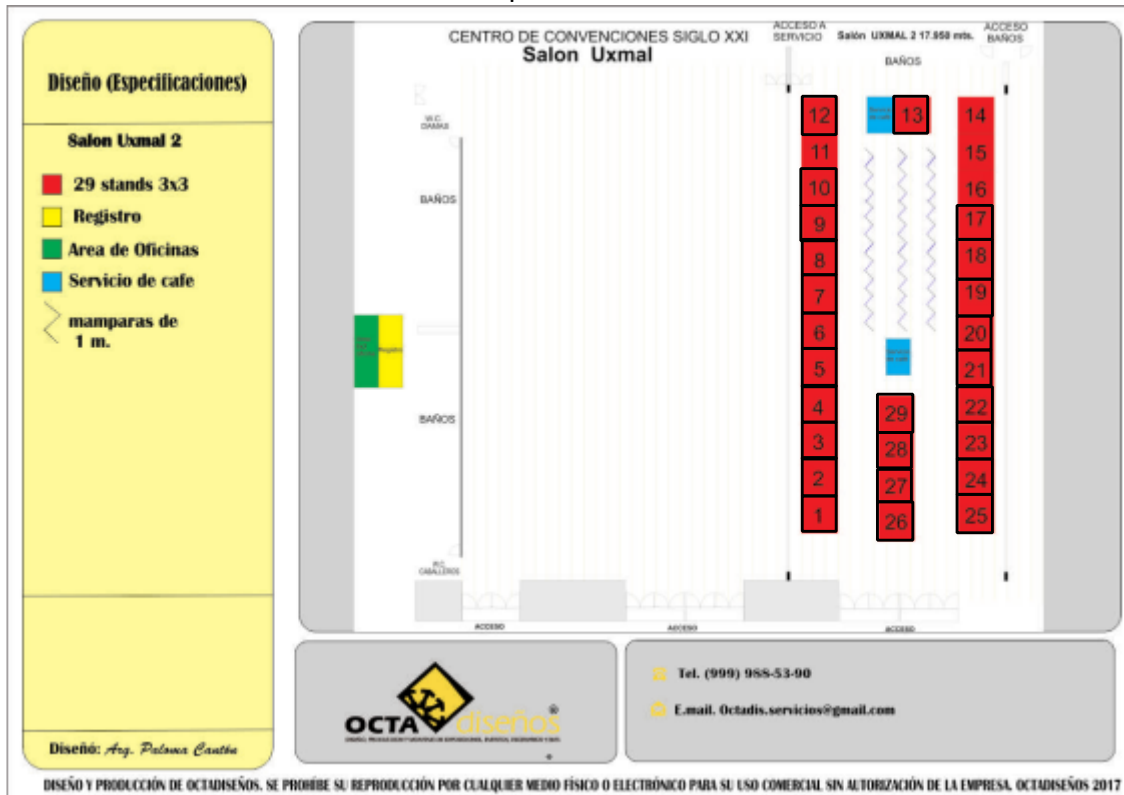
- 1.-Covarrubias-Gómez. Revista Mexicana de Anestesiología. 2010.33(1);106-109.
- 2.-Diatchenko et al. Human Molecular Genetics. 2005; 14 (1):135-143.
- 3.- Hartvigsen et al. Spine 2004;29:897-902
- 4.- Loggia et al. PLoS. 2011; 6 (11).

Variable	Casos	Controles	P
Total de sujetos	15	43	
Edad (años)	33±9.4	28.0±6.7	<0.05
Sexo M	66%	44%	0.1
Tabaquismo	35.7%	9.6%	0.03
Ocupación de riesgo	46%	22%	0.11
Genotipo AA (OR)	6.6%	20.9%	0.2
Genotipo AG (OR)	53.3%	51.1%	0.8
Genotipo GG (OR)	40.0%	27.9%	0.3

Tabla 1: Características demográficas de la muestra.

EVA: Escala visual análoga de cuestionario MC Gill.

## Mapa de stands



- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.
- 6.
- 7.
- 8.
- 9.
- 10.
- 11.
- 12.
- 13.
- 14.
- 15.
- 16.
- 17.
- 18.
- 19.
- 20.
- 21.
- 22.
- 23.
- 24.
- 25.
- 26 y 27.
- 28.
- 29.



## DIRECTORIO DE EMPRESAS

<p><b>SHIRE PHARMACEUTICALS MÉXICO, SA DE CV.</b> Av. Paseo de la Reforma No. 483 piso 29, Col. Cuauhtémoc, C.P. 06500, Ciudad de México Alejandro Ayuardo Stacpool aayuardo0@shire.com nacosta-c@shire.com</p>	<p><b>BIMODI BIOLOGIA MOLECULAR DIAGNOSTICA SA DE CV</b> Av. De las torres #121 edificio 3, 2º. Piso Col. Galindas C.P. 76177 Querétaro, Qro. Mex. María Alejandra Cruz Cázares Mercadotecnia@bimodi.com info@bimodi.com</p>	<p><b>DIASA DIAGNÓSTICO INNOVACIÓN Y ASESORÍA S.A. DE C.V.</b> La Quemada 226, Colonia Narvarte, Delegación Benito Juárez, C.P. 03020, Ciudad de México, México Yadira Loreley González Campos comercial@diasadecv.com</p>
<p><b>QUÍMICA VALANER S.A DE C.V</b> Jalapa 77, Col. Roma, del. Cuauhtémoc. Cp. 06700. Ciudad de México Karla Moreno ventas@valaner.com marketing@valaner.com Tel: 5525-5725 /01 800 837 89 66</p>	<p><b>ANALITEK, S.A DE C.V.</b> Lomas de los Pinos 5505-A Colonia La Estanzuela Vieja, Monterrey, N.L Zelina Grimaldo zelina.grimaldo@rekner.com Tel: 81040267</p>	<p><b>CRISOL S.A DE C.V</b> Blvd. Hermanos Serdán no. 646 col. San Rafael Ote. C.P. 72100 Puebla, Puebla Xochitl Estela Ortega Mejía. supervisorpuebla@elcrisol.com.mx Tel: (222) 268 6868</p>
<p><b>SERVICIOS GENÓMICOS A.C.</b> Periférico Sur # 4809 Col. Arenal Tepepan, Del. Tlalpan, Ciudad de México, C.P. 14610 Olga Roxana Suaste Villanueva rsuaste@serviciosgenomicos.com, info@serviciosgenomicos.com Tel: (55) 8250 7883</p>	<p><b>BIOSELEC SILVERA CIENCIA E INGENIERIA</b> Tlalilco 145, Azcapotzalco, C.P. 02800 Ciudad de México Sheyla Rangel Ríos marketing@bioselec.com.mx Tel: (01 55) 5541 3400</p>	<p><b>QIAGEN MÉXICO</b> Torre Murano: Insurgentes Sur No. 2453 Piso 8-801 Col. Tizapán San Ángel Del. Álvaro Obregón C.P. 01090 Jacobó Zúñiga ventas.mexico@qiagen.com Tel: (55) 1253 0400</p>
<p><b>BIASYS BIOADVANCED SYSTEMS S.A. DE C.V.</b> Calle 14 # 17 Chuburná Hidalgo C.P. 97205, Mérida, Yucatán. Emmanuel Aristeo Cordova Macías Martha Hernández: mozuna@biasys.com.mx Suc. Mérida: Tel. 195-5010, Cel. 999-349-0004/ 55-6916-1902</p>	<p><b>BIO-SCIENTIA DISTRIBUIDORA BIOSCIENCIA S.A. DE C.V.</b> Roberto Diosdado Ramos Zoque Norte 109, Tezozomoc, 02459, Azcapotzalco, Ciudad de México ventasdf1@bioscientia.com.mx bioscientia.com.mx/ Tel: (55) 6307 9120</p>	<p><b>AGILENT TECHNOLOGIES</b> Av. Insurgentes Sur 1602, Oficina 801. Col. Crédito Constructor, Delegación Benito Juárez, Ciudad de México, C.P. 03940. Phil Douglass phil_douglass@agilent.com Tel: (55) 12532152</p>
<p><b>AUREUS INSTRUMENTACIÓN ANALÍTICA</b> Insurgentes Sur No. 800 piso 8, Colonia del Valle, Delg. Benito Juárez, Cd. de México CP 03100 Ramón Rosales Díaz ventas@aureusmexico.com Tel: (55) 3300 6131 Celular: (55) 4838 0995</p>	<p><b>DIFFRACTIA DIFFRACTIA MEXICO S DE RL DE CV</b> Avda. Dos #26 Col. San Pedro de los Pinos Del. Benito Juárez C.P.03800 CDMX Ángel Sanz america@diffractia.com Tel: (55) 6280 0715</p>	<p><b>ASPELAB ASESORÍA Y PROVEEDORA DE EQUIPOS PARA LABORATORIO, S.A. DE C.V.</b> Av. México #2522 Fracc. Ladrón de Guevara C.P. 44600 Guadalajara, Jalisco. Méx. Vanessa Glez. Covarrubias vgonzalez@aspelab.com Tel. +52 (33) 3679-3800 Ext: 119</p>
<p><b>CENTOGENE</b> Schillingallee 68, 18057 Rostock, Germany M.V.Z. Arturo Castellanos Carrizal Regional Manager México Arturo.castellanos@centogene.com Roberto.marques@centogene.com www.centogene.com Tel: 81 23 52 0658 y 55 11 97 553 – 1962</p>	<p><b>CAPITAL BIOTECHNOLOGY</b> Building C, 88 Kechuang 6th Street, Yizhuang Biomedical Park, Beijing Economic-Technological Development Area, Beijing 101111, CHINA. JIMENA GIRONDA RAMOS jimena@capitalbiotech.com; globalsales@capitalbiotech.com Tel: +86-10-69002900 Ext. 8826; +86-18612546454</p>	<p><b>GENOS MÉDICA</b> Centro Especializado en Genética. Guanajuato 92 Int 404 Col Roma, Deleg. Cuauhtémoc, Ciudad de México CP: 06700. informes@genosmedica.com Tel: 5584 0521</p>
<p><b>BIOMARIN</b> Insurgentes Sur 1,571 Piso 2 Desp.203 Col. San José Insurgentes, Benito Juárez. CP. 03900. Ciudad de México. LUCIA VAZQUEZ lucia.vasquez-t@bmrn.com&gt; Tel: 4169 5870</p>	<p><b>NIMGENETICS S.L.</b> WTC. Montecito 38, Piso 35. Oficina 10 Col. Nápoles. C.P. 03810 ciudad de México Carlos Casarrubios ccasarrubios@nimgenetics.com www.nimgenetics.com Tel. (55) 68232076</p>	<p><b>SANOFI GENZYME GENZYME MÉXICO S. DE R.L. DE C.V.</b> Av. Universidad N° 1738 Col. Coyoacán Ciudad de México, C.P. 04000 www.sanofigenzyme.com.m Tel: (55) 5241 0600</p>
<p><b>Actelion</b> Actelion Pharmaceuticals México S.A de C.V. Diego Rivera 40, Col. Altavista Deleg. Álvaro Obregón C.P. 01060 Susana Alvarado: salvar23@its.jnj.com Armando González: agonz254@its.jnj.com Tel: 5542125060</p>	<p><b>GenMedis SAS</b> Carrera 24 No 63 A – 16. Bogotá, Colombia www.genmedis.com Wilmar Zapata Gómez: wzapata@genmedis.com Tel. +57 3112108864 WS:+57 3112108864</p>	<p><b>CARL ZEISS DE MÉXICO, S.A. DE C.V.</b> Miguel Ángel de Quevedo 496 Col. Santa Catarina. Coyoacán Ciudad de México. C.P. 04010 Andrés Vázquez Alpizar E-mail: andres.vazquez@zeiss.com Web: http://www.zeiss.com.mx</p>

