

medicina

BUENOS AIRES, VOL. 72 Supl II - 2012

COMITÉ DE REDACCIÓN

Héctor O. Alonso
Juan Antonio Barcat
Damasia Becú Villalobos
María Marta E. Bracco
Eduardo L. De Vito
Samuel Finkielman
Guillermo Jaim Etcheverry
Isabel N. Kantor
Basilio A. Kotsias
Daniel A. Manigot
Jorge A. Manni
Rodolfo S. Martin
Guillermo D. Mazzolini
Isabel N. P. Miceli
Christiane Dosne Pasqualini
Rodolfo C. Puche
Viviana Ritacco
Julio C. Sánchez Ávalos
Guillermo B. Semeniuk

La tapa (ver p 8)
Nacimiento, 2009
Camilo Villanueva

ISSN 0025.7680

LVII REUNIÓN CIENTÍFICA ANUAL
Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC)

LX REUNIÓN ANUAL
Sociedad Argentina de Inmunología (SAI)

14-17 de noviembre de 2012
Hotel 13 de Julio – Mar del Plata

- 15** Discurso de la Presidente de SAIC
- 18** Discurso de la Presidente de SAI
- 53** Resúmenes de las Comunicaciones
- 253** Índice de autores

LVII ANNUAL SCIENTIFIC MEETING
Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC)

LX ANNUAL MEETING
Sociedad Argentina de Inmunología (SAI)

November 14-17, 2012
Hotel 13 de Julio – Mar del Plata

15	SAIC Presidential Address
18	SAI Presidential Address
53	Abstracts
253	Author Index

de origen somático (c.3587 C>T y c.1581 del4bp) en pacientes con una delección de 14pb en exón 10 y del exón 11 completo, respectivamente, mientras que las 4 restantes fueron germinales. Adicionalmente, se encontraron 11 variantes neutrales ya descritas (10 sustituciones y 1 microsatélite) y 2 noveles (c. 3341 G>A y c.202-80 dupl25bp). Según los resultados obtenidos hasta el momento, las mutaciones en PTCH1 están presentes en el 43% de nuestros pacientes con SCBCN. Además, demostramos que un tercio de dichos pacientes presentan el fenómeno de *second-hit* en la muestra de tumor. Esto indicaría que alteraciones tanto germinales como somáticas en éste u otro gen estarían involucradas en la patogénesis de la enfermedad.

385. (672) BÚSQUEDA DE MUTACIONES EN EL GEN NF2 EN PACIENTES CON NEUROFIBROMATOSIS 2 FAMILIAR Y NO FAMILIAR

Alfaro, G.¹; Ottaviani, D.²; Giliberto, F.²; Ciavarelli, P.³; Basso, A.³; Szijan, I.²; Ferrer, M.¹
Laboratorio de Neurobiología Molecular- División Neurociología- HCJSM-UBA.¹ Cátedra de Genética y Biología Molecular- Facultad de Farmacia y Bioquímica-UBA² División Neurocirugía- HCJSM-UBA³

La Neurofibromatosis 2 (NF2) es un síndrome tumoral hereditario o no, con fenotipo complejo, que comprende manifestaciones tumorales y no tumorales. Se caracteriza por el desarrollo de Schwannomas vestibulares bilaterales y de Meningiomas y Ependimomas. El gen responsable *NF2* (22q12) codifica para una proteína denominada merlina con funciones estructurales y de supresor tumoral. Los tumores se consideran benignos pero su localización produce una morbilidad muy significativa e incluso la muerte. Es una enfermedad de diagnóstico complejo en la infancia y las mutaciones "de novo" son superiores al 50%, por lo cual el diagnóstico molecular es importante para la toma de decisiones terapéuticas. Nuestro objetivo es identificar la mutación responsable en pacientes con y sin antecedentes y establecer el riesgo en los familiares. Se analizaron 4 pacientes, uno de ellos con antecedentes familiares. Para conformar los haplotipos se analizaron 4 polimorfismos: 3 STRs intragénicos y uno extragénico, analizando también la pérdida de heterocigocidad (LOH) en el tumor. La búsqueda de mutaciones se realizó por secuenciación de los 17 exones del gen *NF2*. La LOH permitió determinar el haplotipo de riesgo en un caso "de novo" y el análisis de mutaciones fue informativo en 3. El paciente con LOH mostró en el exón 10 una sustitución T>G en el sitio de splicing en sangre y tumor. En el 2 caso "de novo": una sustitución T>C en el exón 8, en sangre, altera el sitio de splicing. En el 3º caso "de novo": una sustitución A>T a 40 pb del exón 13 podría ser un polimorfismo. En el caso familiar se encontró una sustitución G>T en el exón 15 que transforma un codón GAA en TAA (stop). La identificación del haplotipo de riesgo y/o de la mutación permite el rastreo de su presencia en la descendencia de dos familias. Los dos casos de alteración del sitio de splicing confirman la correlación genotipo/fenotipo que corresponde a clínica severa de acuerdo con publicaciones previas.

386. (686) ENSAYO DE LA UTILIDAD DE PROGRAMAS BIOINFORMÁTICOS EN LA EVALUACIÓN DEL EFECTO DE SUSTITUCIONES DE AMINOÁCIDOS (AAS)

Martínez, M.¹; Muchnik, C.²; Fraga, A.²; Oddo, E.²; Arrizurieta, E.²³; Martín, R.²³⁴; Azurmendi, P.²
Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, UBA.¹ Lab. Riñón Experimental, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, UBA.² CONICET³ Hospital Universitario Austral, Universidad Austral⁴

En la actualidad, predecir los efectos biológicos de las AAS es un desafío frecuente y complejo. Existen métodos bioinformáticos que analizan la homología de secuencia, la estructura y la asignación de funciones a una secuencia por comparación con los conocimientos biológicos disponibles (annotation). Sin embargo, no hay estudios comparativos del desempeño de los distintos programas sobre proteínas con diferentes niveles de conocimientos respecto

de su función/estructura. Nuestro objetivo es comparar diferentes métodos de predicción sobre AAS en proteínas responsables de dos enfermedades altamente prevalentes como la enfermedad de Alzheimer y poliquistosis renal autosómica dominante: proteína precursora de amiloide (APP) - con pruebas funcionales - y policistina-2 (PC2) -sin pruebas disponibles-, respectivamente. Estudiamos 27 AAS en APP y 23 en PC2 provenientes de bases de datos públicas utilizando los programas SIFT (secuencia), PolyPhen (secuencia, estructura y annotation) y DiANNA (estructura) y los resultados funcionales en 15 variantes patogénicas de APP. SIFT y PolyPhen muestran similar sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para APP y PC2, mientras que mostraron mayor valor predictivo negativo para PC2 (73 y 100%, $p < 0.01$, respectivamente). APP no muestra modificaciones por DiANNA, mientras que 2 AAS neutrales en PC2 modifican la estructura. De las 15 variantes con pruebas funcionales para APP, PolyPhen concuerda con 14 mientras que SIFT solo con 9. El análisis bioinformático es útil para guiar futuros experimentos y no para uso diagnóstico. La evaluación de estructura no modifica los resultados, aún con información funcional/estructural disponible. La ausencia de reportes funcionales en AAS neutrales de APP resalta la importancia de mejorar el diseño de los estudios de búsqueda de mutaciones y la interacción entre la investigación básica y aplicada para tal fin.

387. (818) ANÁLISIS MOLECULAR DEL GEN DE DUOX2 EN PACIENTES CON HIPOTIROIDISMO CONGENITO POR BLOQUEO DE ORGANIFICACIÓN DE YODO

Belforte, F.¹²; Osorio Larroche, C.²¹; Olcese, C.¹²; Citterio, C.¹²; Targovnik, H.¹²; Rivolta, C.¹²
Lab. de Genética y Biología Molecular, Instituto de Inmunología, Genética y Metabolismo (INIGEM UBA-CONICET), Hosp. de Clínicas¹ Cátedra de Genética y Biología Molecular, FFyB-UBA²

El hipotiroidismo congénito, de alta prevalencia (1/2100), es un desorden primario con un modo de herencia autosómico recesivo. Los bloqueos de organificación de yodo representan el 10% de los casos, pudiendo ser causados por defectos en la tiroperoxidasa (TPO) o en proteínas vinculadas con la síntesis de H₂O₂ (Sistema DUOX). Se partió de una población de 36 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito, bocio y test de descarga de perclorato positivo en los cuales no se habían identificado, en una primera etapa, mutaciones en el gen de TPO. Con el objetivo de identificar posibles alteraciones en el gen de dual oxidasa 2 (DUOX2) se amplificaron por PCR los 33 exones de DUOX2 y sus regiones intrónicas flanqueantes. Los productos fueron analizados por SSCP y aquellos con migración diferencial fueron secuenciados. Se realizó el análisis bioinformático predictivo de la estructura secundaria y terciaria de las proteínas mutadas y la exploración del grado de conservación evolutiva de las mismas. Se identificaron tres nuevas mutaciones en el gen de Duox2: c.1057_1058delTT (exón 9), p.F353fsX388; c. 3264_3267 delCAGC, p.A1088fsX1100 (exón 24) y g.IVS17-1G>C (Intrón 17). Se evidenció también la mutación c.1271T>G, p.Y425X (exón 11) descripta previamente. Se identificaron dos polimorfismos descriptos y uno nuevo respectivamente: c.413C>T, p.Pro138Leu (exón 4); c.908C>G, p.Pro303Arg (exón 7) y c.1043A>G, p.N348S (exón 11) junto con dos variantes raras de secuencia: g.IVS27+9C>T (Intrón 27) y c.3042G>A, p.A1014A (exón 24). Teniendo en cuenta que esta patología es una de las causas más comunes de retraso mental prevenible con instauración temprana del tratamiento de reemplazo hormonal, el empleo de las citadas técnicas de biología molecular es de utilidad para la comprensión de la fisiopatología molecular del hipotiroidismo neonatal así como también mejorar su diagnóstico asegurando tanto el asesoramiento genético a las familias afectadas como un adecuado tratamiento.

INMUNOLOGÍA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS 3

388. (44) CÉLULAS SUPRESORAS MIELOIDES SENSIBLES A 5-FLUOROURACILO REGULAN LA INFLAMACIÓN