

explican parcialmente la inmunopatogénesis observada en dos extremos de respuestas de IFN- γ (altos/bajos, respectivamente): pacientes XLP y TB BR.

GMED 44

ESTUDIO DE POLIMORFISMOS IFN-G +874 A/T, SLAM -188 A/G Y -262 A/T EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS ACTIVA

Alvarez GI^{1,2}, RH Hernandez Del Pino^{1,2}, IB Alvarez², RM Musella³, D Palmero³, VE Garcia², V Pasquinelli^{1,2}.
¹Departamento de Ciencias Básicas y Experimentales, Universidad Nacional del Noroeste de la Provincia de Buenos Aires (UNNOBA), Buenos Aires, Argentina, ²Departamento de Química Biológica, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires (UBA), Buenos Aires, Argentina, ³División de Neumotisiología, Hospital F.J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

e-mail: guadaines.alvarez@gmail.com

La tuberculosis (TB), enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) ocasiona 1,6 millones de muertes/año. Variaciones genéticas del hospedador confieren susceptibilidad a esta enfermedad. Así, el genotipo AA del polimorfismo de nucleótido simple (SNP) +874A/T del gen del interferón gamma (IFN- γ) se asocia con mayor susceptibilidad/severidad a la TB en distintas poblaciones. Por otro lado, el haplotipo AG/AG (SNP-262 A/T y -188 A/G) del gen de SLAM (molécula linfocitaria activadora de señales, inductora de IFN- γ contra *Mtb*) se asocia con elevada expresión de este receptor. En este trabajo, células mononucleares de sangre periférica de pacientes con TB (PTB) y dadores sanos (DS) se estimularon con *Mtb* para determinar expresión de SLAM (por citometría de flujo) e IFN- γ (por ELISA). El SNP +874 A/T fue detectado por ARMS-PCR y los SNP de SLAM por PCR-RFLP. Observamos que para el SNP de IFN- γ , el 74% de los PTB fue AA y el 48% de los DS AT, detectándose diferencias significativas en la distribución de frecuencias genotípicas entre ambos grupos ($X^2=24,16$; $p<0,0001$) y estuvieron en equilibrio Hardy-Weinberg (PTB $X^2=1,04$ y DS $X^2=0,08$; $p>0,05$). El genotipo AA en ambos grupos resultó en menor producción de IFN- γ . Además, el haplotipo AG/AG de SLAM fue el más frecuente (PTB 83,33%; DS 96,77%) pero sin asociación con los niveles de la molécula. Los resultados sugieren que el genotipo AA del IFN- γ podría resultar un marcador genético de riesgo de TB en la Argentina.

GMED 45

ESTUDIO DE SEGREGACIÓN DE MUTACIÓN DESCONOCIDA DEL GEN MYO7A MEDIANTE ANÁLISIS DE HAPLOTIPOS (SNPS)

Fonseca-Pérez T¹, EF Pérez². ¹Laboratorio de Genética Humana, Universidad de Oriente, Núcleo Nueva Esparta, Isla de Margarita – Venezuela., ²Sordociegos de Venezuela, A.C., Caracas – Venezuela.

e-mail: tanyfonsecadeperez@yahoo.com

La mutación del gen MYO7A (11q13.5) está asociada al Síndrome de Usher 1B, sordo ceguera autosómica recesiva. En la población insular, altamente consanguínea, de Margarita – Venezuela, se registra la mayor incidencia de este síndrome para Latinoamérica. Existe en dicha población la delección, ya identificada, de un triplete del gen. Adicionalmente, se ha detectado en la misma población, otra(s) mutación(es) evidenciada(s) en afectados, heterocigotos para la delección (heterocigotos compuestos). Con el fin de asesorar a estas familias portadoras de una mutación desconocida del gen MYO7A, se diseñó un haplotipo constituido por cinco SNPs. Se seleccionaron tres SNPs intrónicos y dos SNPs exónicos (rs883223, rs948962, rs2276288, rs2186659 y rs7924655), con una alta validación, heterocigosis próxima a 0,5 (Genebank) y reconocibles por los fragmentos de restricción generados. Se aplicó el estudio de haplotipos a tres familias margariteñas autóctonas, genéticamente independientes, de cuatro generaciones cada una (48 individuos). En cada caso, fue posible asociar la mutación desconocida del gen MYO7A, a un haplotipo particular, y así estudiar la segregación de dicha mutación en los miembros de la familia pertenecientes a las distintas generaciones. Se brindó asesoramiento a los individuos estudiados sobre su condición genética respecto de Usher 1B y su riesgo de engendrar descendencia afectada. El análisis de haplotipo propuesto es una estrategia indirecta, para estudiar (previo análisis de ligamiento) la segregación de mutaciones desconocidas del gen MYO7A en familias portadoras.

GMED 46

CARACTERIZACIÓN MOLECULAR DEL MÓDULO RCCX EN PACIENTES CON

DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA DE LA POBLACIÓN ARGENTINA

Fernández CS^{1,2}, N Buzzalino², A Oneto³, M Stivel³, S Belli⁴, T Paqualini⁴, E Charreau¹, L Dain^{1,2}. ¹Instituto de Biología y Medicina Experimental (IBYME-CONICET), ²Centro Nacional de Genética Médica (CENAGEM-ANLIS), ³División Endocrinología, Hospital Durand, ⁴Servicio de Pediatría, Hospital Italiano.
e-mail: cecisolfer@gmail.com

La deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa es la principal causa de Hiperplasia Suprarrenal Congénita. El gen que codifica la enzima es el CYP21A2, el cual está generalmente duplicado en tándem, formando parte del módulo RCCX junto a los genes C4, en el siguiente orden de centrómero a telómero: CYP21A2-C4B-CYP21A1P (pseudogen)-C4A. La identidad de secuencia entre los CYP21 y C4 es de 98 y 99%, respectivamente. El objetivo del trabajo fue la caracterización de la región RCCX en pacientes con deficiencia de 21-hidroxilasa. El ADN genómico de 247 pacientes fue estudiado por Southern blot, MLPA, PCR de larga distancia y secuenciación. Se caracterizó completamente la región en 232 pacientes (447 alelos no relacionados). Se identificaron 18 genotipos y 20 haplotipos diferentes. 49 alelos resultaron monomodulares (20 por delección del módulo del gen y 29 del pseudogen), 240 bimodulares (6 con conversión génica y 1 con delección del gen), y 158 trimodulares (6 por duplicación del módulo del gen y 152 del pseudogen, entre los cuales 3 poseían conversiones génicas y 1 una delección del gen). Se identificaron 6 puntos de ruptura diferentes en las delecciones. El 79% de los pacientes fue portador de al menos un alelo con alguna alteración en el número o composición modular. Este trabajo constituye la mayor caracterización del módulo RCCX en población Argentina. Los resultados demuestran la elevada variabilidad de la región. La aplicación de diferentes técnicas es necesaria para la caracterización molecular precisa de uno de los loci más complejos del genoma.

GMED 47

HFE GENE DIVERSITY IN BRAZILIAN POPULATION: HEALTHY AND PATIENTS PRESENTING IRON OVERLOAD

Campos WN, JD Massaro, AL Martinelli, EA Donadi. Department of Medical Clinic, School of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, SP, Brazil.
e-mail: wncampos@yahoo.com.br

A common disorder is the hereditary

hemochromatosis (HH) linked to *HFE* gene, leading iron overload and organs injuries. For this study we selected exon 2, 3, 4 and 5 regions of the *HFE* in which mutations can have clinical implications and, given the fact the primers were designed 60 bases distant from the ends of the exons was possible partial readings of introns 1, 2, 3, 4 and 5. We sequenced 397 individuals: 100 healthy (Hy), 196 patients with cancer and/or hepatitis or HH, 112 hemochromatosis (H) and 78 lack of hemochromatosis (NH). Allelic diversity of this region was verified by sequencing and GENEPOP program was used to calculate allelic frequency, HWE, genetic differentiation and linkage disequilibrium. The SNPs found were identified by NCBI and Ensembl. We found an undescribed *denovo* mutation in intron 5 of the *HFE* gene. Besides the SNPs C282Y and H63D found in a proportion of mutated alleles of 12.2% to 17.5% and 1.3% to 8.1%, respectively, were found more 5 SNPs. Deviations of HW equilibrium were observed in (H) patients for C282Y SNP ($p=0,025$), which could be explained by heterozygosity deficit. Linkage analysis, considering all pairs of SNPs, demonstrated significant association between 8 of 20 possible comparisons. Allelic frequencies pairwise comparisons of all *loci* showed significant difference between H/Hy, determined by the SNPs rs8072209 and rs18007702; and H/NH determined by the SNP rs1800562, both with $p=0,04$. The SNPs H63D and C282Y showed allelic frequencies greater than European. Since this gene is like a class I MHC genes, it has low variability.

GMED 48

ESTUDIO FUNCIONAL DE MUTACIONES NOVELES EN EL GEN CYP21A2

Taboas M¹, N Ceballos², L Dain¹. ¹Centro Nacional de Genética Médica, ²Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Dpto. Biodiversidad y Biología Experimental, UBA.
e-mail: melmac84@hotmail.com

En trabajos previos detectamos en nuestra población la presencia de mutaciones noveles en pacientes con Hiperplasia Suprarrenal Congénita por déficit en la enzima 21 hidroxilasa (21OHasa). El objetivo de este trabajo fue realizar el estudio funcional de la actividad residual (AR) de 6 mutaciones halladas en pacientes No Clásicos (NC). Las variantes en estudio fueron creadas mediante mutagénesis dirigida sobre un vector conteniendo el ADNc salvaje de CYP21. Dado que uno de los pacientes poseía dos mutaciones en el mismo alelo, se realizó la mutagénesis de las