

# medicina

BUENOS AIRES VOL. 70 SUPL. II - 2010

70° Aniversario



**LV REUNION CIENTIFICA ANUAL  
Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC)**

**REUNION CIENTIFCA ANUAL 2010  
Sociedad Argentina de Fisiología (SAFIS)**

**XLII REUNION CIENTIFICA ANUAL  
Sociedad Argentina de Farmacología Experimental (SAFE)**

17-20 de noviembre de 2010

Hotel 13 de Julio – Mar del Plata

- 19** Discurso de la Presidenta de SAIC
- 23** Discurso de la Presidenta de SAFIS
- 25** Discurso del Presidente de SAFE
- 55** Resúmenes de las Comunicaciones
- 257** Índice de autores

**LV REUNION CIENTIFICA ANUAL**  
**Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC)**

**REUNION CIENTIFCA ANUAL 2010**  
**Sociedad Argentina de Fisiología (SAFIS)**

**XLII REUNION CIENTIFICA ANUAL**  
**Sociedad Argentina de Farmacología Experimental (SAFE)**

17-20 de noviembre de 2010

Hotel 13 de Julio – Mar del Plata

- 19 SAIC Presidential Address**
- 23 SAFIS Presidential Address**
- 25 SAFE Presidential Address**
- 55 Abstracts**
- 257 Author Index**

## PREMIO PATRICIO COSSIO

## 007. (175) ESTUDIO FARMACOGENÉTICO EN NIÑOS CON LEUCEMIA LINFoblástica AGUDA: TIOPURINA METILTRANSFERASA, METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA Y GLUTATIÓN-S-TRANSFERASAS

Aráoz H.<sup>1</sup>; Celis Passini V.<sup>2</sup>; D'Alói K.<sup>3</sup>; Foncuberta M.<sup>4</sup>; Rocco C.<sup>5</sup>; Alonso C.<sup>6</sup>; Rubio P.<sup>7</sup>; Felice M.<sup>8</sup>; Chertkoff L.<sup>9</sup>  
Hospital de Pediatría Prof Dr. J. P. Garrahan<sup>1 2 3 4 5 6 7 8 9</sup>  
veritoaraoz@gmail.com

Las enzimas MTHFR, TPMT y GSTs participan en el metabolismo de drogas utilizadas en el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pediatría. Diferencias en su actividad podrían modular la respuesta a agentes antineoplásicos, como 6-mercaptopurina, metotrexato (MTX) o esteroides. El objetivo del trabajo fue evaluar la influencia de variantes genéticas frecuentes en los genes de MTHFR, TPMT y GSTs en la respuesta al tratamiento de LLA: eficacia y toxicidad. Pacientes y métodos: Se estudiaron 324 niños con LLA tratados con dos protocolos basados en las estrategias del grupo BFM. Las variantes TPMT\*3A, \*3B, \*3C, \*2 para el gen TPMT, C677T y A1298C para MTHFR, y las variantes en GSTP1, M1 y T1 se identificaron por PCR-RFLP o PCR alelo específica. Se evaluó toxicidad según criterios de la OMS. La asociación entre toxicidad y genotipos se analizó por *Test* exacto de Fisher. La probabilidad de sobrevida libre de eventos (pSLE) fue estimada por el método de Kaplan-Meier y las comparaciones se realizaron por *Test* de Log-Rank. Resultados: Los niños que recibieron 2gr/m<sup>2</sup>/día de MTX y tenían al menos un alelo T677 en el gen MTHFR, mostraron mayor riesgo al desarrollo de neutropenia severa en la fase de consolidación (p=0.001). En los pacientes que recibieron 5gr/m<sup>2</sup>/día MTX, los polimorfismos de MTHFR no modularían la toxicidad al MTX, a pesar de que este grupo presentó mayor frecuencia de toxicidad que el grupo que recibió 2gr/m<sup>2</sup>/día (23% vs 15%). El análisis de pSLE ajustado por grupo riesgo, reveló que los pacientes con genotipo TT677 mostraban riesgo reducido de presentar evento (p=0.025). Esta diferencia se mantuvo en el grupo GR intermedio (p=0.029). Con respecto a las variantes de TPMT y GSTs, no se observó influencia significativa en la toxicidad y eficacia del tratamiento. Conclusión: La variante genética C677T del gen MTHFR sería un factor relevante para la pSLE y toxicidad en pacientes que reciben 2g/m<sup>2</sup>/día MTX.

## 008. (422) ESTUDIO LONGITUDINAL DE MARCADORES DE PROGRESIÓN EN PACIENTES CON POLIQUISTOSIS RENAL AUTOSOMICA DOMINANTE (ADPKD) CON FUNCION RENAL CONSERVADA.

Azurmendi P.<sup>1</sup>; Fraga A.<sup>2</sup>; Erlic Z.<sup>3</sup>; Santelha Stefan J.<sup>4</sup>; Valdez M.<sup>5</sup>; Arrizurieta E.<sup>6</sup>; Neumann H.<sup>7</sup>; Martin R.<sup>8</sup>  
Instituto Lanari<sup>1</sup>; IIM Alfredo Lanari, Uba-CONICET<sup>2 3 4 5 6</sup>,  
Alfred Ludwigs University, Freiburg, Alemania<sup>7</sup>; Lim Alfredo Lanari, UBA-CONICET; Hosp. Universitario, Universidad Austral<sup>8</sup>  
pazurmendi@lanari.fmed.uba.ar

Si bien se considera que el genotipo *PKD1* o *PKD2* heredado es el mayor determinante de la progresión en ADPKD, la búsqueda de parámetros -además del volumen renal total (VRT)- para evaluarla en etapas en que el filtrado glomerular (FG) se encuentra conservado, es hoy materia de debate. Hemos descripto previamente que la proteína quimioatrayente de monocitos-1 urinaria (MCP-1) y la albuminuria (UACR) pueden ser marcadores precoces de progresión. La UACR > 6,8 mg/gCr (UACRa) se asocia a altos niveles de MCP-1 y riesgo de aterosclerosis subclínica, comparado con UACR ≤ 6.8 (UACRn). Con el objetivo de investigar longitudinalmente la interacción entre VRT, FG y MCP-1 y si UACR podría determinar un curso diferente de la enfermedad, presentamos un estudio longitudinal de 32 pacientes jóvenes (26 ± 1 años) con genotipo *PKD1* seguidos por 30 ± 1 meses. Se encontró asociación en el cambio anual de VRT (medido por ecografía), FG (calculado por MDRD) y MCP-1 (ELISA) independientemente de sus valores al inicio del estudio, UACR y otras variables (edad, sexo, tratamiento antihipertensivo). Los cambios anuales de VRT

y MCP-1 fueron más altos en UACRa (131 ± 33 ml/min y 108 ± 49% anuales, respectivamente) respecto a UACRn (48 ± 41 y -5 ± 16, respectivamente). El cambio anual de FG no fue diferente según UACR, manteniéndose estable en los pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I (3 ± 5 ml/min/año) respecto de los normotensos no tratados (-5 ± 2). Siendo VRT y MCP-1 indicadores respectivos del componente quístico e inflamatorio renal, los resultados indicarían el compromiso de ambos procesos en la progresión aún cuando el FG se encuentra en valores normales. De confirmarse estos hallazgos, la UACRn podría ser predictor de una mejor evolución.

## PREMIO IRENE FARYNA DE RAVEGLIA

## 009. (78) ANALISIS MOLECULAR DE HIPOTIROIDISMOS POR DEFECTO EN LA BIOSINTESIS DE TIROGLOBULINA. IDENTIFICACION Y CARACTERIZACION DE SITIOS CRITICOS DE "SPLICING" EN EL GEN DE LA TIROGLOBULINA HUMANA

Citterio C.<sup>1</sup>; Ciria Abad S.<sup>2</sup>; Olcese M.<sup>3</sup>; Belforte F.<sup>4</sup>; Varela V.<sup>5</sup>; Machiavelli G.<sup>6</sup>; González-Sarmiento R.<sup>7</sup>; Rivolta C.<sup>8</sup>; Targovnik H.<sup>9</sup>  
Laboratorio de Biología Molecular Cátedra de Genética y Biología Molecular Universidad de Buenos Aires<sup>1 3 4 5 6 8 9</sup>,  
Unidad de Medicina Molecular Departamento de Medicina Facultad de Medicina Universidad de Salamanca<sup>2 7</sup>  
cintia\_citterio@hotmail.com

La tiroglobulina (TG) es una glicoproteína homodimérica de 660 kDa secretada por el tirocito a la luz folicular, donde funciona como matriz para la biosíntesis de hormonas tiroideas. Es codificada por un gen de copia única, de 270 kb que mapea en el cromosoma 8q. Mutaciones en el gen de la TG producen bocio congénito con hipotiroidismo originando fenotipos variables. El objetivo de este trabajo es analizar nuevos mecanismos moleculares implicados en el desarrollo de los mismos. Se secuenciaron los 48 exones del gen de la TG de cuatro pacientes con hipotiroidismo y defecto de la TG. Se identificaron 6 nuevas mutaciones (g.IVS6+1G>A, p.Q717X, p.S1203L, p.I1244fsX1246, p.R1251C, g.IVS19+3\_4delAT) y 1 mutación previamente identificada (p.R277X), constituyendo 3 nuevos compuestos heterocigotas: p.R277X/p.Q717X, p.I1244fsX1246/g.IVS19+3\_4delAT y g.IVS6+1G>A/p.S1203L/p.R1251C. Se construyeron minigenes para el estudio de los efectos de las mutaciones g.IVS6+1G>A y g.IVS19+3\_4delAT. La transcripción "in vitro" muestra que el exón 6 es excluido parcialmente o por completo cuando la mutación g.IVS6+1G>A está presente. La exclusión del exón 6 entero predice una proteína de 200 aminoácidos con un cambio del marco de lectura y un codón de terminación prematuro (CTP) en el exón 7. La retención parcial del exón 6 predice una proteína de 382 aminoácidos con un cambio de marco de lectura y un CTP en el exón 9. Por otra parte, el análisis del minigen que contiene la mutación g.IVS19+3\_4delAT incluye solo los primeros 57 nucleótidos del exón 19, originando un CTP en el exón 20. En conclusión, el presente trabajo permitió comprender los defectos estructurales y funcionales de las proteínas mutadas contribuyendo a su vez al conocimiento básico de la maquinaria de "splicing" de la TG. Adicionalmente y por primera vez se identificaron mutaciones inactivantes de la TG (p.I1244fsX1246/g.IVS19+3\_4delAT) en un hipotiroidismo con tiroides de tamaño y posición normal.

## 010. (105) REGULACION DE LA FUNCION ENDOTELIAL POR ESTEROIDES SEXUALES

Cutini P.<sup>1</sup>; Campelo A.<sup>2</sup>; Rauschemberger M.<sup>3</sup>; Sandoval M.<sup>4</sup>; Massheimer V.<sup>5</sup>  
Cátedra de Bioquímica Clínica II. Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca; CONICET<sup>1 2 3 5</sup>; Cátedra de Bioquímica Clínica II. Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur. Bahía Blanca; Unidad Básica Química, Dto. Ciencias Básicas, UTN-Facultad Regional Bahía Blanca<sup>4</sup>  
pcutini@uns.edu.ar