

RESÚMENES

V CONGRESO CONGRESO INTERNACIONAL VIII CONGRESO COLOMBIANO DE GENÉTICA

Análisis fenotípico y molecular de una familia colombiana con enfermedad de Fabry

P Páez, A López, S Ospina, N Gelvez, C Durán, JC Prieto
Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana,
Bogotá, Colombia

La enfermedad de Fabry (EF) es una entidad recesiva ligada al cromosoma X que se debe al déficit de la enzima lisosomal α galactosidasa A (GALA). El déficit enzimático produce la acumulación de su principal sustrato (globotriaosilcerobrosido) en el endotelio. El diagnóstico en los hombres se confirma con la actividad disminuida de GALA en plasma, leucocitos y/o células cultivadas. En las mujeres heterocigotas la actividad de la enzima GALA normal no excluye el estado portador de las mujeres; por tanto, la identificación de la mutación en GALA en la única forma de identificar su estado de heterocigocidad. Se estudió una familia colombiana con EF a nivel fenotípico y molecular para establecer signos y síntomas de portadoras y afectados y niveles enzimáticos de GALA. Se determinó la mutación por medio de secuenciación completa del gen y su segregación en la familia, se estableció correlación genotipo-fenotipo y estudio de concordancia entre estado de heterocigocidad de portadoras con niveles enzimáticos de GALA. Se determinó el haplotipo que segregaba con la enfermedad en los individuos afectados y portadoras obligadas mediante STRs que flanquean el gen GALA (DXS101 y DXS724). Se identificaron 5 afectados y dos portadoras obligadas. Las manifestaciones clínicas de los afectados corresponden al fenotipo clásico de EF: acroparestesias, hipohidrosis, angioqueratomas, palpitaciones y compromiso renal de severidad variable como hallazgos principales. Las mujeres portadoras tienen compromiso vascular de SNC y opacidad corneana. Todos los hombres afectados se identificaron como hemocigotos para la mutación: C>T, Arg342*stop en el exon 7. Las dos mujeres portadoras fueron identificadas como heterocigotas para la misma mutación. La mutación descrita tiene efectos en el plegamiento de la proteína, hallazgo que se correlaciona con el fenotipo severo de los pacientes. Se confirmó la segregación de haplotipos con la enfermedad por medio de los marcadores DXS101 y el DXS7424.

Análisis molecular y enzimático de la glucosa 6 fosfato deshidrogenasa en una muestra de Santafé de Bogotá

Magda Carolina Sánchez, Dora Fonseca, Victoria Villegas
Unidad de Biología Celular y Molecular. Unidad de Genética,
Instituto de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad
del Rosario, Bogotá, Colombia

Objetivo: Determinar la frecuencia de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) y las variantes moleculares en una muestra de Bogotá.

Metodología: Se determinó la actividad de G6PD en muestras de sangre de 348 individuos sanos. En los casos con actividad enzimática anormal se realizó extracción de ADN, amplificación

mediante reacción en cadena de polimerasa y análisis de polimorfismos de longitud de restricción polimórfica (RLFP) para la identificación de las variantes A+, A- y mediterránea, con las enzimas NlaIII, FokI y MboII.

Resultados: Hubo deficiencia en 2%. No se evidenciaron las variantes A+, A- ni mediterránea. Uno de los pacientes tiene un patrón electroforético de un producto amplificado de menor tamaño. Se establecieron valores de referencia en la población de estudio.

Discusión y conclusiones: La frecuencia de la actividad enzimática anormal de G6PD encontrada está dentro de los informes a nivel mundial, que oscila entre 0.5% y 6.9%, se presentan diferencias con datos de Buenaventura, que informa hasta 13.5%, lo que puede explicarse por el origen étnico y su relación con ser o no zona endémica para malaria. Los resultados, permiten inferir que esta es una eritroenzimopatía frecuente en el país. El análisis molecular no mostró la presencia de las variantes moleculares más comunes, lo que permite sospechar la presencia de nuevas variantes en la población colombiana, este hecho se puede afirmar en el hallazgo de un paciente con amplificación distinta.

El transportador de hormona tiroidea Slco1c1 se expresa en la cóclea durante el período de desarrollo altamente sensible a hormona tiroidea

María Claudia Lattig, Lori L. Hampton, James F. Battey
National Institute of Neurological Disorders and Stroke,
National Institutes of Health, Bethesda, USA. Laboratorio de
Genética Humana, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

La deficiencia de la hormona tiroidea durante el desarrollo pre y neonatal es crítica para el desarrollo y normal funcionamiento del sistema nervioso central. En ratones, se ha demostrado que la hormona tiroidea es necesaria para un desarrollo adecuado del órgano de Corti del oído interno que ocurre durante los días 0-21 (P0-P21) del desarrollo postnatal del ratón. El transportador de solutos orgánicos 1c1 (Solute carrier organic anion transporter 1c1 – Slco1c1) se aisló de cDNA del oído interno y se caracterizó como una proteína de 12 dominios transmembranales que se expresa únicamente en cerebro, testículos y oído interno (Lattig MC *et al.* 2005, tesis de doctorado). Esta proteína transporta selectivamente tiroxina (T4) con una gran afinidad (Pizzagalli F. *et al.* 2002). El objetivo de este trabajo es identificar por medio de estudios immuno-histoquímicos la localización celular del transportador Slco1c1 en el órgano de Corti durante el período sensible a la hormona tiroidea P0-P21. Los resultados confirman la importancia de la hormona tiroidea en el desarrollo del oído, al demostrar la presencia del transportador de hormona tiroidea Slco1c1 en las células sensoriales del órgano de Corti, en un patrón temporal y altamente específico durante la fase de maduración de estas células sensoriales. Igualmente se demuestra que las células que expresan este transportador Slco1c1 también transportan T3, y así se identifica un nuevo mecanismo comprometido en la acción de la hormona tiroidea en el oído interno.

Genotipo APO E y asociación con el perfil lipídico en sujetos de 18 a 39 años

Mildrey Mosquera, Cecilia Aguilar, Alberto Pradilla
Departamento de Ciencias Fisiológicas, Sección Bioquímica,
Universidad del Valle, Cali, Colombia

La apolipoproteína E presenta tres alelos comunes del locus de la apo E que se relacionan con los niveles de lípidos en la sangre y con el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares (ECV). El objetivo de este estudio fue determinar la asociación entre las variaciones alélicas del gen de apo E y los niveles plasmáticos de lípidos en adultos jóvenes de Cali. A 198 sujetos (media: 23±4.2 años) se les determinaron los niveles de colesterol total, colesterol HDL y LDL y de triglicéridos en ayunas y se les realizó genotipificación de apoE. Las frecuencias relativas para el gen apoE fueron: e2 = 0.060, e3 = 0.753 y e4 = 0.187. Se encontró una correlación negativa ($p < 0.05$) entre el genotipo apoE y los niveles de triglicéridos. Se encontraron diferencias ($p < 0.05$) entre los promedios de colesterol total entre los sujetos 2/3 con respecto a los sujetos 3/3 y 3/4 y entre los promedios de C-HDL entre los sujetos 2/3 frente a los sujetos 3/3; en ambos casos los sujetos 2/3 presentaron menores niveles de esas variables, y al calcular el porcentaje de dislipidemias se encontró que los sujetos con e2 tenían el porcentaje más alto (25%) de aumento de los triglicéridos; los sujetos con el alelo e4 mostraron el porcentaje más alto (10.8% y 49%) de aumento de colesterol total y la disminución de C-HDL. En contra de lo informado, se demuestra que el aumento de C-LDL se presenta en un porcentaje mayor (44%) en los sujetos con el alelo e3.

Identificación de las mutaciones H63D y C282Y del gen *Hfe* de la hemocromatosis hereditaria en Antioquia

IC Ávila, JC Restrepo, G Correa, G LaTorre-Sierra,
M Jiménez, C Vélez-Pardo
Facultad de Medicina, Medicina Interna, Grupo de
Neurociencias de Antioquia, Servicio de Gastroenterología y
Hepatología, Servicio de Endocrinología
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Objetivo general: Identificar las mutaciones H63D y C282Y en un grupo de 16 individuos con diagnóstico clínico de hemocromatosis hereditaria (HH) y sus familiares (28), de los cuales 26 pertenecen a dos familias procedentes de 4 municipios del oriente antioqueño (La Ceja, Rionegro, Marinilla, San Rafael) y el municipio de Angelópolis ubicado al suroeste de Antioquia.

Metodología: Extracción de DNA de 16 pacientes con diagnóstico clínico de hemocromatosis (evaluados en el Hospital San Vicente de Paúl (HSVP) y 28 miembros de tres familias (A,B,C) con el kit comercial promega (Gentra systems, cat N° D-50K). Los PCR-RFLPS se hicieron de acuerdo con el protocolo de Feder *et al.* (1996). Las genealogías se efectuaron con el programa Progeny.

Resultados: De los 16 pacientes con HH, se identificó 1 homocigótico (DD) y 2 heterocigotos (HD) para la mutación H63D. Además, se identificaron 7 homocigotos (YY) y 1 heterocigoto (CY) para la mutación C282Y. Los demás pacientes (5) no presentaron ninguna de las dos mutaciones investigadas. De la genotipificación que se llevó a cabo en los 28 familiares provenientes de tres casos índices, se identificó que: Familia A: caso índice clínico # 6329 (genotipo normal HH/CC): se identificaron tres individuos (2

mujeres, 1 hombre) heterocigotos (HD) para la H63D y normales (CC) para la C282Y. Familia B: caso índice # 6392 (genotipo YY): se identificaron dos individuos homocigotos (2 mujeres YY), 6 heterocigotos (3 hombres y 3 mujeres CY) y 6 sujetos normales (CC) para la C282Y. No se detectó la mutación H63D. Familia C: caso índice # 6656 (genotipo CY): se identificaron tres heterocigotos (dos mujeres, un hombre CY), y 8 individuos normales para la C282Y. Un individuo normal para la C282Y presentó heterocigocidad para la mutación H63D (1 mujer HD).

Conclusión: Se observó que cerca de 50% (7/16) de los casos índices con diagnóstico clínico de HH, y 7% de los familiares (2/28) presentaron la mutación C282Y. Este hallazgo está de acuerdo con los informes de la literatura donde se identifica 40% a 90% de mutación C282Y del gen *HFE* responsable del desarrollo de la HH en Europa, Australia y Estados Unidos. Las familias de los casos índices con el genotipo C282Y proceden del oriente antioqueño. Estos datos sugieren que la mutación C282Y pudo provenir de un núcleo específico de pobladores fundadores de Marinilla y su zona de influencia con alto grado de aislamiento genético en la época colonial. En los tres individuos con diagnóstico clínico para la hemocromatosis que presentaron heterocigocidad con el genotipo H63D, o no presentaron mutación alguna, se sugiere que son portadores de otra mutación (aún por identificar) comprometida en el metabolismo del hierro. Esta conclusión confirma las comunicaciones en la literatura, donde la mutación H63D se asocia con la mutación C282Y (es decir, heterocigotos compuestos) o con mutaciones en otros genes. Esta interacción es responsable de algunos casos de hemocromatosis en Europa. El paciente heterocigoto para la mutación C282Y podría presentar otra mutación en otro gen, pues este caso índice fue el único que desarrolló la enfermedad, aunque su padre y 2 hermanos, heterocigotos, no la presentaron.

Discusión: Los resultados concuerdan con lo que se sabe en otras poblaciones donde la mutación C282Y en forma homocigoto es la más común en la HH. Debido a que los individuos con HH y sus familias con genotipo C282Y proceden de la misma región antioqueña, hace suponer que esta región puede ser un sitio con alta prevalencia en enfermedades metabólicas, en especial, y hepáticas, en las que puede estar presente la mutación C282Y. Este trabajo, el primero en Colombia sobre las mutaciones C282Y y H63D en individuos diagnosticados clínicamente con HH, permite establecer y confirmar el diagnóstico clínico molecular de la HH. Como la HH es una enfermedad tratable, el diagnóstico clínico molecular temprano en individuos con sobrecarga de hierro, y en sus familiares, permitirá en un futuro inmediato el descenso significativo de casos con cirrosis, carcinoma hepático, hipogonadismo, arritmias, cefaleas, fatiga crónica, impotencia, y esterilidad.

Identificación y seguimiento de casos de hipotiroidismo congénito en la Fundación Gillow

Alejandro Giraldo, Andrés Gutiérrez, Dora Fonseca,
Clemencia Sabogal
Fundación Arthur Stanley Gillow, Bogotá. Universidad Nacional
de Colombia, Bogotá. Universidad del Rosario,
Bogotá, Colombia

El hipotiroidismo congénito (HC), causado por diferentes defectos de la glándula tiroidea, ocurre en cerca de 1:3,500 infantes, y constituye la causa más frecuente de retardo mental prevenible. El

diagnóstico temprano, es fundamental para prevenir en estos casos un retardo mental. En esta institución se desarrolla un programa de tamización neonatal integral desde el primero de noviembre de 2000, de acuerdo con las normas establecidas, de medir la hormona estimulante de la tiroides (TSH) en sangre de cordón umbilical. Se han evaluado en total 178,114 muestras de sangre de cordón umbilical de recién nacidos de diferentes ciudades del país y se han identificado 47 casos de HC (frecuencia de 1:3,790). El programa ofrece el tratamiento y el seguimiento del efecto por el primer año de vida y el seguimiento indirecto por cinco años, el primer caso detectado tiene en la actualidad 6 años de edad; hay 21 casos de Bogotá y 26 de otras ciudades del país. Se diagnosticaron 39 casos durante el primer mes de vida, los restantes en el segundo mes. Todos tuvieron seguimiento de TSH y 45 de T4, durante el primer mes después de iniciado el tratamiento. En 37 hubo un segundo seguimiento, en 26 se ha realizado un tercer seguimiento y en 21 niños cuatro o más seguimientos (13 de Bogotá). En 17 de estos pacientes se logró realizar una gammagrafía antes de comenzar el tratamiento y se les practicó una consulta con endocrinólogo pediatra y médico genetista. Se presentan en detalle los datos epidemiológicos mencionados, así como los de las gammagrafías.

Proyecto metabograma humano

Juan Sebastián Vasquez, William Villamil

Departamento de Ciencias Fisiológicas, Grupo de Integración Metabólica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

La bioquímica, el metabolismo humano y su perspectiva clínica, constituyen en muchas instancias académicas y de investigación, un área de difícil comprensión, que origina altas tasas de repetición en las Universidades. Los autores del presente trabajo se propusieron elaborar una base de datos metabólica integral con las reacciones bioquímicas conocidas del ser humano, en un panorama global, fácil en su acceso y comprensión. El «metabograma humano» es la primera base de datos de la red metabólica de *Homo sapiens* creada en América Latina. Es una herramienta de referencia para la investigación básica y un potente recurso para la enseñanza y el aprendizaje de la bioquímica. Contiene aproximadamente 5,000 reacciones descritas en la literatura, cuya organización es altamente compleja y que de otra manera, sería difícil de apreciar de forma panorámica e integrada.

Metodología: Consulta a las bases de datos: brenda.uni-koeln.de/genome.jp/kegg/pathway.html; biocyc.org/HUMAN/class-instances?object=Pathways; reactome.org/; expasy.ch/cgi-bin/show_thumbnails.pl; pathway.yeastgenome.org:8555/YEAST/new-image?type=OVERVIEW; chem.qmul.ac.uk/iubmb/enzyme/; biochem.ucl.ac.uk/bsm/enzymes/index.html; dentistry.leeds.ac.uk/biochem/thcme/home.html; gwu.edu/~mpb/; sites.huji.ac.il/malaria/; home.wxs.nl/~pvsanten/mmp/mmp.html; genome.ad.jp/brite/brite.html; tcd.ie/Biochemistry/IUBMB-Nicholson/. Diseño de la estructura del diagrama de integración metabólica. Uso de iconos y rastros de color convencionales. Revisión y corrección. Reproducción y divulgación en los centros de educación superior en Colombia. Publicación como herramienta de estudio.

Resultados/impacto: El metabograma humano integrado a través de las redes digitales de alta velocidad, será el punto de partida para toda una serie de opciones desde llamar la atención sobre la

bioquímica celular hasta la explicación profunda del fundamento de las interacciones tisulares, orgánicas y sistémicas que constituyen la explicación molecular de los fenómenos vitales. Es una herramienta para describir los procesos fisiológicos y fisiopatológicos a nivel celular, y generar igualmente la posibilidad de reconocer sitios o formas de intervención y de aproximación farmacológica.

Análisis de mutaciones del gen del receptor androgénico en pacientes con posible síndrome de resistencia androgénica

Ricardo Martínez, Andrés Gutiérrez, Liliana Franco, Alejandro Giraldo

Facultad de Ciencias, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá. Área de Biomédica, Fundación Arthur Stanley Gillow, Bogotá. Facultad de Medicina e Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Introducción: El síndrome de resistencia androgénica (SIA) es un pseudohermafroditismo masculino de herencia recesiva ligada al cromosoma X, causado por mutaciones en el gen del receptor androgénico (RA). Se han descrito más de 500 mutaciones y se asocia con una variedad de fenotipos que van desde la forma completa (SIAC) con genitales externos femeninos normales a diversos grados de ambigüedad genital en las formas parciales (SIAP). El gen que codifica para el RA posee ocho exones (A-H), produce una proteína de ~110 kDA, compuesta por ~919 aminoácidos, y presenta tres regiones (dominios) modulares, dominio N-terminal (NTD), de unión al ADN (DBD) y de unión al ligando (LBD).

Objetivo: Analizar 15 pacientes a quienes previamente se les diagnosticó con SIA (12 con SIAC y tres con SIAP).

Métodos: Se amplificaron cada uno de los exones (B-H) del RA. Luego por análisis de SSCP se detectaron cambios en el corrido electroforético, que se secuenciaron para identificar la presencia de mutaciones.

Resultados: A 12 de los pacientes se les identificaron 10 mutaciones distintas -una localizada en el DBD y nueve en el LBD- de ellas, tres no se han informado en la literatura.

Conclusiones: La confirmación del diagnóstico de SIA consiste en la detección e identificación de mutaciones en el gen del RA.

Análisis de los alelos HLA clase I y II en pacientes afectados con vitiligo, Valledupar, Colombia

Anderson Ramírez

Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Objetivo: Establecer asociación de antígenos del sistema HLA clase I y II con el vitiligo, mediante tipificación molecular en 42 individuos con vitiligo de la ciudad de Valledupar comparados con 41 controles de la misma procedencia.

Metodología: El ADN se extrajo de 400ul de sangre, se amplificaron los genes HLA-A, B, DRB1, DQB1, DPB1. El producto de la amplificación se llevó a membranas de nylon para posterior hibridación con sondas específicas para cada locus. Finalmente la hibridación se evidenció a través de autorradiografía en películas de rayos X.

Resultados: El alelo HLA-B0700 se encontró en 8 pacientes y en ningún control, originando un valor p de 0.0060. Para el locus DRB1 el alelo 0701 presentó la más alta frecuencia, encontrándose 22 alelos en los pacientes y 11 alelos en los controles, lo que

corresponde a 26.2% y 13.4%, respectivamente. El alelo DPB1 0402 presentó una frecuencia de 25.6 en los controles y 10.7 en el grupo de pacientes, siendo esta diferencia significativa ($p=0.0154$) comportándose como alelo de protección.

Discusión: Algunos de los alelos que se encontraron aumentados en este estudio, también se conoce su asociación con el vitiligo en otras poblaciones humanas, como se presenta para el alelo DR07.

Conclusión: Existen algunos alelos del sistema HLA que se encuentran asociados con el vitiligo en la población analizada. Los alelos que mostraron diferencias significativas entre pacientes y controles fueron HLA-B 0701 y el alelo DP040.

Análisis indirecto y construcción de haplotipos para determinación de portadoras de distrofia muscular de Duchenne

Dora Fonseca, Claudia Silva, Carlos Restrepo, Heidi Mateus
Unidad de Genética, Instituto de Ciencias Básicas, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Objetivo: Mediante construcción de haplotipos con STR, determinar el estado de portadora de DMD/DMB, establecer pérdida de heterocigocidad, sucesos de recombinación y mosaicismos germinales en la población analizada.

Metodología: Se realizó extracción de ADN mediante «salting out» en 174 individuos de 37 familias. Se amplificaron dos STR extragénicos y ocho intragénicos. Se asignaron alelos mediante los programas Allelinks y AlfWin. Con los haplotipos, se estableció el cromosoma X ligado a la enfermedad, y se determinó el estado de portadora, sucesos de recombinación y mosaicismos germinales.

Resultados: Se determinó el estado de portadora en 89.2% de las mujeres evaluadas, se evidenciaron cromosomas recombinantes en 12 personas. La heterocigocidad de los STR estuvo entre 35.1% y 81.1%. Se determinó hemocigocidad en dos mujeres y se evidenciaron mosaicismos germinales en 10.8% de las familias analizadas.

Discusión y conclusiones: La construcción de haplotipos mediante STR pudo determinar el estado de portadoras de DMD/DMB. Una recombinación entre el marcador utilizado y el exón de interés puede causar errores diagnósticos por lo que su detección se hace indispensable en este tipo de análisis. La pérdida de heterocigocidad permite determinar directamente el estado de portadora. La detección de mosaicismos germinales en madres con hijos afectados cambia el riesgo de recurrencia y permite determinar el origen de la mutación. El análisis de haplotipos es útil en el diagnóstico preimplantación y prenatal en mujeres portadoras con riesgo de tener hijos afectados de DMD/DMB lo que constituye, ante la falta de terapéutica eficaz, un mecanismo de prevención primaria.

Análisis molecular del intrón y el exón 3 del gen HGPRT en una familia colombiana afectada por el síndrome de Lesch-Nyhan (SLN)

Adriana María Gil
Laboratorio de Genética, Universidad Industrial de Santander,
Bucaramanga, Colombia

Objetivo general: Realizar el estudio molecular del intrón y el exón 3 del gen HGPRT en una familia con diagnóstico clínico y bioquímico del SLN.

Metodología: Se realizó la toma de muestra sanguínea a 15 miembros de la familia afectada por SLN, a partir de allí se extrajo el ADN por Salting Out, se amplificaron las muestras para el STR hprtB del cromosoma X, con primers marcados FAM, luego se realizó la electroforesis capilar en el ABI PRISM 310. Además los exones 3 y 6 del gen HGPRT se amplificaron y digirieron con las enzimas Pvu II y BamH I, respectivamente, los fragmentos se visualizaron por electroforesis de agarosa al 2%.

Resultados: Se obtuvo la genotipificación para cada individuo del STR del cromosoma X hprtB y bandas de ADN de los digeridos con las enzimas PvuII y BamHI de los exones 3 y 6 del gen HGPRT, respectivamente.

Discusión: Los genotipos obtenidos de la tipificación del STR hprtB, permitieron establecer el estado de portadora o no de cada una de las mujeres no afectadas en la familia del estudio. El análisis de los digeridos de los exones 3 y 6 permitió establecer que en los sitios de restricción de estas enzimas no estaba ubicada la mutación de los individuos afectados con SLN.

Conclusiones: Al establecer el estado de portadora o no de las mujeres no afectadas, miembros de la familia con el SLN se les realizó consejería genética. La ausencia de la detección de la mutación en los afectados por el SLN mostró la necesidad de realizar la secuenciación del gen HGPRT para detectar la mutación. Proceso que se efectúa actualmente.

Anomalías congénitas en niños indígenas colombianos evaluados por la expedición humana

Jaime Bernal, Francisco Nuñez, Ignacio Zarante
Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá.
Asociación Médica de Los Andes, Bogotá, Colombia

Introducción: Las anomalías congénitas se han estudiado en múltiples poblaciones con el fin de describir su prevalencia. Las poblaciones indígenas de Sur América y especialmente las de Colombia se consideran como aislados geográficos y culturales que tienen dinámicas de poblamiento diferente a los nativos del país. Presentan alta endogamia, características culturales diversas y aislamiento geográfico. Por lo general están expuestos a factores socioeconómicos como pobreza, ausencia de atención en salud y desplazamiento forzado.

Metodología: Se realizó un estudio en 4,498 niños entre 0 y 18 años que pertenecían a 29 comunidades indígenas colombianas con un formato de historia clínica estandarizado. Los diagnósticos se clasificaron mediante el CIE-9. Se evaluaron variables como sexo, raza, edad, mortalidad, antecedentes ginecobstétricos y consumo de sustancias adictivas.

Resultados: Los niños con anomalías congénitas equivalen a 3.2% de la muestra. La malformación más frecuente fue la cardiopatía congénita (34 casos, 75.6 x 10,000) seguida de criptorquidia (24 casos, 53.4 x 10,000). Otras entidades encontradas en su orden fueron: displasia de caderas, labio fisurado con o sin paladar hendido, craneosinostosis, malformaciones de la mano y síndrome de Down (2 casos, 4.4 x 10,000).

Discusión: La malformación congénita no es un hallazgo raro en poblaciones indígenas a pesar de la percepción y actitud variable que tienen las comunidades hacia esta. Sin embargo, llama la atención en este estudio que en más de 3% de los niños se presente malformación

congénita lo que indica que la frecuencia al nacimiento debe ser mayor. Esto se puede explicar porque estas comunidades están sometidas a factores de riesgo como consanguinidad, desnutrición materna, controles prenatales deficientes, infecciones no controladas y mal manejo de desechos. En visitas previas realizadas a estas comunidades se ha observado en niños y adultos albinismo oculocutáneo, displasia metatrópica, síndrome de Morquio, neurofibromatosis, enanismo, higrroma quístico, sordera, bandas amnióticas y labio fisurado con paladar hendido.

Caracterización inmunológica, citogenética y molecular de cinco pacientes con síndrome de Digeorge (SDG)

GA Gallego, C Garcés, CM Muñeton, PJ Patiño, JC Orrego, CM Trujillo, JL Franco

Grupo de Inmunodeficiencias Primarias. Grupo de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín; Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín. Hospital San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia

Objetivo: Caracterización clínica, inmunológica, citogenética y molecular de 5 pacientes con diagnóstico de síndrome de DiGeorge.

Metodología: Se evaluaron características clínicas y de laboratorio disponibles y microdeleciones en el cromosoma 22q11.2 mediante FISH. Adicionalmente se realizó PCR-STR en ADN genómico en pacientes y progenitores para los marcadores D22S944, D22S941 y D22S264 con PAGE y tinción con plata. Se investigaron subpoblaciones linfocitarias en sangre periférica mediante citometría de flujo.

Resultados: Como anomalías congénitas se identificaron hipertelorismo, telecanto, micrognatia, paladar ojival y paladar duro hendido y úvula bifida, hipoparatiroidismo, cardiopatías troncoconales y agenesia renal izquierda y tímica. Con FISH se identificaron microdeleciones en 2/4 pacientes, de los cuales uno presentó hemigocidad para los 3 marcadores. En cuanto a anomalías inmunes, en 4 se detectaron infecciones recurrentes anormales y un paciente tenía inmunoglobulina A baja en suero y otro tuvo respuesta linfoproliferativa baja. De los 5 pacientes, dos presentaron linfocitos T (LT) CD3+ bajos (CD4+ y CD8+), y uno persiste con LT CD4+CD45RA+ vírgenes bajos. Los tres restantes presentaron linfocitos totales normales aunque con anomalías en las subpoblaciones.

Conclusiones: El espectro de características fenotípicas en los cinco pacientes con SDG fue amplio, como se ha descrito antes. Sin embargo, sólo en dos fue posible confirmar el diagnóstico mediante FISH. En todos los pacientes se identificó algún tipo de anomalía inmune. Actualmente sólo dos pacientes presentan infecciones respiratorias con respuesta adecuada a los medicamentos. Estos sugieren que es necesario profundizar en la relación entre el defecto inmunológico y la presencia o ausencia de infecciones.

Evaluación de la capacidad de reparación del ADN mediante la prueba de challenge en mujeres obesas post-menopáusicas

Leidy Didiana Jaramillo, Yaliana Tafurt, Carlos Hernán Sierra
Grupo de Investigación en Genética Humana Aplicada (GIGHA), Laboratorio de Genética Humana, Departamento de Ciencias Fisiológicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

Resumen: Según la Organización Mundial de Salud, 300 millones de personas sufren de obesidad en el mundo. Los estudios epidemiológicos indican que la obesidad se asocia en 25% a 30% con varios tipos de cáncer, entre ellos cáncer de colon, seno, endometrio, riñón y esófago.

Objetivo: Evaluar la capacidad de reparación de ADN (prueba de challenge) entre mujeres obesas post-menopáusicas y mujeres post-menopáusicas de peso normal, mediante la comparación de la frecuencia de alteraciones cromosómicas como biomarcador de efecto.

Metodología: Se reclutaron 20 mujeres obesas y 20 de peso normal, como casos y controles, respectivamente. Todas las mujeres del estudio eran post-menopáusicas. Los casos y controles se aparearon según edad (± 5 años) y procedencia. Los procedimientos por seguir fueron: 1. Consentimiento voluntario y encuesta estructurada; 2. Obtención de muestra de sangre periférica para la prueba de challenge; 3. Análisis citogenético de alteraciones cromosómicas; y 4. Análisis estadístico con el software SPSS para Windows.

Resultados: En general, las mujeres obesas presentaron una mayor frecuencia de alteraciones cromosómicas en comparación a las mujeres de peso normal (12.28 ± 0.79 vs. 10.28 ± 0.68 , $p = 0.058$). Después de someter los cultivos celulares a la prueba de challenge, las mujeres obesas presentaron un incremento en el número de alteraciones cromosómicas en comparación con las mujeres de peso normal (14.45 ± 1.07 vs. 12.70 ± 0.90 , $p = 0.216$).

Conclusiones: La capacidad de reparación de ADN en mujeres obesas post-menopáusicas es menor que en mujeres de peso normal, lo que podría contribuir a la alta incidencia de cáncer en este grupo de población. Al finalizar el estudio, se espera brindar evidencia que permita generar nuevas estrategias de promoción y prevención para reducir el riesgo de cáncer asociado con la obesidad.

Evaluación de las pautas en el cuidado de la salud de niños con síndrome de Down en cuatro hospitales de Bogotá, Colombia. Desde julio, 2002 hasta julio 2005

G Contreras, F Suárez

Residente de II año de Genética Médica, y Médico Genetista, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Introducción: El síndrome de Down es la alteración cromosómica numérica más común, la incidencia es 1/700 nacidos vivos. Sin embargo, existen pocos datos sobre la evaluación y manejo integral preventivo en el país.

Objetivo: Evaluar el seguimiento, manejo preventivo, complicaciones y factores de riesgo de los individuos con síndrome de Down en cuatro hospitales de Bogotá, Colombia.

Metodología: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal, donde la población estudiada fueron los pacientes diagnosticados en los hospitales San Ignacio, La Victoria, Kennedy y Simón Bolívar desde julio de 2002 hasta julio de 2005. El criterio de inclusión: niños menores o iguales a 3 años con diagnóstico clínico y/o citogenético. Se aplicó la guía de manejo preventivo.

Resultados: Se evaluaron 52 pacientes, el mayor grupo etario fue el de 13 a 24 meses (46.2%), con predominio del sexo masculino (55.8%). Las complicaciones fueron: gastrointestinales (71.1%), cardiovasculares (69.2%), oculares (65.4%), hiperbilirrubinemia neonatal (38.5%), respiratorias (28.8%), hipotiroidismo (26.9%),

otitis (135%) y otras (17.3%). La mayoría que presentaron problemas de hipotiroidismo y gastrointestinales no los evaluó el especialista (50% y 75.7% respectivamente). No se evaluaron en el área auditiva 38.5%, área cardiovascular 13.5% y examen tiroideo 13.5%. La evaluación genética y el cariotipo no se hicieron en 5 pacientes (9.6%). Casi todas las evaluaciones no se realizaron a la edad requerida (>50%), excepto tiroides (88.5%).

Conclusión: Un alto grupo de pacientes no tuvieron evaluaciones ni seguimientos preventivos adecuados. Se debe mejorar el manejo interdisciplinario para disminuir las complicaciones y mejorar la calidad de vida.

Hereditas, diversitas et variatio: Aproximación a la historia de la genética humana en Colombia

Alberto Gómez, Ignacio Briceño, Jaime E. Bernal
Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

El libro «*Hereditas, diversitas et variatio: aproximación a la historia de la genética humana en Colombia*», de los doctores Alberto Gómez, Ignacio Briceño y Jaime Eduardo Bernal, publicado por el Instituto de Genética Humana de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Javeriana con el respaldo de la Academia Nacional de Medicina de Colombia, primero prepara para comprender y valorar un selecto material sobre los antecedentes y desarrollo de la genética humana en el país, y a continuación presenta y comenta material, que por su especialización, en casi todos los casos, no es un material al que la mayoría pudiera tener fácil acceso. Después de una estimulante introducción viene un capítulo sobre Gregor Mendel donde se muestra cómo la combinación del conocimiento de las matemáticas con un espíritu observador de las manifestaciones de la herencia en sus cultivos de alverjas, al medir la relación de los rasgos dominante y recesivo de las sucesivas generaciones, convirtieron a este singular personaje en el padre de la genética. Termina el capítulo con un resumen de cómo nacieron y se desarrollaron los estudios de la genética y dentro de ellos la importancia cada vez mayor de la genética humana. Se transcribe, en seguida, un capítulo del antropólogo Ronald Duncan sobre la cerámica retrato de la cultura Tumaco-La Tolita, donde se representaron muchas deformaciones congénitas de origen genético que se dieron entre la población amerindia en el período prehispánico. Como ejemplo de la información sobre enfermedades genéticas que pueden traer los cronistas de Indias, se citan tres casos que comentaron Fray Pedro Simón, Nicolás de Federmann y el padre Juan Rivero SJ. A continuación viene la memoria titulada «Del influjo del clima sobre los seres organizados» publicada por el sabio Francisco José de Caldas en 1808 en el *Semanario de la Nueva Granada*, donde estudia las causas ambientales de la diversidad humana. Una excelente ayuda para comprender la influencia en los organismos de lo que precisamente no es genético. Los autores comentan el trabajo de Caldas y lo relacionan con la polémica y los estudios que se efectuaban en Europa sobre ese tema. Se hace luego alusión a Manuel Ancizar, quien en su libro *Peregrinación de Alpha* recoge las observaciones de sus viajes como miembro de la Comisión Corográfica (1851), entre las que se destacan la presencia de individuos enfermos que presentaron lo que ahora se puede identificar como malformaciones de origen genético.

En seguida se alude a la revista de la Sociedad de Medicina y

Ciencias Naturales de Bogotá, fundada en 1873, estudia los índices y enfatiza los pocos temas tratados que se pueden relacionar con la genética médica. Se destaca la controversia que surgió en el seno de la Sociedad por la ponencia del doctor Juan de Dios Carrasquilla, publicada en el volumen 13 de la revista, en 1889, titulada «Disertación sobre el contagio de la lepra» a la que respondió el doctor Juan David Herrera con su artículo «Discusión sobre la herencia» que se transcribe en su totalidad en el libro, pues como dicen sus autores «...*presenta con lujo de detalles la percepción del concepto de la herencia de buena parte de los profesionales de la salud en el siglo XIX.*» Se transcriben también algunos apartes del trabajo: «Las enfermedades microbianas no pueden ser hereditarias» con que el doctor Gabriel J. Castañeda, en ese momento presidente de la Sociedad, trató de mediar en la polémica. Se discutía sobre la posibilidad de la herencia patológica que el doctor Herrera explicaba por el influjo de «...*unidades fisiológicas atómicas*» veinte años antes que se empezara a hablar de los genes. Por último, intervino en la polémica el doctor Manuel Plata Azuero, en su *Tratado de terapéutica aplicada general y especial* (1888), que se inclina por las posiciones de Carrasquilla y Castañeda.

Del tratado del doctor Plata Azuero se transcriben en la presente obra, además de la «Dedicatoria», apartes de los capítulos: «¿La elefantiasis de los griegos es enfermedad hereditaria?» y «Enfermedades hereditarias o, más bien, predisposiciones heredadas». En el siguiente capítulo «Nacimiento de la genética humana en la medicina europea» aparece el tema en una forma muy clara y sintética, pues conecta a los precursores con los contemporáneos en Colombia. Luego viene el capítulo titulado «La genética humana en la medicina colombiana del siglo XX», al comienzo del cual se presenta un informe publicado por el doctor Guillermo Gómez en 1916 sobre un paciente adulto joven con columna bífida. Se habla también del «Álbum de patología exótica» del Hospital San Juan de Dios en los comienzos del siglo XX, donde se recogieron cerca de dos mil fotografías que recopilaron los profesores Carlos Sanmartín Barberi y Egon Lichtenberger del padre del primero, el doctor Roberto Sanmartín Latorre y de sus colegas en dicho hospital.

A continuación se habla de los trabajos pioneros del Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia fundado por el doctor Emilio Yunis Turbay y del Instituto de Genética Humana de la Pontificia Universidad Javeriana fundado por el doctor Jaime Eduardo Bernal Villegas, y se recuerda lo que fueron la Expedición y la Gran Expedición Humana como ejemplo del trabajo interdisciplinario en el área de la genética en Colombia. Terminan los autores de este libro con una selección de escuelas y estudios genéticos colombianos de finales de siglo XX -la totalidad de ellos, precisamente se presentaron en el IV Congreso Nacional y II Congreso Internacional de Genética Humana- y al soñar con el futuro de su Instituto que en unos años sería de «*Humanética*» para servir de punto de contacto a pensadores científicos y humanistas para buscar, en sus propias palabras, «...*cómo comprender al hombre como ser biológico en medio de su entorno particular y cómo comprenderlo en su entorno universal*». Y añaden: «*La humanética será entonces, si queremos acuñarle una definición operativa: una dimensión específica de la cibernética, identificando componentes y relaciones en el sistema complejo que es la humanidad*». Este libro se convierte así en una nueva síntesis en la tradición humanista de este instituto médico-científico que ha accedido ya a una posición de referencia en la historia de la genética humana en Colombia.

Identificación de mutaciones en el gen de la 21-hidroxilasa (CYP21A2) en pacientes afectados con hiperplasia suprarrenal congénita

Laura Rodríguez, Matilde de Bernal, Rubén Bonilla,
Guillermo Barreto

Laboratorio de Genética Molecular Humana,
Sección de Genética, Departamento de Biología. Laboratorio de
Endocrinología, Departamento de Medicina Interna,
Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia

La hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) es un desorden autosómico recesivo ocasionado en 90% a 95% de los casos por deficiencia de la enzima 21-hidroxilasa. Cuando se evalúan los niveles hormonales de 17-hidroxiprogesterona se tiene la posibilidad de la presencia de falsos negativos y falsos positivos en pacientes con esta entidad. En consecuencia, el objetivo principal de este trabajo ha sido estandarizar una metodología molecular que permita la caracterización de las mutaciones en el gen CYP21A2 que codifica para la enzima 21 hidroxilasa. Con este fin se extrajo el ADN de 21 pacientes diagnosticados con HSC y mediante las metodologías de ACRS-PCR y RFLP-PCR se procedió a identificar las cuatro mutaciones más frecuentes en informes de la literatura para esta enfermedad. La mutación V281L se observó en 38% del total de alelos, seguida por la mutación IVS2-12A/C-G (que compromete el sitio de empalme en el intrón 2) con 16%, la mutación G318X con 9.5%, y la mutación I172N con 4.7%. Al relacionar los resultados moleculares con los niveles hormonales de 17-hidroxiprogesterona, determinados mediante quemiluminiscencia intensificada, se encuentra que en 40% de los casos existe una buena correlación entre estas dos modalidades de diagnóstico, y se refrenda el defecto enzimático. En conclusión, se ejecutó una metodología diagnóstica cuya importancia radica en que es rápida, simple, reproducible, extremadamente sensible y específica para la detección de mutaciones en pacientes con HSC. También, además, abre el camino para una detección precoz y un tratamiento más específico para este tipo de pacientes.

Ejecución de miRNAs para el silenciamiento *in vitro* de la b-secretasa1 (BACE1), comprometida en la enfermedad de Alzheimer

David Aristizábal, Israel Hernández,
Patricia Cardona, Juan Carlos Gallego
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Se ha postulado que la falla en el metabolismo del péptido b-amiloide y su posterior agregación y deposición en placas, es la principal causa de la disfunción y muerte neuronal que conduce a la demencia que se presenta en la enfermedad de Alzheimer. El péptido b-A se sintetiza a partir de la proteína precursora amiloide (APP), a través de la vía amiloidogénica, donde intervienen sucesivamente: b-secretrasa 1 y b-secretasa. Por tanto, tales proteínas son el blanco para la terapia de esta enfermedad. El mecanismo de ARN de interferencia, por el cual se obtiene silenciamiento génico específico post-traduccional, se utiliza ampliamente para la terapia génica. De acuerdo con lo anterior, el objeto de esta investigación fue ejecutar la utilización de miARNs (microARNs de interferencia endógenos), dirigidos contra el mRNA de BACE1, para inducir el silenciamiento de dicha proteína en un modelo celular neuronal. Para ello, se diseñaron miARNs dirigidos contra BACE1 y como modelo la

estructura del miARN endógeno miR30, y se clonaron en un plásmido lanzadera adenoviral. En seguida se transfectaron células SHSY-5Y con los plásmidos que codifican los miARNs y se evaluó la expresión de BACE1 a través de western blot e inmunofluorescencia. En los ensayos realizados no se logró detectar el silenciamiento de la proteína BACE1 en este modelo celular. En la actualidad se clonan los miARNs en otro vector, para realizar ensayos en otra línea celular, que permitan obtener el silenciamiento de BACE1 como base para la terapia génica contra la enfermedad de Alzheimer.

Perfil epidemiológico de la consulta externa en el Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, en Bogotá, Colombia

Paula Margarita Hurtado, Ignacio Zarante
Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana,
Bogotá, Colombia

Los informes del perfil epidemiológico de servicios de genética médica en Colombia y el mundo son escasos. Cada año aproximadamente 7.9 millones de niños (6% del total de nacimientos a nivel mundial) nacen con un defecto serio de origen parcial o totalmente genético. Recientemente, se hizo un estudio en el Servicio de Consulta Externa de Genética, en el Instituto de Genética Humana, de la Pontificia Universidad Javeriana, en Bogotá, Colombia, para caracterizar los pacientes que asisten al servicio. Se encontraron 1,706 pacientes incluidos en la base de datos, entre enero 1/1999 y septiembre 30/2005, con 629 diferentes diagnósticos presuntivos. La clasificación por géneros mostró 55% de mujeres, 44.2% hombres y 0.7% indeterminados. Hubo 66.1% menores de 18 años. Los pacientes se clasificaron por su etiología según la clasificación de Shawn *et al.* en 2004 en causas genéticas (cromosómicas, multifactoriales o heterogéneas), defectos al nacimiento, desórdenes adquiridos o condiciones médicas no preexistentes. Los diagnósticos más frecuentes fueron baja estatura (8.6%), asesoría genética (6.2%) y síndrome de Down (6.2%). Este informe facilita la toma de decisiones en el Servicio de Genética Médica y provee información sobre las enfermedades más frecuentes en la ciudad de Bogotá, Colombia. Las diversas afecciones encontradas demuestran una amplia gama de requerimientos médicos de estos pacientes para con sus familias y sus servicios de salud. Se sugiere realizar un análisis similar en otros servicios del país para comparar los perfiles epidemiológicos y encontrar semejanzas y diferencias.

Polimorfismos de citoquinas en pacientes trasplantados renales con sobrevida del injerto a corto y largo plazo

Mabel C. Giraldo, Libia M. Rodríguez, Natalia García,
Laura Velásquez, Mónica Vásquez, Sara C. París,
Cristian M. Alvarez, Luis F. García
Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Facultad de
Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción: Las citoquinas cumplen un papel importante para regular la respuesta inmune y en los trasplantes en el rechazo y la tolerancia del aloinjerto. Los polimorfismos de genes de citoquinas se han asociado con su producción. Sin embargo, aún es materia de controversia la correlación entre los polimorfismos y la evolución postrasplante.

Objetivo: Comparar los polimorfismos de genes de citoquinas en pacientes de trasplantes renales con rechazo en el primer año, pacientes con supervivencia a largo plazo (>10 años postrasplante sin rechazo) y un grupo control (donantes fallecidos).

Materiales y métodos: Se incluyeron 92 pacientes con rechazo del injerto, 97 sobrevivientes a largo plazo y 102 controles. Por PCR-SSP se determinaron los polimorfismos de nucleótido único (SNP) de los genes de IL-1a, IL-1b, IL-1R, IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-4R, IL-6, IL-10, IL-12, TNF α , IFN- γ y TGF- β .

Resultados: Se observó una mayor frecuencia del genotipo CC IL-1 β (-511), asociado con baja producción de IL-1 β , en sobrevivientes a largo plazo comparado con quienes rechazaron ($p = 0.0061$) y los controles ($p = 0.0040$). Estas diferencias permanecieron en los trasplantados con donantes fallecidos ($p = 0.0191$). En IL-1 β (+3962) se observó una menor frecuencia de individuos CC y un aumento de individuos CT comparado con el control ($p = 0.0001$); pero esta diferencia es menos significativa, en el subgrupo de trasplantados con donantes fallecidos ($p = 0.0329$). Las frecuencias haplotípicas de IL 1b también presentaron diferencias significativas ($p < 0.000001$). No se encontraron diferencias en los SNP de las otras citoquinas estudiadas.

Conclusiones: Los SNPs en la región promotora del gen IL-1b influyen en la sobrevida del injerto renal.

Análisis de asociación de genes implicados en la activación plaquetaria con la resistencia a la aspirina (RA) en pacientes con enfermedad cerebro vascular isquémica

Carlos Andrés Naranjo, Francisco García, Dionis Vallejo, Leonor Álvarez, José Domingo Torres, Luis Ignacio Tobón, Alejandro Román, María Victoria Parra, Caroline Puente, Walter Cardona, Ángela Cadavid, Gabriel Bedoya
Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín. Grupo de Genética Molecular, Grupo de Trombosis, Grupo de Reproducción, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Objetivo: Evaluar la asociación de polimorfismos en genes implicados en la activación plaquetaria con RA en pacientes con enfermedad cerebrovascular isquémica que consultan al Hospital Universitario San Vicente de Paúl.

Metodología: Es un estudio descriptivo prospectivo en 350 pacientes con diagnóstico de ECV isquémica que consumían aspirina. A estos pacientes se les evaluará la resistencia a la aspirina por una prueba de tiempo de sangría y de agregación plaquetaria; además se determinarán los polimorfismos en los genes P2Y12, GPIb, GPIa, GPIIa, COX1 y COX2. Al mismo tiempo, para determinar la frecuencia en la población general de los polimorfismos genéticos mencionados, se tipificará una muestra de 100 individuos de la población general que asiste al Hospital Universitario San Vicente de Paúl, a los cuales también se les hará tiempo de sangría y agregación plaquetaria.

Resultados y discusión: Hasta el momento, se han tipificado 102 individuos entre casos y controles (76 y 26, respectivamente), y se encontró que los marcadores para GPIa, GPIIa y COX1 son monomórficos, mientras que GPIb, COX2 y P2Y12 presentan tanto el alelo normal como su variante (frecuencias del alelo normal: 0.69-0.71 y 0.61, respectivamente).

Conclusiones: Los resultados parciales indican que las variantes analizadas en GPIa, GPIIa y COX1 en esta población de estudio

no influyen en el fenotipo RA, por lo cual hay que analizar otros polimorfismos en estos genes o en otros que permitan dilucidar el aporte de uno o más genes en este fenotipo.

Análisis de la dinámica espacial de las frecuencias alélicas en caracteres de herencia monosómica en humanos del departamento del Quindío, Colombia

Diana María Méndez, Margarita María López, Víctor Hugo García
Programa de Biología, Universidad del Quindío, Armenia, Colombia

Se realizó un estudio en 360 personas en seis municipios del departamento del Quindío, para analizar el comportamiento espacial (estructura genética) de las frecuencias alélicas de 10 marcadores fenotípicos con herencia monosómica. Los caracteres considerados fueron: tipo de lóbulo de la oreja, pico de viudo, capacidad de enrollar la lengua, campodactilia, pulgar extensible, pelo en la articulación media de los dedos, tipo de cerumen, hoyuelo en el mentón, hoyuelo en la mejilla y enrollamiento del pelo en la coronilla. Los datos se tomaron mediante observación directa y se consignaron en cuadros. Los resultados se analizaron a la luz de análisis de componentes principales, autocorrelación espacial y cálculos de heterocigosidad por locus (h_i) y heterocigosidad promedio esperada (H_e) en cada municipio del estudio. Los resultados mostraron un comportamiento homogéneo de las frecuencias alélicas de la mayoría de los loci y los valores de heterocigosidades fueron relativamente altos, e indican que los individuos pertenecientes a los seis municipios conforman la misma población (panmixia) a escala genética.

Análisis de la evolución del cultivo celular trofoblástico mediante tipificación con STRs

Clara Arteaga, Cristina Álava, Miguel Aragón
Universidad Nacional, Bogotá, Colombia

Objetivo: Establecer la evolución celular en cultivo de muestras de legrado, y comparar los perfiles STRs en cultivo celular con los obtenidos directamente del tejido.

Metodología: Se extrajo ADN para tipificar 9 polimorfismos STRs; inicialmente del espécimen obtenido de modo directo de legrado en mujeres con diagnóstico de mola hidatidiforme y luego de las células en cultivo, obtenidas entre 5 y 150 días post-siembra.

Resultados y discusión: Se obtuvieron perfiles genéticos para 25 de 27 muestras de cultivo. En 23, se detectó en cultivo celular, únicamente el perfil genético de la madre. En un caso, los resultados del cultivo a los 15 días, coincidieron con la tipificación hecha en forma directa (mola completa dispérmica) y en un caso, el cultivo a los 13 días mostró un perfil que permitió clasificarla como mola completa dispérmica, aunque en análisis directo sólo se evidenció el perfil de la madre.

Conclusiones: Los STRs son útiles para establecer la evolución celular de los cultivos trofoblásticos. El tejido trofoblástico proveniente de legrado está usualmente contaminado con tejido materno por su condición de contacto con la decidua materna. El tiempo entre la siembra del cultivo y la obtención de las células, permite sugerir que después un determinado tiempo (15 días), el tejido trofoblástico tiende a agotarse, como ocurre *in vivo* con la placenta y predomina el tejido materno.

Análisis de portadores de la mutación f508 del en la población colombiana

Heidi Mateus, Dora Fonseca, Genoveva Keyeux,
Carlos Restrepo, Miriam Silva

Unidad de Genética, Instituto de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá. Instituto de Genética, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Unidad de Bioquímica, Instituto de Ciencias Básicas, Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Objetivos: Determinar la frecuencia de portadores de la mutación F508del del gen de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística en la población colombiana.

Metodología: Se analizaron 2608 colombianos normales de las regiones centro occidente, centro oriente, costa norte, sur occidente y sur oriente. La reacción en cadena de la polimerasa se efectuó con primers específicos para la identificar la mutación F508del. La delección de los 3 pares de bases se evidenció en geles de poliacrilamida al 12% y a las personas portadores de la mutación, se les efectuó heteroduplex, con el fin de descartar la presencia de la mutación I507del.

Resultados: Para la población colombiana se encontró una frecuencia de portadores de F508del de 1/84. En la región centro oriente fue 1/58; costa norte, 1/72; sur occidente, 1/104; y sur oriente, 0. Por regiones, se encontró diferencia significativa únicamente con la región sur oriente.

Discusión y conclusiones: La tasa de portadores de mutaciones causantes de FQ permite reconocer personas y parejas en riesgo de tener hijos afectados, se encontró para la población colombiana una tasa de 1/84, por lo que 1 de cada 7056 parejas tendrá un riesgo de 25% de tener hijos con fibrosis quística. Con los datos obtenidos y teniendo en cuenta la frecuencia de F508del en el país (43%), se puede calcular que la frecuencia esperada de fibrosis quística para la población es 2.7%, y se infiere que en Colombia la enfermedad es subdiagnosticada, y que se justificaría que se la incluyera en programas de tamización genética neonatal.

Análisis de una población bumanguesa mediante el estudio de STR's del cromosoma Y

Kareng Andrea Rueda, Adriana Castillo, Adriana Pico,
Adriana Gil, Clara Inés Vargas

Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Salud,
Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

Los STRs del cromosoma Y son una herramienta muy útil en la genética forense, debido a que sus regiones no recombinantes representan una línea directa de herencia paterna (Jobling, 1997). Como sólo amplifican en varones, se usan en casos de violaciones donde hay mezclas y no se puede distinguir entre el perfil del perpetrador y el de la víctima (Henke, 2001). En estos últimos años los Y-STR's se han utilizado en múltiples laboratorios alrededor del mundo, para tipificar así numerosas poblaciones, y crear una base mundial de datos del cromosoma Y. Esto ha conducido a que otros países y sus ciudades deseen conocer el perfil genético de sus poblaciones, con tal fin, se analizó la población de Bucaramanga. Se tomaron muestras a 150 varones nacidos en Bucaramanga, de ellos, 100 se obtuvieron al tomar muestras por toda la ciudad de

Bucaramanga, las 50 muestras restantes se obtuvieron en el laboratorio de genética de la Universidad Industrial de Santander. En estas muestras se amplificaron los sistemas STR's: DYS19, DYS385, DYS389I/II, DYS390, DYS391, DYS392 y DYS393 que según la ISFG (sociedad internacional de genética forense) se les considera como el haplotipo mínimo de los Y-STR's. Para cada uno de los individuos tipificados se obtuvo un haplotipo, y por ende los diversos haplotipos de la población. Para el análisis poblacional se comparó la población bumanguesa con poblaciones colombianas de Antioquia, Chocó, Córdoba, Cartagena; con poblaciones americanas de Venezuela, Perú, Argentina, Ecuador, Brasil, El Salvador; USA y Canadá; poblaciones europeas como España, Portugal, Alemania, Italia y algunas poblaciones africanas. Luego se efectuó un análisis poblacional en el software Arlequín donde obtuvimos las frecuencias genéticas de las poblaciones, el cálculo de diferenciación genética Rst, un análisis de agrupamiento en UPGMA; y se hicieron los cálculos de interés forense como el PD (poder de discriminación) y PE (poder de exclusión).

Análisis poblacional del cromosoma X con marcadores STRS en una muestra de individuos del departamento de Santander

Adriana Lucía Pico

Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga, Colombia

Objetivo: Realizar la caracterización genética de una población santandereana, mediante el análisis de 10 marcadores STR's del cromosoma X.

Metodología: Se estudió una población de 218 individuos no relacionados, nacidos en Santander y 94 tríos (padre-madre-hijo-a) con filiación establecida por una probabilidad acumulada de paternidad mayor de 99.9%. El ADN se extrajo por el método de salting out y se hizo la amplificación de 10 marcadores STRs del X: DXS8378, DXS9898, DXS8377, HPR1B, GATA172D05, DXS7423, DXS6809, DXS7132, DXS101 y DXS6789 en una PCR multiplex; los productos se separaron mediante electroforesis capilar en un ABI PRISM 310 y la asignación alélica se realizó por comparación con el ADN de referencia. Con los datos obtenidos de los individuos no relacionados se calcularon las frecuencias alélicas, genotípicas, distancia poblacional y los parámetros estadísticos de importancia forense. Con el análisis de los tríos se calculó la tasa de mutación para cada sistema.

Resultados y discusión: Se hallaron las frecuencias alélicas y genotípicas de todos los marcadores, se encontraron alelos nuevos en GATA172D05, se establecieron distancias genéticas con poblaciones de nuestro continente y de Europa y se pudieron establecer los mejores marcadores, de acuerdo con su poder de discriminación, para utilizar en la población de Santander. En el análisis de segregación se encontraron 4 mutaciones, 3 de un paso en los sistemas DXS7132, DXS6809 y DXS8377 y una de dos pasos en el DXS8377.

Conclusiones: Este trabajo permitió crear bases de datos propias, establecer el componente ancestral y la estructura poblacional para el cromosoma X en Santander, y permitir así ejecutar las técnicas para el estudio de STRs del cromosoma X como una herramienta para solucionar casos complejos de filiación en el laboratorio de genética UIS.

Caracterización de la estructura y diversidad genética de tres muestras poblacionales del suroccidente colombiano con microsatélites

Ángela V. Peña-González, Fernando Rondón, Guillermo Barreto
Laboratorio de Genética Molecular Humana, Sección Genética,
Departamento de Biología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Las poblaciones latinoamericanas se han caracterizado por ser híbridas con aportes genéticos de indígenas, europeos y africanos. Debido al hecho que pocas poblaciones colombianas se han caracterizado genéticamente, el presente estudio tuvo como objetivo identificar la estructura y diversidad genética presente en tres muestras poblacionales del suroccidente colombiano: dos mestizas (Versalles, Valle del Cauca y Pasto, Nariño) y una afrodescendiente (región Pacífico colombiano). Los sistemas STR's, (TH01, vWA, D21S11 y D13S317), se amplificaron mediante la PCR y los productos se separaron en geles de poliacrilamida. Los alelos se tipificaron mediante el sistema de análisis y documentación UVISAVE y el análisis estadístico se efectuó con el software Arlequín 3.11. El análisis molecular de varianza mostró una variación entre grupos de 0.5% y de 1.4% entre poblaciones dentro de grupos, e indicó la no existencia de un grado de estructuración apreciable en las muestras poblacionales estudiadas, y que en general se comportan como una sola. La muestra poblacional del Pacífico colombiano exhibió la mayor diversidad genética (0.81). Los valores de parejas de distancias F_{ST} mostraron mayor distanciamiento entre Versalles y Pacífico (0.238) y la menor distancia entre Pacífico y Pasto (0.132). La prueba de desequilibrio de ligamiento para parejas de sistemas STR's no mostró ser significativa para Versalles y Pasto, mientras que para el Pacífico sí lo fue para la pareja de STR's D21S11-D13S317. El análisis de agrupamiento por distancias separó las poblaciones del centro de las ubicadas en el suroccidente colombiano. Los resultados permiten concluir que las poblaciones bajo estudio han sufrido un proceso de miscegenación sistemático.

Caracterización de las frecuencias alélicas de cinco sistemas de STR's autosómicos en la comunidad afrodescendiente de Mulaló en el Valle del Cauca

Héctor A. Garcés, Yamid Braga, Guillermo Barreto
Laboratorio de Genética Molecular Humana, Sección Genética,
Departamento de Biología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

La población de Mulaló (corregimiento del municipio de Yumbo, Valle) es un aislado afrodescendiente que tuvo sus orígenes desde la época de la colonia. Para estudiar la estructura genética de esta comunidad se caracterizaron las frecuencias alélicas de cinco sistemas de STR's (TH01, D7S820, D13S317, vWA y FGA) para esta población a partir del ADN extraído a 43 individuos sin relación entre ellos. Los sistemas STR's se amplificaron mediante PCR y los productos se separaron en geles de poliacrilamida. Los alelos se tipificaron mediante el sistema de análisis y documentación UVISAVE y el análisis estadístico se efectuó con el software Arlequín 3.11. En Mulaló se encontró que el sistema FGA tuvo el mayor número de alelos (28) mientras que D13S317 presentó el menor número (7), además la mayor heterocigosidad observada la presentó el sistema TH01 (0.90698) y la menor el sistema D13S317 (0.72000). La diversidad genética promedio en la muestra de Mulaló fue 0.825. El análisis molecular de varianza a partir de la separación

de tres grupos étnicos (mestizos, afrodescendientes e indígenas) mostró que el porcentaje de variación entre los individuos fue 80.79%, además de un índice F_{SC} de 0.02892 y un índice de endogamia para Mulaló negativo (-0.02002). Estos resultados permiten concluir la existencia de poca diferenciación subpoblacional, y sugieren que la mezcla en Mulaló se puede deber a la cercanía geográfica de la muestra mestiza establecida en Cali a finales del siglo XVI.

Diversidad y estructura genética presente en 22 aislados poblacionales de la región andina y el suroccidente colombiano a partir de las frecuencias alélicas de 12 sistemas de STR's autosómicos

Fernando Rondón, Dely B. Tosse, Julio C. Osorio,
Ángela Peña, Héctor Garcés, Heiber Cárdenas,
Guillermo Barreto
Laboratorio de Genética Molecular Humana, Sección Genética,
Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Naturales y
Exactas, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Para cuantificar el grado de diversidad y estructuración genética presente en las poblaciones humanas del suroccidente y la región andina de Colombia, se analizaron 455 individuos pertenecientes a 22 aislados poblacionales con las frecuencias alélicas de 12 sistemas microsatélites autosómicos. Los STR's se amplificaron mediante la PCR y los productos se separaron en geles de poliacrilamida. Los alelos se tipificaron mediante el sistema de análisis y documentación UVISAVE. Los resultados mostraron menores valores de diversidad genética para las muestras poblacionales Coyaima (Tolima) (0.77), Tumaco (Nariño) (0.68) y Palmira (Valle) (0.81) y mayores para el aislado poblacional afrodescendiente del Departamento del Cauca (0.93). El análisis molecular de varianza mostró para los aislados poblacionales comparados que la estructuración genética no es significativa según el valor F_{ST} de 0.032, además evidenció una alta endogamia en la muestra mestiza de Caldas (0.43) y en la muestra indígena Coyaima (0.34), asimismo generó evidencia de apareamientos preferenciales entre individuos heterocigotos en las muestras mestizas de Bolívar y Restrepo (Valle). El análisis de relaciones filéticas a partir de las frecuencias alélicas de los 12 sistemas microsatélites evaluados mostró una clara separación entre las muestras mestizas del norte del departamento del Valle respecto a las del sur, adicionalmente las muestras afrodescendientes estuvieron en el mismo cluster y las muestras amerindias quedaron ubicadas en dos agrupaciones diferentes. En general, estos resultados permiten concluir la existencia de un importante grado de miscegenación y flujo genético de los tres componentes étnicos que predominan en estas dos regiones de Colombia.

Determinación de la frecuencia de la mutación más común para la fibrosis quística, DF508, en portadores del sur-occidente colombiano

ZF Corredor, J Escobar, G Barreto
Laboratorio de Genética Molecular Humana, Sección Genética,
Departamento de Biología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Introducción: La fibrosis quística es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en la población blanca europea con una frecuencia de afectados de 1/2,500 nacidos vivos y de 1/25 porta-

dores sanos. Se caracteriza por abundante producción de secreciones mucosas en los pulmones. La mutación Δ F508 consiste de la pérdida de 3 nucleótidos que codifican para el aminoácido fenilalanina del codón 508, es responsable por la formación de los canales de cloro en la membrana celular. Como hecho llamativo se encuentra presente en 70% de los pacientes con fibrosis quística pero se desconoce su incidencia en portadores sanos.

Objetivo: Establecer la frecuencia de la mutación Δ F508 para la población sana y una muestra infértil del sur-occidente colombiano

Metodología: Se estudiaron 690 individuos sanos, distribuidos así: 500 mestizos, 100 afroamericanos y 90 indígenas (50 coyaimas y 40 awa kwaiker) y 20 hombres infértiles (12 azoospermicos y 8 oligozoospermicos). El ADN extraído mediante desalamiento, amplificado por la PCR con cebadores específicos para el exon 10 del gen CFTR. La detección de la mutación se hizo mediante la migración diferencial de los distintos alelos en gel de poliacrilamida y confirmada por SSCP.

Resultados: En la población mestiza sana la mutación Δ F508 se presentó en heterocigosis con una frecuencia de 0.8%, mientras que en las comunidades indígenas y afroamericanas no se observó esta mutación. En los individuos infértiles hubo una frecuencia de heterocigotos de 5%.

Conclusiones: Fue posible observar que no hay diferencias significativas entre las frecuencias de portadores e infértiles, que aquí se muestran con 2% y 6% respectivamente, según informes en la literatura.

Evaluación de la diversidad genética en poblaciones humanas del centro y sur-occidente colombiano

Fernando Rondón, Julio C. Osario, Heiber Cárdenas, Guillermo Barreto

Laboratorio de Genética Molecular Humana, Sección Genética, Departamento de Biología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

En general la población colombiana actual es el resultado de la contribución genética aportada, desde finales del siglo XV, por la unión entre europeos, africanos y nativos americanos. Para determinar la estructura genética de los grupos poblacionales del centro y sur-occidente colombiano, se analizó la diversidad genética a partir de la caracterización del tipo y frecuencia de RFLP's de mtDNA en tres grupos raciales: cuatro comunidades amerindias [awa kwaiker, coyaima, pijao y emberá-dumá]; dos poblaciones mestizas (Versalles y Cali) y la población afrodescendiente del Pacífico colombiano. Los resultados se compararon con las frecuencias de haplotipos mitocondriales que se informan en la literatura para 29 comunidades amerindias, cinco aislados afrodescendientes y tres poblaciones mezcladas de Colombia. En cuanto a las frecuencias de mtADN se encontró que los afrodescendientes presentaron 15% de marcadores típicos amerindios y 43% de africanos.

El análisis de la diversidad genética mostró un índice de 0.75 en la población mestiza del Valle del Cauca y 0.72 en la muestra pijao, valores muy cercanos al índice de diversidad de la población mestiza de Bogotá (0.76). El análisis molecular de varianza mostró un alto grado de estructuración poblacional sustentado en los valores F_{st} de 0.310 (grupos étnicos), de 0.237 (regiones geográficas) y de 0.279 (grupos étnicos dentro de regiones geográficas en Colombia). Estos resultados reflejan un alto grado de diversidad genética mitocondrial, un elevado grado de estructuración poblacional y confirman el origen

extracontinental y la miscigenación de varios grupos de poblaciones del centro y sur-occidente colombiano.

Distribución de la mezcla genética dentro de la región de Nariño, Colombia

Yuri Caicedo, Winston Rojas, Gabriel Bedoya, Andrés Ruiz-Linares

Grupo Genética Molecular, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

La región de Nariño en el extremo suroeste de Colombia permaneció en relativo aislamiento del resto del país hasta el año de 1932; la provincia de Pasto fue notablemente abundante en población indígena y más o menos aislada de los gobiernos coloniales de Bogotá y Quito. De acuerdo con los informes de autodenominación étnica y algunos estudios demográficos y genéticos, esta región tiene un componente amerindio alto comparado con otras del país. Con este estudio sin embargo se pudo demostrar que la distribución de la ancestría amerindia no es homogénea dentro de la región, es mayor en las subregiones de Ipiales, Pasto y Túquerres, comparada con Ancuya y La Unión. Esto sugiere que los estudios genéticos de asociación con enfermedades en la región deben controlar la estratificación poblacional debida a la ancestría local. En una muestra de ADN de 201 hombres de la región de Nariño se estableció la frecuencia de linajes maternos y paternos con marcadores genéticos en mitocondria y cromosoma Y; así como la mezcla genética basada en el cromosoma X y autosomas mediante marcadores específicos de población. La muestra se estratificó según su origen y el análisis de datos se realizó con los programas Arlequín 3.01, Structure 2.0 y Admix.PAS.

Estimación de la frecuencia de microdeleciones en la región AZF del cromosoma Y y en una población de pacientes con infertilidad masculina

Tatiana Erazo, Lina Marcela Gallego, Guillermo Barreto

Laboratorio de Genética Molecular Humana, Sección Genética, Departamento de Biología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

Las microdeleciones en el brazo largo del cromosoma Y son la causa genética más común asociada con infertilidad masculina. Si se considera el escaso número de trabajos, hechos en Colombia, con métodos moleculares para la detección de las causas de esta enfermedad, el objeto del presente trabajo fue calcular la frecuencia de microdeleciones en la región AZF (factor de azoospermia) en 35 pacientes con oligozoospermia, azospermia y oligoasteno-zoospermia. También se analizaron 5 niños concebidos mediante la técnica de reproducción asistida de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI) para evaluar en ellos la frecuencia de transmisión de estas deleciones. La amplificación de las subregiones AZF se realizó con la técnica monoplex-PCR, que consiste en utilizar 3 cebadores específicos por cada subregión (AZFa, AZFb, AZFc). Los resultados se confirmaron con de triplex-PCR. Se observó la deleción tipo b2/b4 que abarca la totalidad de la región AZFc, con una frecuencia de 2.8% en los hombres con infertilidad. Aunque esta frecuencia es inferior a la establecida en otras regiones del mundo, este análisis permite establecer la relación causal entre las microdeleciones en el cromosoma Y y las alteraciones en el recuento espermático total. La baja frecuencia de microdeleciones

puede reflejar la dilución del pool génico de origen europeo (caucasoides) como consecuencia del grado de mezcla con afroamericanos y amerindios.

Estudio genético del síndrome de Tourette en la población antioqueña

Ana Valencia, William Cornejo, Jharley García, Jaime Carrizosa, Isabel Rivas, Lucía Blazicevich, Mauricio Cuartas, Hernando Díaz, Erika Hoyos, Nora Zuluaga, Gabriel Bedoya, Andrés Ruiz

Grupo Genética Molecular, Universidad de Antioquia, Medellín. Servicio de Neurología Infantil, Hospital San Vicente de Paúl, Medellín. Servicio de Psicología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Objetivos: Establecer la posible asociación entre el ST y variantes alélicas en el gen receptor de dopamina 2, y marcadores anónimos en las regiones cromosómicas 2p11.2, 6p25.1, 11q24.2, 20q13.2 y 21q22.1, previamente asociadas con el síndrome, mediante diferentes métodos de asociación genética basados en familias.

Metodología: Genotipificación de polimorfismos Taq1B y Taq1D del gen DRD2 y marcadores microsatélites D2S1790, D6S477, D11S933, D20S1085 y D21S1252, en los miembros de 42 núcleos familiares originarios de Antioquia. Se llevó a cabo análisis de ligamiento paramétrico y análisis no paramétrico.

Resultados y discusión: Se encontró asociación significativa entre el ST y los haplotipos en el gen DRD2 (haplotipo 2-1 para Taq1B y Taq1D respectivamente, $p=0.013$), y con los marcadores D6S477, D11S933 y D21S1252 (alelos 220, $p=0.016$, 266, $p=0.017$, 250, $p=0.034$), que, aunque no segregan en todas las familias antioqueñas, se transmitieron con una frecuencia mayor que la esperada entre los afectados. El gen DRD2 posiblemente no tenga un efecto mayor sobre el trastorno dado que el haplotipo de riesgo está presente también en personas no afectadas de las familias, pero puede ser un factor modificador del fenotipo, pues se encuentra sólo en los afectados con el ST y no entre los que presentan apenas TOC o únicamente TC.

Conclusiones: Existe heterogeneidad genética para el ST en la población antioqueña. A pesar de este hecho, se detectó asociación del síndrome con los marcadores D6S477, D11S933 y D21S1252, que se pueden segregar con variantes en genes comprometidos en el trastorno. Además se detectó asociación con el haplotipo 2-1 para el gen DRD2, el cual puede ser un factor modificador del fenotipo.

Evaluación del efecto de la mezcla genética sobre la edad de comienzo y otras características fenotípicas de la enfermedad de Alzheimer, producida por la mutación E280A en PS1

Jharley García, Francisco Lopera, Sonia Moreno, Wiston Rojas, Mauricio Cuartas, Gloria García, Gabriel Bedoya
Laboratorio de Genética Molecular (GENMOL). Laboratorio de Neurociencias; Sede de Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Objetivo: Evaluar el efecto de la mezcla genética sobre la edad de comienzo y otras características fenotípicas de la enfermedad de Alzheimer(EA), debida a la mutación E280A en presenilina 1(PS1), en pacientes de población antioqueña.

Metodología: A cada uno de 97 pacientes portadores de la mutación E280A en PS1, previamente caracterizados en relación con la EA, se les calcularon tres índices de ancestría individual (Afr/Eur, Ame/Eur y Afr/Ame), mediante 17 marcadores con alelos que discriminan las tres poblaciones (europea, amerindia y africana) que componen la población antioqueña. Se evaluó la correlación de estos índices con características fenotípicas y edad de comienzo de la EA.

Resultados: El índice de ancestría ame/eur se correlacionó negativamente de forma significativa con las intrusiones de la memoria de una lista de palabras (MLP); palabras que dice el paciente distintas a las mostradas por el evaluador ($R = -0.347$; $p = 0.001$), el índice afr/eur mostró correlación igualmente negativa y significativa con las praxias; figura del rombo ($R = -0.21$; $p = 0.043$) y el índice afr/ame no mostró correlación alguna.

Discusión: Se puede inferir que el grado de mezcla europeo con respecto al amerindio, afecta positivamente las intrusiones de la MLP y con respecto al africano, tiene un efecto moderado sobre las praxias, en portadores de la mutación E280A.

Conclusiones: El comportamiento de la mutación E280A en PS1, se modifica en lo referente a las intrusiones de MLP y las praxias, por la relación del grado de mezcla europea con amerindia y africana, respectivamente, lo que puede significar la existencia de genes modificadores en estas dos últimas poblaciones.

Evaluación del efecto genotóxico del antracil WP 70 en cultivos de linfocitos humanos

Carlos Hernán Barrera, Liz Carolina Pardo, Germán David Cortina

Facultad de Ciencias Básicas, Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Pereira, Colombia

Se evaluó el efecto citotóxico y genotóxico del fungicida antracil WP 70 en cultivos de linfocitos humanos. A nivel citotóxico, con base en la prueba de índice mitótico, se evaluaron las concentraciones 2.5, 1.25, 0.62, 0.31, 0.16, 0.08, 0.04, 0.02 y 0.01 mg de antracil/ml agua destilada, escogidas a partir de la dosis recomendada por la casa comercial para la aplicación del producto en cultivos agrícolas (250g/100 l agua). Se encontró relación estadísticamente significativa entre el aumento en la concentración y la disminución en el porcentaje de células en mitosis, a un nivel de confianza de 99%, con una correlación de 94%. Las concentraciones 2.5 y 1.25 mg de antracil/ml de agua resultaron ser las más citotóxicas. A nivel genotóxico, a partir de la prueba de aberraciones cromosómicas, se evaluaron las concentraciones 2.5, 1.25 y 0.02 mg/ml. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas a un nivel de confianza de 95% entre el porcentaje de células aberrantes y las aberraciones cromosómicas de estas concentraciones, en relación con el grupo control. Los porcentajes de aberraciones cromosómicas en hombres y en mujeres fueron 64% y 36%, respectivamente. Los porcentajes entre aberraciones de tipo cromatídico y cromosómico fueron 77.3% y 22.7%. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con el sexo y con el tipo de aberración. Se recomienda continuar con estudios de toxicología genética y citogenética para evaluar el efecto genotóxico de compuestos físicos, biológicos y químicos, especialmente plaguicidas, por su amplio uso en el departamento de Boyacá.

Evaluación preliminar de tres métodos de aislamiento de ADN a partir de restos óseos muiscas hallados en predios de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia sede Tunja

Yecith Puerto, Germán Cortina, Mauricio Rey
Grupo de Investigaciones Arqueológicas e Históricas,
Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja.
Unidad de Paternidad, Instituto de Genética, Universidad
Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

El recuperar y caracterizar ADN de material antiguo permite retroceder en el tiempo para obtener información de los organismos estudiados. Las posibilidades de estudio abarcan todos los niveles de organización biológica: poblacional, individual, de especie y molecular (Pääbo, 1987; Rogan y Salvo, 1990; Brown y Brown, 1992b; Pääbo, 1993; Brown y Brown, 1994b; DeSalle, 1994; Roy *et al.* 1994; Cano, 1996; Yang, 1997). Así se pueden estudiar numerosas muestras de restos humanos dispersas en distintos museos del país y establecer frecuencias génicas para ciertos marcadores de ADN nuclear (STRs autosómicos y de cromosoma Y) y mitocondrial, con el fin de establecer algunos patrones de origen étnico, parentesco, relación y migración de poblaciones (Bianchi, 1998). En el presente trabajo se informa la estandarización de una técnica para aislamiento de ADN a partir de restos óseos prehistóricos humanos hallados en predios de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, sede Tunja. Se utilizaron con modificaciones, protocolos para aislamiento de ADN antiguo según Carney & Loy, 2001; Keyser, Crubézy y Ludes, 2003 y François *et al.*, 2005. Para verificar la presencia de ADN se realizaron electroforesis en geles de agarosa y poliacrilamida. A partir de muestras sanguíneas se estandarizaron las condiciones de amplificación del marcador molecular autosómico tipo STR llamado amelogenina (marcador de sexo), y se ensayaron en el ADN extraído de restos óseos muiscas. En una muestra de fémur de adulto, se evidencia un alto grado de degradación del ADN, y por tanto no se pudo amplificar el ADN nuclear.

Evaluación en una población amerindia y una afroamericana, de tres variantes en los genes Ucp2 y Ucp3, que han mostrado asociación a DM2 en población antioqueña

Patricia Caicedo, Liliana Franco, María Victoria Parra,
Natalia Gallego, Constanza Duque, Andrés Ruiz,
Gabriel Bedoya
Laboratorio de Genética Molecular, Universidad de Antioquia,
Medellín. Galton Laboratory, Department of Biology,
University College London, UK

Objetivos: Comparar las frecuencias genotípicas, diplotípicas, haplotípicas y alélicas de los polimorfismos I 45 D y G -866 A (Ucp2) y C -55 T (Ucp3), en poblaciones emberá, afroamericana, antioqueña diabética y antioqueña sana.

Metodología: Las tres variantes se genotificaron por PCR y/o RFLPs en 68 muestras de amerindios (emberá), 64 de afroamericanos, 189 de individuos con DM2 y 128 de individuos sanos. Los análisis estadísticos se hicieron mediante los programas Arlequin, Genepop y Epi-Info.

Resultados: Tanto los alelos de riesgo para las variantes I 45 D

(I) y C -55 T (C) como los genotipos homocigóticos para éstos, se presentan en una mayor frecuencia en la población emberá. De forma similar, el alelo de riesgo para la variante G -866 A (A) y el genotipo homocigoto para éste, se presentan en una mayor frecuencia en la población afroamericana. El diplotipo I/I A/A C/C y el haplotipo IAC se encuentran en una mayor frecuencia en la población emberá y en la población de casos.

Conclusiones: Estos resultados apoyan el genotipo económico pues la población amerindia estudiada presenta una frecuencia mayor de los alelos de riesgo a DM2 en los polimorfismos de los genes analizados, lo que indica que dichos alelos se introdujeron a la población antioqueña por los ancestros amerindios. Las poblaciones latinoamericanas con alto grado de mezcla amerindia, pueden tener aumentada la susceptibilidad a DM2, cuando adquieren estilo de vida occidental.

Factores genéticos de la enfermedad cerebrovascular isquémica en Colombia

Juliana Martínez, Alfonso Córdoba, Jorge Vega, Juan Guillermo Zarruk, Luis Alfredo Villa, Patricio López, Gabriel Bedoya,
Federico Silva, Christian Rueda, Gustavo Pradilla
Grupo de Genética Molecular, Sede de Investigación
Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín. Instituto de
Investigaciones, Fundación Cardiovascular de Colombia, Bogotá.
Facultad de Salud, Universidad Industrial de Santander,
Bucaramanga. Departamento de Fisiología y Bioquímica
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín,
Colombia

Objetivos: Determinar la asociación de Hcy, ADMA, y genes implicados en la hemostasis (FII-G20210A, FV-G1691A, FB-G-455A, PAI-1-4G/5G), metabolismo de homocisteína (MTHFR-C677T, CBS-I/D, CBS-C572T) y control de la presión sanguínea (ECA-I/D, AGT-T704C y C521T, CYP11B2-T-344T, AT1R-A1166C) con el riesgo de ECV-I.

Metodología: Se tomaron muestras de sangre periférica a 398 individuos de los cuales 216 con ECV-I y 182 controles en Antioquia, Cundinamarca y Santander. Los niveles de Hcy y ADMA se cuantificaron por ELISA. Los genotipos se determinaron por PCR-RFLPs.

Resultados: No hubo diferencias en los niveles de ADMA y Hcy. Los marcadores se encuentran en EHW. Se observaron diferencias en la distribución de genotipos para MTHFR-C677T ($p=1 \times 10^{-8}$) en Antioquia, para ECA-I/D en Cundinamarca y Santander ($p=0.0094$ y 1×10^{-8} respectivamente) y AGT-T704C en Cundinamarca ($p=0.02$). La razón de disparidad para el genotipo TT de MTHFR OR=3.41 con un IC95% (1.36-8.72), los otros no muestran diferencias.

Discusión: La ECV es una importante causa de muerte e incapacidad, en la que se han identificado componentes genéticos, en este estudio se observan diferencias en factores genéticos asociados con la enfermedad de acuerdo con la procedencia. ADMA y Hcy no son factores de riesgo en Colombia; no existe una correlación entre Hcy y genotipos de MTHFR como se informó antes, porque los niveles de Hcy están influidos por condiciones ambientales.

Conclusión: MTHFR-C677T, ECA-I/D y AGT-T704C son factores de riesgo para ECV-I en Colombia, y esto depende de la procedencia geográfica. Resultados parciales.

Frecuencia mutacional y estudio de posibles casos de alelos nulos en 17 sistemas STR en población colombiana

Dayana Suárez, Andrés Gutiérrez, Alejandro Giraldo,
Dora Fonseca, Manuela Jay
Fundación Gillow. Universidad Nacional de Colombia,
Genética Molecular de Colombia, Bogotá, Colombia

Una de las características que deben presentar los sistemas STR al ser empleados como marcadores para pruebas de filiación es su estabilidad, representada en una tasa mutacional relativamente baja. Cuando se presentan casos en los que se evidencia una o dos exclusiones (recordar que según los parámetros internacionales se deben encontrar 3 ó más exclusiones para determinar un resultado de paternidad excluida), esta situación se explica por sucesos mutacionales, donde los alelos paternos o maternos pierden o ganan repeticiones (generalmente una). En estos casos es necesario considerar la frecuencia con la que se presenta este caso en la población para incluirlo en el cálculo de la probabilidad de paternidad o maternidad. Se realizó el estudio de 1859 casos de filiación (tríos completos) de diferentes regiones del país, de los cuales 1435, corresponden a resultados de paternidad no excluida. Se determinó la frecuencia de mutación en los sistemas D8S1179, D21S11, D7S820, CSF1PO, D3S1358, TH01, D13S317, D16S539, D2S1338, D19S433, vWA31, TPOX, D18S51, D5S818, FGA, PENTA E y PENTA D, incluidos en los kits comerciales Identifiler de Applied Biosystems y Power Plex 16 de Promega. En 53 casos, (3.7%), se evidenciaron exclusiones aisladas. De éstas 11 (20.7%) corresponden a casos de alelos nulos y 42 (79.3%) casos a mutaciones de un solo paso (56.1% ganancia y 26.8% pérdida de una repetición). Se encontraron 5 casos de exclusiones aisladas de origen materno, una de ellas correspondiente a alelos nulos. El sistema que registró mayor número de posibles exclusiones aisladas en general fue FGA (16.9%).

Frecuencias alélicas, genotípicas y haplotípicas HLA-A,-B,-DRB1 en donantes fallecidos. Medellín, Colombia

Libia M. Rodríguez, Mabel C. Giraldo, Natalia García, Laura Velásquez, Sara C. París, Cristian M. Álvarez, Luis F. García
Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción: La caracterización genética del sistema HLA es de gran utilidad en estudios antropogenéticos, en la comprensión de mecanismos asociados con susceptibilidad o resistencia a diversas enfermedades, en los fenómenos inmunológicos durante el embarazo y en la selección de donantes/receptores en trasplantes de órganos.

Objetivo: Determinar las frecuencias alélicas, genotípicas y haplotípicas HLA-A,-B,-DRB1 en donantes fallecidos en Medellín.

Materiales y métodos: Se incluyeron 926 donantes entre febrero de 1989 y septiembre del 2006 a los cuales se les realizó la tipificación HLA -A,-B,-DRB1 por PCR-SSP de mediana resolución. Las frecuencias alélicas, genotípicas y los haplotípicas se calcularon con el algoritmo de máxima verosimilitud. Se evaluó el ajuste al equilibrio de Hardy-Weimberg por una prueba exacta análoga a Fisher usando la cadena de Markov, así como el desequilibrio de ligamiento entre loci con los paquetes estadísticos Arlequin versión 3.0 y Genepop versión web.

Resultados: Se identificaron 22, 43 y 14 alelos para los loci HLA-A, -B, -DRB, respectivamente, de los cuales los más frecuen-

tes fueron: A*02, A*24, B*35 y DRB1*04. En los loci HLA-A, y -B se observó una deficiencia en la proporción de individuos heterocigóticos ($p < 0.01$ y $p < 0.00001$, respectivamente). Los haplotipos más frecuentes fueron HLA-A*24, B*35 (0,0773), HLA-B*35, DRB1*04 (0,0636) y HLA-A*24, DRB1*04 (0,0889) para HLA-A,-DRB1. Los haplotipos más comunes fueron HLA-A*24, B*35, DRB1*04 (0,0461) y HLA-A*24, B*61, DRB1*04 (0,0197).

Conclusiones: Los resultados sirven de referencia para otros estudios y corroboran la mezcla racial existente en esta población, típica de población latinoamericana pero con un alto grado de influencia caucásica.

Identificación de variantes en genes candidatos de resistencia a insulina en la población antioqueña

MV Parra, L Franco, C Duque, N Gallego, O Campo,
A Villegas, A Ruiz, G Bedoya
Grupo Genética Molecular. Grupo de Endocrinología y Metabolismo de la Universidad de Antioquia, Medellín,
Colombia. University Collage London, UK

Objetivo: Identificar un marcador molecular de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 en genes implicados en la fisiopatología de la obesidad y resistencia a insulina en una muestra de población antioqueña, para ser utilizado en diagnóstico precoz de susceptibilidad a diabetes tipo 2.

Metodología: En un grupo de pacientes de DM2 y otro control, con la técnica PCR-RFLP, se evaluaron variantes polimórficas en los genes LEP, APM1, CPN10, UCPs (1, 2 y 3), PPAR e IRS1, los cuales intervienen en la diferenciación del adipocito, lipogénesis, lipogénesis, excreción y señalización de insulina y regulación de la síntesis de ATP en la mitocondria.

Resultados: Se tipificaron 22 variantes en los genes PPAR, IRS1, Lep; CPN10; UCP1, UCP2 y UCP3 para un número variable de casos y controles. La tipificación de los 22 marcadores, produjo los siguientes resultados: 9 de las variantes presentaron comportamiento monomórfico, tanto en casos como en controles. Se encontraron diferencias significativas entre casos y controles en los marcadores 2548 en el gen de leptina ($p = 0.0425$) y -55C/T ($p = 0.0179$) en UCP3; en los otros no hay diferencias entre los dos grupos.

Conclusiones: Hasta ahora hay un haplotipo conformado por dos loci, pero es necesario continuar la búsqueda de variantes en otros genes que confieran susceptibilidad a DM2 en la población antioqueña, como los genes TCF7L2, IRS 2, ENPP1.

Ejecución de un protocolo de extracción de ADN a partir de biopsias humanas del sistema hospitalario costarricense y determinación de su calidad para estudios moleculares

María José Villalobos, Ernesto Jiménez, Gerardo Jiménez
Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines,
San José, Costa Rica. Servicio de Anatomía Patológica,
Hospital San Juan de Dios, Bogotá, Colombia

El estudio evaluó cuatro distintos protocolos de uso común en laboratorio y uno comercial, para la extracción de ADN a partir de material fijado en formalina y parafinado, correspondiente a cervix uterinos producto de conizaciones y LEEP, provenientes de los servicios de patología de 10 hospitales de la Caja Costarricense del

Seguro Social (CCSS). Se encontró que el protocolo más efectivo para PCR diagnóstica es el que se basa en extracción fenólica y que la calidad del ADN se ve profundamente afectada por el proceso de preservación al que se ven sometidos los tejidos, en los diferentes servicios de esta institución. El promedio general de amplificación estuvo por debajo de 50%. El rango de amplificación por servicio va, desde 0%, hasta 70%, según el protocolo. Las razones por las que la PCR a partir de ADN aislado de parafinadas resulta inconsistente, se pueden resumir a grosso modo en baja cantidad o ausencia de ADN blanco detectable, presencia de inhibidores, degradación del ADN total blanco y fragmentación de los ácidos nucleicos debido a la fijación en formalina.

Seguimiento y evaluación molecular de quimerismo en pacientes trasplantados con precursores hematopoyéticos alogénicos, procedentes del Hospital Universitario San Vicente de Paúl

Ángela Rodríguez-Cárdenas, Oscar Palacio, Luz Mariela Ochoa, José Luis Ramírez, Francisco Cuéllar-Ambrosi, Gonzalo Vásquez
Laboratorio de Genética Médica, Facultad de Medicina. Laboratorio de Identificación Genética, Instituto de Biología. Unidad de Trasplante de Médula Ósea, Laboratorio de Hematología, Departamento de Medicina Interna, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción: El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas se usa ampliamente para tratamiento de diversas enfermedades hematológicas tanto benignas como malignas. Poder distinguir entre la hematopoyesis del donante y la hematopoyesis del receptor es una herramienta valiosa para el seguimiento de la toma del injerto, la identificación temprana del riesgo inminente de pérdida del mismo o la aparición de enfermedad injerto contra huésped.

Objetivo: Determinar la información que ofrecen 15 marcadores tipo-STR en pacientes trasplantados con precursores hematopoyéticos, y establecer un seguimiento secuencial del injerto.

Metodología: Extracción de ADN salting-out/chelex, PCR-Multiplex, electroforesis capilar ABI prism-310.

Resultados y discusión: Se incluyeron 16 pacientes con trasplante alogénico, donante relacionado, 6 mujeres y 10 hombres con promedio de edad de 19.8 ± 45.7 años, tiempo promedio de toma del injerto de 15.7 ± 13 días y promedio de células CD34+/kg de 17.12 ± 34.96 . En todas las parejas receptor/donante se pudo identificar por lo menos un marcador informativo. Los microsatélites más informativos fueron D3S1358 (75% de los casos), seguidos de D8S1179, D3S1338 y D18S51 (cada uno con 73.3% de relevancia), y presentaron las más altas heterocigocidades; en contraste con D5S818 que sólo fue informativo en 38% de los casos.

Conclusiones: Este es el primer protocolo en Colombia que genera un conjunto de marcadores específicos de alta información para el seguimiento de quimerismo en pacientes post-trasplante con precursores hematopoyéticos, que permite detectar pequeñas cantidades de ADN procedente del receptor (2%-4%). También se evidenciaron las ventajas que ofrece el seguimiento de quimerismo con PCR-STR, que es rápido, sensible, automatizable, y de bajo costo.

Empleo de los polimorfismos genéticos de las enzimas metabólicas CYP2E1, GSTM1 y GSTT1 como biomarcadores de susceptibilidad en una población expuesta a disolventes orgánicos

Andrés Felipe Rodríguez, Helena Groot, Marcela Varona, Diana Narváez, Sandra Ortiz, Carlos Torres
Laboratorio de Genética Humana, Universidad de los Andes. Instituto Nacional de Salud. Universidad El Bosque, Bogotá, Colombia

Para determinar la utilidad de los polimorfismos genéticos de las enzimas metabólicas CYP2E1, GSTM1 y GSTT1 como biomarcadores de susceptibilidad en individuos expuestos y no expuestos a solventes orgánicos en Cundinamarca, se determinó la frecuencia de los genotipos de tales enzimas y se hizo una correlación preliminar con los resultados de daño de ADN obtenidos por la prueba del cometa. En 90 muestras (30 expuestos y 60 no expuestos) provenientes de trabajadores de fábricas de pinturas, metales y fármacos se encontraron las siguientes frecuencias: Para el gen GSTT1 (62.2% presente y 37.8% nulo) y para GSTM1 (47.7% presente y 52.2% nulo). Para el gen de la CYP2E1 con las enzimas de corte PstI/RsaI (83.3% tienen el genotipo c1c1, 7.8% son c1c2 y el 8.9% son c2c2). Con la enzimas DraI (62.2% tienen el genotipo DD, 33.3% DC y 4.4% CC). Igualmente se determinó que los hombres con el genotipo c1c1 (Pst/Rsa) tienen mayor daño en el ADN que las mujeres y que todos los individuos con este genotipo que hayan estado expuestos entre 12 y 36 meses presentan un mayor daño en el ADN. Se determinó que no existe una diferencia significativa entre los dos grupos en cuanto a daño en el ADN. Estos resultados demuestran la importancia de los biomarcadores de susceptibilidad, pues contribuyen significativamente en varios niveles de la evaluación del riesgo. Son útiles para entender mejor los factores del riesgo individual, pero también alcanzan cálculos más pertinentes de aumento en el riesgo para subpoblaciones.

Asociación entre la inestabilidad microsatelital, los polimorfismos Asp1822Val y Gly2502Ser del gen APC, y el riesgo de aparición del cáncer colorrectal esporádico

Andrés Gutiérrez, Ana María Mora, Amparo Mora, Germán Junca, Antonio Ormaza, Jorge Padrón, Alejandro Giraldo

Genética Humana, Universidad Nacional, Bogotá. Fundación Gillow, Bogotá. Universidad de los Andes, Bogotá. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Clínica San Pedro Claver, Bogotá, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las causas más frecuentes de muerte por cáncer. Se calcula que en Colombia ocupa la quinta posición. Es una enfermedad heterogénea, pero 20% de los casos son familiares y 5% son hereditarios. A lo largo de los años se han desarrollado algunos criterios para identificarlo, como la detección de inestabilidad microsatelital (IMS), que permite identificar pacientes con características clínicas y patológicas diferentes, detectar en ellos mutaciones de varios genes reparadores del mal apareamiento del ADN y silenciamiento epigenético. Además, el estudio de

ciertas mutaciones polimórficas, consideradas convencionalmente inocuas, sugiere que en algunos casos serían mutaciones de baja penetrancia, que pueden incrementar el riesgo de aparición de la enfermedad. En este estudio se analizó la IMS en 35 muestras de pacientes con CCR, y se comparó el ADN de sangre periférica y del tumor, con los marcadores BAT25, BAT26, D2S123, D5S346 Y D17S250. También se evaluaron las frecuencias de los polimorfismos Asp1822Val y Gly2502Ser del gen APC (comprometido en la aparición del CCR), en 100 muestras de sangre de ancianos, 100 muestras de niños y en 50 pacientes con CCR. La IMS se identificó en 5.7% de los casos (en 2.8% fue alta y en 2.8% fue baja) y en 2.8% se observó pérdida de heterocigocidad. No se encontró ninguna diferencia significativa entre las frecuencias de los alelos del polimorfismo Asp1822Val para las tres poblaciones, mientras que para el polimorfismo Gly2502Ser se observó una diferencia significativa entre la población de ancianos al ser comparada con la población de niños y de pacientes lo que puede indicar un posible efecto de protección del alelo serina.

Análisis de la inestabilidad de microsátélites mediante el marcador BAT-26 en una muestra de pacientes con diagnóstico de cáncer gástrico o colorrectal en el Hospital Universitario de Santander

Wilmer Cárdenas, Adriana Castillo, Clara Vargas,
Jesús Insuasty, Olga Moreno
Laboratorio de Genética Humana, Facultad de Salud,
Universidad Industrial de Santander. Unidad de Oncología
del Hospital Universitario de Santander, Bucaramanga, Colombia

Objetivos: Identificar la presencia de inestabilidad de microsátélites (IMI+) en una muestra de pacientes con cáncer gástrico o colorrectal. Establecer la frecuencia de IMI+ en las muestras analizadas. Relacionar los hallazgos del análisis de IMI+ con el grado de diferenciación histopatológica del tejido tumoral analizado.

Metodología: Se tomaron muestras de biopsia tumoral (células tumorales) y sangre (células normales), a 43 pacientes (12 con dx de ca gástrico y 11 con dx de ca colorrectal). A las biopsias se les realizó la extracción de ADN con fenol/cloroformo/alcohol isoamílico, previa desparafinación y digestión con proteinasa K. La extracción de ADN de la sangre se hizo con el método de salting out. Posteriormente en todas las muestras se amplificó por PCR el marcador microsátélite BAT-26 y los amplificadores obtenidos se corrieron en una electroforesis capilar y se analizaron en un equipo ABI PRISM 310, para obtener la genotipificación.

Resultados y discusión: Se logró tipificar el microsátélite BAT-26 en 23 pacientes, tanto en la sangre como en la biopsia del tumor, 4 presentaron IMI+ (17%): 3 de ellos con cáncer colorrectal y uno con cáncer gástrico. De acuerdo con el grado de diferenciación histopatológica, los tres pacientes con cáncer colorrectal e IMI+ se clasificaron como: uno bien diferenciado, uno moderadamente diferenciado y uno mal diferenciado. El único caso de cáncer gástrico con IMI+ se clasificó con un grado de diferenciación histopatológica mal diferenciado. Aunque algunas investigaciones han encontrado asociaciones entre el fenotipo IMI+ y cánceres pobremente diferenciados, en este estudio no se encontró asociación entre el fenotipo IMI+ y el grado de diferenciación histopatológica del tumor, ni con la edad o el sexo.

Conclusiones: El fenotipo IMI+ se encontró en 17% de los

casos analizados. Dos de los pacientes con IMI+ correspondían a cáncer colorrectal hereditario. No se encontró ninguna asociación entre IMI+ y el grado de diferenciación histopatológica de los tumores.

Anomalías cromosómicas en sangre periférica de pacientes con melanoma

Sandra M. Rondón, Nelson E. Rangel, Patricia Cabrera,
Sandra R. Ramírez
Laboratorio de Biología Celular y Molecular, Facultad de
Medicina Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Introducción: En Colombia el melanoma es la principal causa de muerte por enfermedades dermatológicas (40%) y representa 1% del total de muertes por cáncer. La alta incidencia del melanoma hace necesaria la búsqueda de nuevos marcadores que expliquen su desarrollo y progresión.

Objetivo: Determinar anomalías cromosómicas en sangre periférica de pacientes con melanoma y relacionarlas con las características histopatológicas de la enfermedad.

Metodología: Muestras de sangre periférica de 30 pacientes con melanoma y 23 individuos control se analizaron con técnicas de citogenética convencional (bandeo G).

Resultados: El análisis de los cariotipos en los pacientes, mostró que los cromosomas X, 9 y 17 fueron los afectados con más frecuencia. Dentro de las anomalías numéricas las monosomías de los cromosomas X y 17 fueron las más altas tanto en estadios tempranos como tardíos. Se presentaron deleciones y translocaciones como anomalías únicas y se observó una alta frecuencia de fragilidades y roturas en las regiones 9q12, 3p12, 6p11, 1q11 y 9q11. En el grupo control no se observó ningún tipo de anomalías y se encontró un bajo porcentaje de fragilidades comparadas con el grupo de pacientes.

Conclusiones: La alta frecuencia de anomalías cromosómicas observada en pacientes con melanoma puede ser un indicativo de heterogeneidad genética y permite postular esas anomalías como posibles marcadores de predisposición, desarrollo temprano y progresión tumoral, lo que se deberá confirmar en estudios posteriores. Asimismo, la alta frecuencia de fragilidades se puede considerar como un indicador de inestabilidad genética que facilite la progresión del melanoma maligno.

Caracterización molecular de los genes BRCA1 y BRCA2 en población colombiana con historia familiar de cáncer de seno y/o de ovario

Diana Torres, Usman Rashid, Fabián Gil, Ángela Umaña,
Giancarlo Ramelli, José Fernando Robledo, Mauricio Tawil,
Lilian Torregrosa, Ignacio Briceño, Ute Hamann
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. German
Cancer Research Center, Heidelberg, Alemania. Departamento
de Cirugía, Clínica del Country, Bogotá, Colombia

Objetivo: Determinar el espectro de las mutaciones germinales en los genes BRCA1 y BRCA2 en familias colombianas con cáncer de seno y/o de ovario hereditario.

Metodología: Se utilizaron tres técnicas de tamización inicial; SSCP radioactivo, DHPLC y PTT, seguidas de secuenciación para identificar las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2. A las

mutaciones recurrentes se les realizó análisis de haplotipos.

Resultados: En 53 familias analizadas se identificaron 8 mutaciones germinales deletéreas en BRCA1, que fueron recurrentes en su totalidad. Con el análisis de haplotipos se determinó un origen común para las mutaciones 3450delCAAG y A1708E. Se identificaron cinco mutaciones germinales deletéreas en BRCA2, de las cuales dos fueron recurrentes. Mediante análisis de haplotipos se determinó un origen común para la mutación 3034delACAA.

Discusión: En este estudio se determinó la contribución de los genes BRCA1 y BRCA2 al cáncer de seno y ovario de tipo hereditario en familias de Colombia. Se identificaron un total de 13 (24%) mutaciones deletéreas, ocho en BRCA1 (15%) y cinco en BRCA2 (9%).

Conclusiones: La proporción de mutaciones germinales positivas en la población colombiana estudiada (24%) es superior a lo informado en muchas otras poblaciones (5% - 10%). Estos hallazgos muestran que los genes BRCA1 y BRCA2 están comprometidos en aproximadamente la cuarta parte del cáncer de seno y/o de ovario familiar en la población colombiana.

Descripción clínico hematológica y seguimiento de 51 casos de leucemia linfocítica aguda Filadelfia positivos en el Instituto Nacional de Cancerología

Vilma L. Medina, Gonzalo Guevara

Grupo de Genética y Oncología Molecular, Bogotá. Clínica de Hematología y Transplante de Médula Ósea, Bogotá. Clínica de Pediatría, Bogotá. Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, Colombia

Objetivo: Describir las variables clínicas, hematológicas y supervivencia global en una serie de casos nuevos de leucemia linfocítica aguda Filadelfia positivo (LLA Ph+) diagnosticados entre febrero 1992 y diciembre 2006.

Materiales y métodos: como parte del diagnóstico de las leucemias se enviaron muestras de médula ósea al laboratorio de genética para su evaluación cromosómica; se recibieron entre 2 y 4 ml de médula ósea anticoagulada con heparina que se lavaron tres veces con solución salina normal. La muestra se cultivó a 37°C en RPMI 1640 y se suplementó con 20% de suero bovino fetal y antibiótico sin estímulo mitogénico. Los cromosomas se obtuvieron de forma directa, a las 24, 48 y 72 horas, según métodos convencionales. Las células obtenidas se extendieron sobre láminas y tiñeron con una solución de quinacrina (0.5%) para obtener bandas Q. Se evaluó un mínimo de 20 mitosis en un microscopio Olympus Provis AX70 adaptado con una lámpara de fluorescencia y se documentaron fotográficamente o digitalmente con el programa BandView de Spectral Imagen. Los cariotipos se registraron de acuerdo con el sistema internacional de nomenclatura citogenética humana ISCN. Además, se construyó una base de datos que incluyó las siguientes variables: edad, sexo, fechas de diagnóstico, última consulta, muerte y recaída, presencia de adenopatías, esplenomegalia, hepatomegalia, compromiso del sistema nervioso central, tratamiento, cuadro hemático y resultado citogenético. Los estudios de supervivencia global se realizaron mediante Kaplan-Meier y para comparar la supervivencia entre niños y adultos se utilizó el estadístico de rango logarítmico.

Resultados: Entre febrero de 1992 y diciembre de 2006 se diagnosticaron 51 casos de LLA Ph+, 15 (29.4%) niños y 36 (70.6%) adultos. Las frecuencias de las manifestaciones clínicas fueron:

adenopatías 51%, petequias 27.4%, hepatomegalia 31.3%, esplenomegalia 21.5%, compromiso del SNC 15.6% y leucocitosis mayor de 50,000, 56.8%. Todos, excepto un caso, mostraron la translocación clásica t(9;22)(q34;q22), 36 como alteración única y 15 con alteraciones adicionales entre las que hubo doble cromosoma Ph+ 5 casos (9.8%), alteraciones del cromosoma 1, 2 casos (3.9%), hiperdiploidía 3 casos (5.8%) y asociación con t(1;19) 2 casos (3.9%). Del total, 41 han fallecido (79%) mientras 2 (4%) permanecen vivos y 9 (17%) perdidos. La supervivencia global se describe en 39 casos que muestran un tiempo medio de morir de 118.5 días (3.95 meses) y sin diferencias significativas entre niños y adultos.

Discusión. Los hallazgos clinicopatológicos en este grupo de pacientes fueron muy similares en frecuencia a los observados globalmente en las LLA; sin embargo, la leucocitosis fue más frecuente en el grupo LLA Ph+ y confirma su mal pronóstico, hubo predominio de los adultos sobre los niños aunque no hay explicaciones para esta diferencia. Como en otras series la supervivencia global demostró el mal pronóstico sobre todo por recaídas o resistencia al tratamiento, por esta razón internacionalmente se sugiere trasplante de médula ósea como elección aunque ninguno de estos pacientes la recibió. Doce pacientes recibieron inhibidores de tirosina quinasa aunque su impacto clínico no se ha demostrado.

Conclusión: En el medio colombiano es poco conocida la epidemiología genética de las leucemias. Este es el primer informe de seguimiento y supervivencia en Colombia.

Detección de mutaciones en pacientes con riesgo hereditario de cáncer de mama y/u ovario del sur-occidente colombiano

Laura Cifuentes, Ana Lucía Rivera, Guillermo Barreto
Laboratorio de Genética Molecular Humana,
Sección de Genética, Departamento de Biología,
Universidad del Valle, Cali, Colombia

El cáncer de mama se considera como una de las neoplasias con más alta incidencia a nivel mundial. En Colombia, es la segunda neoplasia femenina más frecuente después del cáncer de cuello uterino y para Cali es la primera causa de muerte en mujeres entre los 15 y 54 años. Para casi todos los casos la aparición del cáncer es de origen esporádico, pero cerca de 10% de las mujeres afectadas presentan una historia familiar positiva que se asocia con neoplasia en mamas y/o ovarios. En cuanto a esta predisposición genética, el principal factor de riesgo es la presencia de una mutación heredada en genes de susceptibilidad como el gen BRCA1, que se asocia con casi todos los casos de cáncer de mama y ovario familiar. En este gen se han encontrado mutaciones específicas para cada población, que sugieren la existencia de mutaciones fundadoras.

Con el objeto de identificar cuáles son las mutaciones más frecuentes y cuáles son específicas para la población del sur-occidente colombiano se tomaron muestras de sangre a 40 familias con historia de cáncer mamario, se extrajo el ADN y se hizo el barrido mutacional de todo el gen BRCA1. La detección de las alteraciones de secuencia se realizó mediante PCR monoplex y SSCP (polimorfismos conformacionales de cadena sencilla), y se encontraron alteraciones de secuencia en el exon 3, exon 11, exon 16 y exon 19, datos que permiten hacer un aporte al establecimiento de una metodología rápida, sensible y eficiente para la detección de variaciones de secuencia en el gen BRCA1.

Determinación de los polimorfismos I1307K y E1317Q del gen APC en tres grupos de población colombiana

Ana María Mora, Andrés Gutiérrez, Marina Ordóñez,
Amparo Mora, Germán Junca, Antonio Ormaza,
Jorge Padrón, Alejandro Giraldo

Universidad de los Andes, Bogotá. Fundación Gillow, Bogotá.
Instituto de Genética, Universidad de los Andes, Bogotá.
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. Clínica San Pedro
Claver, Bogotá. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

El cáncer colorrectal es una causa importante de mortalidad en países occidentales, en Colombia ocupa el quinto lugar. Aproximadamente 75% de todos los cánceres colorrectales son esporádicos; la mayoría de ellos se inician con una secuencia de mutaciones que comienzan en el gen APC. Se ha observado que los polimorfismos I1307K y E1317Q se pueden asociar con mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal. En Colombia no se dispone de estudios que informen sobre la presencia de estas variantes poblacionales, que en el caso de existir, condicionarían la implantación de medidas de control para prevención y disminución de la morbimortalidad que se asocia con el cáncer colorrectal. En el presente estudio se determinó la proporción de las variantes I1307K y E1317Q del gen APC y el riesgo de padecer cáncer colorrectal en tres grupos de población colombiana: pacientes con cáncer colorrectal (grupo afectado), adultos mayores de 75 años sin antecedentes de cáncer colorrectal (grupo control) y en individuos menores de 5 años (grupo de riesgo). En todos los grupos se extrajo ADN a partir de sangre periférica. En los grupos experimental y control se utilizó el método salting out y en el grupo de riesgo el método FTA. Luego se amplificó todo el ADN por medio de: ARMS-PCR. Las proporciones para los polimorfismos I1307K y E1317Q, en todos los grupos, fueron bajas (entre 0% y 1.7%) y no se halló correspondencia entre las variantes y el riesgo de presentar cáncer colorrectal. Estos resultados concuerdan con los informes en algunos estudios.

Diagnóstico y seguimiento de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) y linfocitosis aguda (LLA) por citogenética convencional (CC), D-FISH y RT-PCR

GC Ramírez-Gaviria, CA Aya-Bonilla, MA Diosa,
JL Ramírez-Castro, G Vásquez-Palacio
Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Objetivo: Describir los hallazgos obtenidos por CC, D-FISH y RT-PCR, en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con LMC y LLA.

Metodología: Sangre periférica o médula ósea de 23 pacientes con LMC y LLA de novo, post-tratamiento con glivec y trasplantados, procedentes de Medellín y otras ciudades.

Técnicas: CC, D-FISH y RT-PCR según protocolos estandarizados.

Resultados: Pacientes con LMC (16.7%): cromosoma Ph(+): 62% con las 3 técnicas. 38% sólo por RT-PCR. 1 paciente Ph(-) por CC y RT-PCR. En 44% de todos los pacientes la CC reveló otras alteraciones numéricas y/o estructurales. Pacientes post-tratamiento con glivec: 25% Ph(+) con las 3 técnicas. 75% Ph(+) por FISH y RT-PCR (b2a2). Dos pacientes tuvieron delección 9q34 y Ph extra con CC y FISH, respectivamente. Seguimiento posttrasplante: 67%

transcriptos b2a2 y b3a2 por RT-PCR y negativos por FISH. 33% Ph(-) por ambas técnicas. En LLA (7, 30%): 86% Ph(+) por RT-PCR más no por FISH y CC. Aunque CC reveló aneuploidías. 14% Ph(-) por FISH y RT-PCR o RT-PCR y CC. 1 paciente para seguimiento reveló cariotipo complejo sin Ph (50, X, del (Xp), del (4p), +21, +21, +22, + mar [28]) y RT-PCR mostró transcripto e1a2.

Discusión: Buen porcentaje de relación entre los resultados de las tres técnicas (62%). Las técnicas de CC y D-FISH son menos sensibles que RT-PCR, sin embargo cobran importancia porque revelan alteraciones cromosómicas adicionales que apoyan el pronóstico de la leucemia.

Conclusión: El empleo de técnicas de CC, D-FISH y RT-PCR, son un excelente complemento para definir diagnóstico, pronóstico y seguimiento de los pacientes con LMC y LLA.

Expansión clonal Ph(+) en relación al tratamiento con Glivec[®] y al farmacogenotipo CYP3A4 en leucemia mieloide crónica

María Isabel Soto, Olga Lucía Zea, Juan Domingo Saavedra,
Mauricio Camargo

Genética de Poblaciones y Mutacarcinogénesis, Sede de
Investigación Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín.
Clínica Vida, Medellín, Colombia

Introducción: Glivec[®] es un inhibidor de la tirosina kinasa BCR-ABL, que ha revolucionado el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide crónica positivos para cromosoma Philadelphia. A esta droga la metaboliza principalmente la enzima CYP3A4, cuyo gen presenta variaciones interindividuales tipo SNPs que pueden interferir con la efectividad del tratamiento. De hecho, los polimorfismos CYP3A4*1B y CYP3A4*2 han mostrado importante influencia en la actividad metabólica de la proteína.

Objetivos: (a) Evaluar la frecuencia de polimorfismos de importancia farmacogenética en el gen CYP3A4 en una población de pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) tratados con Glivec[®] y en una población control de 170 personas. (b) Correlacionar el genotipo con la evolución de la expansión clonal Ph(+).

Metodología: (a) Genotipificación tipo PCR-RFLP para los SNPs CYP3A4*1B y CYP3A4*2. (b) Bando replicativo tipo RBHG para la evaluación citogenética de blastos espontáneos con o sin presencia del marcador Ph(+).

Resultados: Los análisis citogenéticos revelaron una correlación directa entre el tiempo de tratamiento con Glivec[®] y el porcentaje de reducción de blastos Ph(+). Las genotipificaciones evidenciaron que la presencia del polimorfismo CYP3A4*1B no influye en la respuesta citogenética de los pacientes Ph+ tratados con Glivec[®]. Y que el polimorfismo CYP3A4*2 está ausente en esta población colombiana de controles y pacientes.

Conclusiones: El farmacogenotipo CYP3A4*2 no interfiere con la respuesta positiva al Glivec que redujo la frecuencia de células Ph(+) en relación directa con la duración del tratamiento.

Frecuencia de los transcriptos BCR-ABL en pacientes con leucemia mieloide crónica (LMC) y linfocitosis aguda (LLA-Ph+) procedentes de centros hospitalarios de Medellín

Carlos Alberto Aya, Carlos Enrique Muskus,
Francisco Cuéllar-Ambrossi, José Domingo Torres,
Gonzalo Vásquez-Palacio

Universidad de Antioquia, Medellín. Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción: La translocación recíproca t(9;22)(q34;q11) comprende el proto-oncogen ABL y el gen BCR, que origina un gen de fusión BCR-ABL. Como resultado de esta translocación se pueden generar tres proteínas de fusión: p190^{BCR-ABL}, p210^{BCR-ABL} y p230^{BCR-ABL}, codificadas por las fusiones génicas e1a2, b2a2 o b3a2 y e19a2, respectivamente y se asocian con la LLA, LMC y LMC neutrófila.

Objetivo: Determinar la frecuencia de los transcritos p190^{BCR-ABL} y p210^{BCR-ABL} en pacientes con LMC y LLA, en diferentes fases de la enfermedad y tratamiento, procedentes del HUSVP y de la Clínica León XIII-ISS de Medellín.

Metodología: El cADN se sintetizó con el sistema Superscript First Strand Synthesis kit con hexámeros aleatorios y Oligo dT, a partir de ARN total purificado con trizol. Se realizó una PCR anidada con oligonucleótidos específicos para detectar las fusiones génicas p190^{BCR-ABL} y p210^{BCR-ABL} (Van Dongen *et al.*, 1999).

Resultados: Se analizaron 38 muestras de sangre periférica; de ellas 63.16% (24/38) de los pacientes presentaron LMC (15-78 años) y 36.84% (14/38) LLA-B (5-77 años). Los transcritos p210^{BCR-ABL}, se detectaron en 91.7% (22/24) de pacientes con LMC y en 21.45% (3/14) con LLA. El transcripto p190^{BCR-ABL} se detectó en 14.3% (2/14) de los pacientes con LLA. Además, se detectó la coexpresión de p210^{BCR-ABL} y p190^{BCR-ABL} en un paciente con LMC resistente a imatinib.

Conclusión: Los transcritos p210^{BCR-ABL}, en la población con LMC, muestran una incidencia similar a la ya descrita. En los pacientes con LLA, se observó una mayor frecuencia de este transcripto, en lugar del p190^{BCR-ABL}. Además, se detectó co-expresión de los transcritos p190^{BCR-ABL} y p210^{BCR-ABL} en un caso con LMC, lo que es de importancia en el seguimiento de la respuesta a la terapia.

Mapa genético del brazo corto del cromosoma 3 humano en muestras de cáncer esporádico de pulmón

Lina Marcela Barrera

Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Determinar la pérdida de heterocigocidad (LOH) en el cromosoma 3p, en 13 muestras de cáncer esporádico de pulmón (CP) mediante 17 microsatélites. De cada paciente se obtuvieron biopsias de CP y 4 ml de sangre periférica. El ADN genómico se utilizó para una PCR con cada microsatélite. Los productos amplificados se corrieron en geles de poliacrilamida y se revelaron con nitrato de plata. La LOH se asignó por comparación visual de las razones alélicas entre tejido normal y tumoral del mismo paciente. El análisis estadístico se hizo por comparación de proporciones y prueba de Fisher. Todos los tumores fueron informativos para por lo menos uno de los marcadores. LOH se encontró en uno o más loci en 11 casos (84.6%). El marcador con mayor LOH fue UBE1L (23.1%), seguido por D3S1317, D3S1300, D3S1284, D3S1274, D3S3049 y D3S1577 con frecuencias de 15.4%. En tres casos hubo inestabilidad microsatelital. En la región 3p24-25, se encontraron 3/16 LOH (18.8%). Los marcadores de la región 3p21-22 presentaron 5/43 pérdidas alélicas (11.7%). En la región 3p13-14 se observaron 4/20 (20%) casos de LOH. Los cinco marcadores que comprenden la región 3p12 mostraron el mayor número de LOH, 7/38 (18.5%). El presente

estudio demuestra que hay regiones cromosómicas con mayor frecuencia de LOH que posiblemente contengan GST. Para localizarlos se pretende aumentar el número de muestras y de marcadores y delimitar una región mínima que permita identificar algún gen aun no descrito en CP.

Mutágenos en agua de consumo humano del departamento de Antioquia

Luz Yaneth Orozco, Margarita Zuleta

Instituto de Biología, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Casi todos los mutágenos a los que se expone la población humana, son componentes de mezclas complejas como agroquímicos, residuos industriales, humo, alimentos proteicos fritos y asados y agua contaminada, pueden contener, entre otros, hidrocarburos policíclicos aromáticos, aminas heterocíclicas y nitrosaminas, cuya mayoría ha mostrado potente actividad mutacarcinogénica. La mayoría de los cánceres humanos se asocian con la exposición constante a esos mutágenos. Muchas de las aguas superficiales contaminadas con mutágenos además de perjudicar los ecosistemas acuáticos, abastecen plantas potabilizadoras de agua y por este conducto, los mutágenos llegan a los domicilios en dosis extremadamente bajas, pero en forma crónica. El agua potabilizada también puede contener mutágenos directos formados por la reacción del cloro con el material orgánico contenido en ella. En investigaciones hechas en dos plantas de tratamiento del departamento de Antioquia, se encontró que los afluentes que surten esas plantas, por atravesar zonas urbanas, rurales y agrícolas, reciben mutágenos sobre todo de acción indirecta contenidos en residuos domiciliarios, residuos de industria de carpintería y pesticidas mutagénicos. Estos mutágenos llegan a las plantas de potabilización y la mayoría no son eliminados en el tratamiento de coagulación, por el contrario, el tratamiento aumenta su potencial mutagénico. Debido a lo anterior, los mutágenos que entran a la planta llegan hasta los domicilios. Los embalses que surten las plantas de tratamiento además de recibir mutágenos provenientes de los afluentes que la surten, también reciben mutágenos provenientes de escorrentías de zonas agrícolas, casas y gasolineras cercanas

OGG1 Ser326Cys fectan la reparación del ADN en respuesta al daño genético inducido por ROS endógenos

Daniel Arango, Jessica Zapata, Pablo Patiño, Mauricio Camargo

Genética de Poblaciones y Mutacarcinogénesis.

Inmunodeficiencias Primarias. Sede de Investigación

Universitaria, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Los neutrófilos activados liberan ROS que inducen daño genético en las células vecinas. El objetivo de esta investigación fue evaluar *in vitro* los efectos de polimorfismos en genes de la vía de reparación BER, XRCC1 (Arg¹⁹⁴Trp y Arg³⁹⁹Gln) y OGG1 (Ser³²⁶Cys), sobre el daño genético inducido por ROS endógenos en linfocitos humanos. Para esto se co-cultivaron neutrófilos activados y linfocitos homocigóticos para cada polimorfismo, y se evaluó la reparación del ADN, mediante el ensayo cometa. Los resultados muestran que el daño genético fue significativamente menor en linfocitos OGG1 (Ser³²⁶Cys), respecto al genotipo silvestre. Sin embargo, la introducción de la enzima formamidopirimidina glicosilasa (FPG) al ensayo

cometa, la cual reconoce daño oxidativo en el ADN, mostró un aumento significativo en los sitios sensibles a FPG en linfocitos OGG1 (Ser³²⁶Cys); esto no ocurrió en las células del genotipo «wild-type». Los mismos experimentos se hicieron en linfocitos heterocigóticos para el polimorfismo en OGG1 y no se encontraron diferencias significativas respecto al genotipo silvestre. Por último, se evaluó la muerte celular en linfocitos co-cultivados con neutrófilos activados y no se encontró muerte celular en los genotipos analizados. Los resultados obtenidos en este estudio permiten inferir que el polimorfismo Ser³²⁶Cys en OGG1 altera la reparación del ADN en respuesta a ROS producidos por los neutrófilos activados. Además, la ausencia de muerte celular contribuye a que el daño genético no reparado o reparado ineficientemente pueda fijarse y persistir durante varias divisiones celulares, lo que contribuiría a la exacerbación de procesos patológicos como la carcinogénesis.

Polimorfismos en el gen de reparación XRCC1 y su asociación con cáncer de pulmón en una población del Cauca

Nohelia Cajas, Luis Alfonso Ruiz, Hernán Sierra
Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

Objetivos: Determinar si los polimorfismos en el gen de reparación XRCC1 (codones 194 y 399), están comprometidos en la susceptibilidad para desarrollar cáncer pulmonar en una población caucana. Establecer si los polimorfismos en XRCC1 modulan la frecuencia de alteraciones cromosómicas (AC).

Metodología: Se realizó un estudio piloto caso-control con 43 pacientes diagnosticados con carcinoma pulmonar primario y 49 controles. Los polimorfismos se evaluaron con PCR y RFLP. Para evaluar el daño genotóxico se empleó el biomarcador de AC.

Resultados: El porcentaje de hombres y mujeres fue 72% y 28% en los pacientes y 61% y 39% en los controles. La frecuencia de homocigotos mutantes para XRCC1 en los codones 194 y 399, fue 6% y 12% en el grupo control y 0% y 7% en los casos. Los pacientes con cáncer presentaron una diferencia significativa de AC (12.00±1.14) comparado con el grupo control (5.65±0.71).

Discusión: Además, del consumo de cigarrillo, la exposición crónica al humo de leña es otro factor de riesgo para el cáncer de pulmón en el Cauca. Según análisis estadísticos en la población de estudio, no se encontró asociación entre polimorfismos de XRCC1 y el riesgo para cáncer pulmonar, ni los diferentes genotipos parecen modular la frecuencia de AC.

Conclusión: El gen XRCC1 no parece ser un factor de riesgo de cáncer de pulmón en la población estudiada. El humo de leña aunque no fue significativo con el desarrollo de cáncer de pulmón, puede ser importante en el desarrollo de cáncer a nivel rural en personas no fumadoras.

Polimorfismos genéticos de las enzimas metabólicas GSTT1, GSTM1, CYP2E1 y MTHFR en un grupo de niños con leucemia linfocítica aguda y su relación con la enfermedad

María Paula Sánchez, Gloria Inés Uribe, Helena Groot
Laboratorio de Genética Humana, Universidad de los Andes,
Bogotá. Hospital de la Misericordia Bogotá, Colombia

Con el fin de determinar la frecuencia de los polimorfismos genéticos C677T y A1298C de la enzima MTHFR en una población de niños con leucemia linfoblástica aguda (LLA) y un grupo de niños sin enfermedad hematológica maligna, diagnosticados en el Hospital de la Misericordia en la ciudad de Bogotá, se estableció por medio de análisis estadísticos si existía una asociación entre los polimorfismos de la enzima MTHFR y los de las enzimas metabólicas GSTT1, GSTM1 y CYP2E1, así como con diferentes factores ambientales -edad, género, procedencia del menor, exposición a sustancias químicas, cercanía a fábricas, exposición al humo del cigarrillo, consumo de alcohol, problemas emocionales y antecedentes de cáncer, entre otros -con la presencia de la LLA en niños. Para ello, se genotipificaron y analizaron muestras de la población de estudio de pacientes (n = 147) y controles (n = 160), en la que se determinó la frecuencia de los polimorfismos genéticos C677T y A1298C de la enzima MTHFR. Se encontró que no existe una asociación significativa entre los polimorfismos de las enzimas GSTT1 [OR = 0.91; (0.50-1.66)], CYP2E1 [OR = 1.43; (0.88-2.32)] y MTHFR C677T [OR = 0.69; (0.44-1.10)] - A1298C [OR = 1.13, (0.60-2.13)] con la LLA. Se determinó que existe asociación significativa entre el polimorfismo de la enzima GSTM1 [OR = 2.39; (1.44-3.96)]*, la interacción de esta enzima con algunos factores ambientales como la exposición al humo del cigarrillo y la cercanía a fábricas que emiten contaminantes de diferentes tipos y la presencia de la LLA en niños.

Potencial mutagénico y genotóxico e identificación de mutágenos en afluentes de dos plantas de tratamiento

Ary Paruma, José Oñate, Héctor Cárdenas,
Iván Meléndez, Margarita Zuleta
Laboratorio de Mutagénesis, Instituto de Biología,
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Se investigó la mutagenicidad y genotoxicidad de los dos afluentes más importantes para dos plantas de potabilización. Estos afluentes reciben aguas negras de domicilios, restaurantes de carnes fritas y asadas, carpinterías y agroquímicos. La mutagenicidad se evaluó usando el test de Ames con cepas TA98 y TA100 en presencia y ausencia de la mezcla S9 para activación metabólica. El análisis genotóxico se hizo con linfocitos humanos en el ensayo cometa. Se analizaron cuatro sitios de muestreo: afluente A y afluente B 500 m antes de desembocar en la represa la Fe que abastece las dos plantas de tratamiento, Agua cruda al entrar a la planta Y y agua cruda al entrar a la planta R. Los resultados de mutagenicidad y genotoxicidad mostraron dosis respuesta para los cuatro sitios. La mayoría de la mutagenicidad de los cuatro sitios fue de acción indirecta y por pérdida o ganancia de bases, esto indica que todas las muestras pueden estar cargadas de mutágenos con estas características como: aminas heterocíclicas e hidrocarburos policíclicos aromáticos, compuestos abundantes en las aguas negras y ftalatos presentes en los residuos de carpintería. La mayor mutagenicidad y genotoxicidad se encontró en el afluente A, esto puede deberse a que estas aguas no tienen ningún tratamiento en cambio en el afluente B sus aguas son tratadas en una planta biológica antes de usarlas para abastecer las plantas Y y R, aunque este tratamiento no es por completo eficiente para extraer todos los mutágenos. Con GC/MS

se han identificado varios mutágenos como: benzo(a) pireno y dybutil ftalato

Prevalencia de los genes CAG-A, ICE-A y VAC-A en pacientes con *Helicobacter pylori* asociados con cáncer gástrico en el Cauca

Claudia Patricia Acosta, Sulma Muñoz, Carlos Hernán Sierra
Grupo de Investigación en Genética Humana Aplicada,
Laboratorio de Genética Humana, Departamento de Ciencias
Fisiológicas, Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

Introducción: Se reconoce el *Helicobacter pylori* como un agente etiológico de distintas enfermedades gástricas y varios genotipos bacterianos se han relacionado con el desarrollo de cáncer gástrico CG.

Objetivos: Determinar la prevalencia de los genotipos Cag-A, Vac-A, e Ice-A1 en una población caucana, y establecer las características sociodemográficas relacionadas con el CG.

Metodología: Se tipificaron un total de 109 casos con diagnóstico confirmado de CG. Los procedimientos a seguir fueron: 1. Consentimiento voluntario, 2. Aplicación de un cuestionario estructurado para obtener información sociodemográfica, 3. Extracción de ADN bacteriano a partir de biopsias, 4. Amplificación por PCR de los genes marcadores de virulencia, y 5. Análisis estadístico con el software SPSS para Windows.

Resultados: La edad promedio de los casos fue 64.48±12.07, en su mayoría del sexo masculino (64%), procedentes de zonas rurales (53%) y con un nivel educativo £ a primaria (96%). Los genotipos Cag-A+, Vac-A s1-m1, e Ice-A1+ fueron los más frecuentes en la población analizada. Los subtipos Vac-A s1 y m1 se encontraron en 94 (86%) y 88 (82%) casos, respectivamente. En 62% fueron Cag-A+ y 78% eran Ice-A1+.

Conclusión: Se logró identificar el tipo y la virulencia de las cepas de *H. pylori* relacionadas con CG en una población del Cauca. Los resultados sugieren que en esta población los genes vacA, cagA, iceA se podrían usar como biomarcadores de mayor riesgo para CG.

XRCC1, APE1 y su asociación con cáncer gástrico en una población del Cauca, Colombia

Nadia Maca, Lorena Urbano, Hernán Sierra
Grupo de Investigación en Genética Humana Aplicada,
Laboratorio de Genética Humana, Departamento de Ciencias
Fisiológicas, Facultad de Ciencias de la Salud,
Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

Introducción: El cáncer gástrico (CG) es un problema de salud a nivel mundial. En el departamento del Cauca el CG es la tercera causa de muerte por cáncer. Existen factores ambientales y genéticos asociados con esta enfermedad. La capacidad de reparación se ha sugerido como un factor de riesgo para muchos tipos de cáncer.

Objetivo: Establecer la asociación entre los polimorfismos genéticos XRCC1 y APE1 con CG en una población caucana.

Metodología: Se incluyeron 97 casos con CG confirmado y 98 controles sin antecedentes de enfermedad gastrointestinal, pareados por sexo y edad. Los procedimientos fueron: 1. Consentimiento voluntario, 2. Colección de muestras para extracción de ADN, 3. Caracterización de polimorfismos genéticos mediante PCR. 4.

Análisis estadístico para determinar interacción y riesgo con el software SPSS para Windows.

Resultados: La edad promedio de los casos fue 63 (± 5 años) años, con mayor frecuencia en hombres. El análisis de los polimorfismos genéticos APE1 Asp148Glu, XRCC1 Arg194Trp y XRCC1 Arg399Gln, no ofrece diferencia significativa en la población. Sin embargo, el análisis de riesgo asociado con CG para el genotipo homocigoto Gln/Gln de XRCC1 Arg399Gln muestra un OR = 2.8 (IC 95% = 1.11-7.00).

Conclusión: La presencia de la variante homocigota (Gln/Gln) del polimorfismo XRCC1 Arg399Gln aumenta significativamente el riesgo de desarrollar CG en la población caucana. Los resultados sugieren que esta variante se podría establecer como un marcador molecular de riesgo importante en la población del Cauca.

Detección de aneuploidias del cromosoma 17 y delección del gen TP53 en tumores gastrointestinales por FISH-bicolor

Gloria Cecilia Ramírez, Juan Carlos Herrera,
Luis Fernando Isaza, Gonzalo Vásquez, Carlos Mario Muñetón
Unidad de Genética Médica, y Departamento de Cirugía,
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín,
Hospital Universitario San Vicente de Paúl, Medellín, Colombia

Objetivo: Evaluar las aneuploidias del cromosoma 17 y delecciones del gen TP53 en 14 muestras de tumores gastrointestinales primarios, mediante la técnica de FISH bi-color.

Muestras y métodos: Se analizaron 14 muestras de tumores gastrointestinales (6 de estómago, 6 de colon, 1 de recto y 1 de duodeno), que se disociaron mecánicamente y enzimáticamente con colagenasa para obtener núcleos interfásicos. El FISH bi-color se realizó con sondas marcadas con fluorocromos simultáneamente para el centrómero del cromosoma 17 y para el locus del gen TP53. Se analizó un promedio de 100 núcleos por cada muestra.

Resultados: Se encontraron aneuploidias para el cromosoma 17 en 43 % (6/14) de las muestras; la monosomía se detectó en 100% (6/6) de los casos con desequilibrio cromosómico. En todas las muestras se observaron subpoblaciones de núcleos con clones heterogéneos (mosómicos, disómicos, trisómicos y tetrasómicos). En 93% (13/14) de los tumores había delección del gen TP53. El estudio histopatológico mostró que todas las muestras presentaban un estado avanzado de cáncer.

Conclusiones: Se identificó un desequilibrio entre las señales del centrómero del cromosoma 17 y del gen TP53 por núcleo, por medio de la técnica FISH bi-color. La delección del gen TP53 fue la alteración más notoria en los tumores gastrointestinales. Se confirma que la pérdida de este gen es clave para la génesis del cáncer. Asimismo, las aneuploidias del cromosoma 17 fueron muy frecuentes. Con el método FISH bi-color es posible detectar la heterogeneidad genética intratumoral que ocurre durante el desarrollo de los tumores.

Detección molecular del gen BCR/ABL por RT-PCR en niños costarricenses con leucemia

Juan Carrillo, Mario Chaves, Rafael Jiménez, Mario Vargas,
Liliana Campos, Ana de la Guardia, Gerardo Jiménez-Arce
Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines,
Universidad de Costa Rica, San José. Servicio de Hematología,
Laboratorio de Investigación, Hospital Nacional de Niños,
San José, Costa Rica

Muchas leucemias pueden presentar translocaciones cromosómicas, que, de acuerdo con los transcritos formados por los genes comprometidos, originará un fenotipo leucémico variable. En este trabajo se muestran los primeros resultados de pacientes pediátricos con leucemia, a quienes se les hizo el estudio molecular por RT-PCR y el genotipaje para el gen BCR/ABL producto de la t(9;22)(q34;q11). De las 55 muestras estudiadas, 6 (10.9%) fueron positivas para el transcrito mencionado. De las 6 positivas, 2 (3.63%) de esos pacientes tenían LLA y 4 (7.27%) eran LMC. La introducción de esta metodología en el manejo rutinario de los niños con leucemia, servirá para establecer un diagnóstico más preciso, un pronóstico más certero y un seguimiento adecuado de la enfermedad mínima residual.

Técnica del cometa para identificar daño en el ADN de linfocitos humanos inducido *in vitro* por Roundup® (glifosato)

Luz Stella Hoyos, Silvio Marino Carvajal, Diana Muñoz
Grupo de Investigación en Toxicología Genética y Citogenética,
Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Naturales,
Exactas y de la Educación, Universidad del Cauca, Popayán,
Colombia

Objetivo: Evaluar la citotoxicidad e identificar el daño en el ADN de linfocitos humanos inducido *in vitro* por Roundup®.

Metodología: La citotoxicidad aguda se identificó mediante viabilidad celular con azul de tripano al 0.4% y la genotoxicidad con la prueba del cometa en condiciones alcalinas. Las muestras de sangre obtenidas de una persona saludable, no fumadora. Linfocitos aislados cultivados por 24 horas. Se establecieron dos cultivos/tratamiento y cinco repeticiones/prueba. El tratamiento con Roundup® se realizó con diez diferentes concentraciones, por cuatro horas, para la prueba de citotoxicidad aguda. Para la prueba del cometa, el tratamiento se realizó por una hora con tres diferentes concentraciones experimentales de Roundup®, el cultivo control-positivo fue tratado con H₂O₂ 40 µM y el control-negativo con H₂O miliQ. No se empleó activación metabólica. Luego de establecer un efecto dosis-dependiente por el porcentaje de viabilidad celular (citotoxicidad) se seleccionaron tres dosis experimentales 0.00091, 0.00127, 0.00178 µg/ml. de Roundup® para la técnica del cometa, que permitieron una viabilidad celular 75%. Para esta prueba, luego del tratamiento, se evaluó la viabilidad celular (75%) antes de someter las preparaciones a lisis celular, desnaturalización, electroforesis, neutralización y coloración con bromuro de etidio. 50 células/tratamiento/repeticiones se seleccionaron al azar con microscopio de fluorescencia para el registro fotográfico. Los cometas se midieron con un analizador de imágenes (software CASP). Para la prueba cometa, se identificó la mediana del registro de 50 células por cada repetición, y asumiendo distribución normal/teorema del límite central, se compararon los promedios de las diferentes concentraciones mediante análisis de varianza.

Resultados: Mediante análisis de correlación de Pearson, se identificó asociación lineal negativa ($R = -0.986$; $p = 0.000$) entre las concentraciones de Roundup® y la viabilidad celular (relación negativa dosis-efecto). A medida que la concentración del Roundup® se incrementa en el rango 0.000 a 0.005 µg/ml, la viabilidad celular decrece de un promedio de 97.15±0.95% a un promedio de 3.08±0.97%. Mediante análisis de varianza del promedio de las

medianas y prueba de comparaciones múltiples de Duncan, se identificó que las longitudes de cola 96.60±23.93 y 62.10±9.39, correspondientes a las concentraciones 0.00178 y 0.00127 µg/ml respectivamente, fueron las más altas y distintas significativamente ($p < 0.05$) de los valores registrados para las concentraciones 0.00091 y 0.00000 µg/ml con valores de 33.00±4.77 y 11.60±1.99, respectivamente. El promedio 26.50±15.32 de momento de cola, correspondiente a la concentración 0.00178 µg/ml es el más alto y difiere significativamente ($p < 0.05$), de los promedios registrados para las concentraciones más bajas.

Conclusión: El Roundup® en las condiciones experimentales del estudio induce citotoxicidad y daño genético en linfocitos humanos aislados.

Daño genético o apoptótico inducido *in vitro* por el tiner (mezcla de solventes orgánicos) en linfocitos humanos de sangre periférica, evaluado a través del método cometa alcalino

Víctor Fernando Hidalgo, Elizabeth Londoño,
Luz Stella Hoyos, Silvio Marino Carvajal
Grupo de Investigación en Toxicología Genética y Citogenética,
Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Naturales
Exactas y de la Educación, Universidad del Cauca, Popayán,
Colombia

Objetivo: Evaluar el daño genético o apoptótico inducido *in vitro* por el tiner (tolueno, xileno, etilbenceno, hexano, entre otros) en linfocitos humanos.

Metodología: Se determinó la citotoxicidad aguda (85%) mediante análisis de viabilidad con azul de tripano, después de 4 h de tratamiento con tiner a concentraciones de 0.025 a 1.200 µl/ml. Se establecieron cultivos de linfocitos, que se trataron (1 h) con tiner a concentraciones de 0.05, 0.10 y 0.20 µl/ml. Después se realizó la prueba cometa (pH>13), antes y después de un período de recuperación líquida (4 h), para identificar si el daño genético observado en la prueba cometa es reparable o se debe a una fragmentación nuclear apoptótica.

Resultados: La prueba de citotoxicidad, mostró una reducción dosis-dependiente significativa ($p < 0.001$) en la viabilidad celular. La prueba cometa, antes del período de recuperación, evidenció un incremento significativo ($p < 0.001$) del daño genético observado en cultivos tratados con tiner y H₂O₂ (control positivo), con respecto al DMSO (control negativo). Después del período de recuperación, se evidenció una reducción significativa ($p < 0.05$) del daño, por efecto de la reparación de lesiones primarias.

Discusión: El daño genético inducido por el tiner es reparable, por consiguiente, la migración del ADN de los núcleos después de la electroforesis, es el resultado de un daño genotóxico, expresado como quiebres de cadena en el ADN.

Conclusión: Los componentes del tiner inducen citotoxicidad y daño genético en linfocitos humanos bajo las condiciones dadas en este estudio. Lo que alerta sobre el riesgo de desarrollar problemas de salud como el cáncer, en poblaciones humanas expuestas por sus ocupaciones al tiner.

Aberraciones cromosómicas en individuos expuestos por el trabajo a la gasolina en estaciones de servicio del área urbana de Tunja, Boyacá

Mabel Adriana Grismaldo, Flor Marina Cruz, Germán Cortina
Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja

Se realizó un monitoreo en la población con el objetivo de evaluar el efecto genotóxico de la gasolina en 18 individuos expuestos por el trabajo, mediante la prueba de aberraciones cromosómicas. Se determinó la frecuencia de células aberrantes, aberraciones cromosómicas, quiebres cromatídicos y quiebres cromosómicos en 1800 células de individuos expuestos con respecto a 1800 células del grupo control. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (nivel de confianza de 95%) entre los dos grupos para el porcentaje de células aberrantes y aberraciones cromosómicas. Igualmente, se evaluó la relación entre las variables edad y tiempo de exposición laboral y los mismos parámetros, no se encontró relación estadísticamente significativa. Estos resultados pueden indicar que la población estudiada quizá está expuesta a bajas concentraciones de sustancias clastogénicas como el benceno, de acuerdo con esto se recomienda realizar monitoreos de tipo ambiental y biológico que desmientan o afirmen esta suposición. Los resultados también pueden indicar que los mecanismos de reparación de ADN en el grupo expuesto funcionan correctamente; sin embargo, se sugiere hacer un seguimiento a los participantes del estudio para observar si hay variación en las frecuencias de aberraciones cromosómicas.

Caracterización de células stem mesenquimales de médula ósea humana

Lida Osmarla Quintero, Orlando Chaparro
Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia,
Bogotá, Colombia

En los últimos años las células stem han generado grandes expectativas como alternativa terapéutica en el tratamiento de múltiples enfermedades. Se ha presentado la posibilidad de obtener células stem de tejidos adultos. Aunque estos tipos de células son derivados del mesodermo se informó que las células stem mesenquimales, pueden llegar a diferenciarse en tejidos no mesodérmicos como el neuronal y el hepático. Además, uno de los mecanismos por los cuales las MSCs podrían ejercer su acción terapéutica es el efecto paracrino que presentan a través de secreción de citoquinas y factores de crecimiento celular. El objetivo principal del presente trabajo es caracterizar las células stem mesenquimales obtenidas de médula ósea humana. Las muestras de médula ósea se obtuvieron de donantes sanos voluntarios previo consentimiento informado. La caracterización de la población celular obtenida se hizo al analizar la morfología celular y la presencia de marcadores de membrana específicos por citometría de flujo para diferenciar las MSCs (CD45, CD34, CD105, CD90, HLA I y HLA DR). Se evaluó el potencial de diferenciación para diferenciación osteogénica y adipogénica. También se analizó la expresión de genes de citoquinas y factores de crecimiento. El análisis por citometría de flujo y por RT-PCR mostró una población celular con características de MSCs, CD34⁺, CD105⁺. Los ensayos de diferenciación confirmaron la naturaleza de células stem, capaces de diferenciarse de los linajes osteogénico y adipogénico. Las MSCs expresaron FGF- y HIF1, Ang-1 y TGF-1 importantes para madurar los vasos sanguíneos y genes que inducen la expresión de actores proangiogénicos como IL 6. Este trabajo proporciona una herramienta para otros estudios de diferen-

ciación, crecimiento, metabolismo y fisiología de las MSCs importantes en el desarrollo de ensayos clínicos, pues las expectativas del beneficio terapéutico que brindan las MSCs son muy amplias.

Análisis de ADN arcaico en restos del período Herrera en el occidente de Bogotá

Alejandro Silva, Victoria Villegas, Diana Torres,
Ignacio Briceño, Alberto Gómez, Jaime E. Bernal, Javier Burgos
Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana,
Bogotá. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía.
Universidad Nacional, Bogotá, Colombia

Objetivos: Caracterizar desde el punto de vista molecular una muestra de restos óseos del período Herrera con base en la secuencia del segmento hipervariable I (HSVI) de la región control del ADN mitocondrial.

Metodología: Se emplearon fragmentos óseos de 11 individuos provenientes del yacimiento arqueológico denominado «Madrid 2-41», que corresponde al período arqueológico Herrera. Se tuvieron en cuenta las precauciones referidas en trabajos previos con ADN arcaico.

Resultados: Se amplificó el ADN obtenido y se obtuvieron las secuencias HSVI. En todos los individuos se encontró la misma secuencia perteneciente al haplogrupo B. Con base en estas secuencias se establecieron árboles filogenéticos y redes de parentesco entre ésta y otras poblaciones amerindias.

Discusión: Aunque el haplogrupo A es el haplotipo más común en las poblaciones chibchas, también se encontró en éstas el haplogrupo B. Es posible que en los casos informados en el presente estudio se trate de un grupo familiar homogéneo.

Conclusiones: Es necesario continuar con el análisis de otros individuos del altiplano cundiboyacense, e incluir otros períodos, para esclarecer la filiación de los diferentes grupos de inmigrantes amerindios.

Comparación citogenética de seis muestras de tejido molar y linfocitos paternos utilizando bandas C

C Crane, A Bermúdez
Instituto Nacional de Salud, Bogotá, Colombia

Objetivo: Determinar la correlación existente con bandeado C de 6 muestras de tejido molar remitidas al laboratorio con las muestras de sangre de los progenitores del caso correspondiente de mola.

Metodología: Se realizaron los cultivos primarios del tejido molar en botellas falcon de 25 ml. Se hicieron los subcultivos necesarios para reobtener el cariotipo. A las muestras de sangre de los padres, se les hizo cultivo de linfocitos de alta resolución. A las láminas obtenidas de los tejidos y a las muestras de sangre se les efectuaron bandas C.

Resultados: Se estudiaron de cada una de las muestras 22 metafases.

Tejidos: Cultivos 1 y 3: No se encontró ningún hallazgo. En el 2 se encontraron una poliploidia y una endoreduplicación, en el 4 una célula 9h⁺ y otra con 1h⁺, en la muestra 5, 2 células 9h⁺, 1 célula 1h⁺ y 1 poliploidia. El cultivo 6 presentó una célula 9h⁺.

Linfocitos: En las muestras masculinas de los casos 1, 2 y 6 hubo 3, 5 y 2 células con 9h⁺, la muestra 2 mostró además una célula con 9h⁺, 9h⁺, otra con 9h⁺ y fra 18qter, y otra con 9h⁺ y fra 4pter. La

muestra 5 dio 1 célula con rup 16qter. Las muestras 2, 3, 5 y 6 de las mujeres, presentaron 2, 1, 2 y 2 células con 9h+ respectivamente, y la muestra 2 además una célula con fra en 6pter y otra con rup 1q31.

Discusión: La endorreduplicación y la poliploidia, son anomalías usuales en mola, pero la frecuencia hallada es baja. Una posible explicación es que no se hizo selección clonal, produciéndose un efecto de dilución de las líneas celulares de la mola. Las demás anomalías encontradas tanto en tejido como en linfocitos, pueden ocurrir en la población general, como marcadores polimórficos. No hubo marcadores citogenéticos que permitieran correlacionar la mola con el origen parental. Para el asesoramiento genético, conocer el origen parental de la mola es definitivo, por eso, se plantea la importancia de hacer estudios con marcadores STR.

Conclusiones: La utilización de las técnicas citogenéticas en casos de mola, no es definitiva para identificar el origen parental, por tanto se deben complementar con técnicas que permitan definir polimorfismos más informativos, por ejemplo: marcadores de ADN.

Condiciones óptimas de cultivo de linfocitos y análisis parcial del cariotipo de la tortuga cabezona, *Caretta caretta* (Testudines: Cheloniidae) en Santa Marta, Caribe colombiano

Elli Ann López, Javier Hernández-Fernández,
Jaime Bernal-Villegas

Universidad Jorge Tadeo Lozano, Bogotá. Universidad Jorge Tadeo Lozano, Bogotá. Director, Instituto de Genética, Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

En los últimos años se ha registrado una disminución importante en el número de individuos de la tortuga marina *Caretta caretta* especie que anida en el Caribe colombiano. Tal hecho pone en evidencia la posibilidad de su extinción a mediano plazo. Por esto, es necesario ejecutar planes para su manejo y conservación. En este estudio se determinaron los requisitos del cultivo de linfocitos de *C. caretta* para obtener cariotipos que permitan la identificación citogenética, el estudio inmunológico y toxicológico de los individuos sin necesidad de sacrificarlos. De 47 ejemplares de *C. caretta* de Santa Marta, Colombia, se obtuvo sangre periférica para ensayar diversas variables hasta obtener las condiciones óptimas para el cultivo convencional de linfocitos. El cariotipo obtenido presentó 56 cromosomas: 32 macrocromosomas y 24 microcromosomas. El ideograma mostró que *C. caretta* tiene cuatro grupos de cromosomas: el grupo A, compuesto por doce (12) pares de cromosomas de mayor tamaño. El Grupo B, con cuatro (4) pares de cromosomas medianos y pequeños y el Grupo C conformado por 12 pares de microcromosomas. No se observaron cromosomas sexuales. Estos resultados no coinciden con el cariotipo descrito por Kamesaki (1989), debido quizá a que las muestras que analizó ese autor se colectaron en el Océano Pacífico (Japón). El presente estudio es el primero realizado con tortugas del Océano Atlántico que cuenta con la descripción completa de la morfología cromosómica. Es posible, que una de las estrategias adaptativas de esta especie sea el intercambio genético con otras especies de la familia, que produce individuos híbridos viables. En este aspecto se ha descrito la hibridación de tortugas *C. caretta* con *Eretmochelys imbricata*, *Chelonia mydas* y *Lepidochelys kempii*; esto sugiere la posibilidad que los individuos caracterizados en este estudio sean híbridos viables de *C. caretta*, por tanto, son necesarios estudios a nivel molecular.

Detección de aneuploidias del cromosoma 17 y delección del gen TP53 en tumores gastrointestinales por fish-bicolor

Gloria Cecilia Ramírez, Juan Carlos Herrera,
Luis Fernando Isaza, Gonzalo Vásquez, Carlos Mario Muñetón
Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín. Departamento de Cirugía, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Objetivo: Evaluar las aneuploidias del cromosoma 17 y delecciones del gen TP53 en 14 muestras de tumores gastrointestinales primarios, mediante la técnica del FISH bi-color.

Muestras y métodos: Se analizaron 14 muestras de tumores gastrointestinales (6 de estomago, 1 de duodeno, 6 de colon, y 1 de recto), que se disociaron mecánicamente y enzimáticamente con colagenasa para obtener núcleos interfásicos. El FISH bi-color se realizó con sondas marcadas con fluorocromos simultáneamente para el centrómero del cromosoma 17 y para el locus del gen TP53. Se analizaron en promedio 100 núcleos por cada muestra.

Resultados: Se encontró aneuploidias para el cromosoma 17 en 43% (6/14) de las muestras; la monosomía se detectó en 100% (6/6) de los casos con desequilibrio cromosómico. En todas las muestras se observaron subpoblaciones de núcleos con clones heterogéneos (monosómicos, disómicos, trisómicos y tetrasómicos). Además, 93% (13/14) de los tumores tenían delección del gen TP53. El estudio histopatológico mostró que todas las muestras presentaban un cáncer avanzado.

Conclusiones: Se identificó un desequilibrio entre las señales del centrómero del cromosoma 17 y del gen TP53 por núcleo, mediante el FISH bi-color. La delección del gen TP53 fue la alteración predominante en los tumores gastrointestinales. Se confirma que la pérdida de este gen es clave para la génesis del cáncer. Asimismo, las aneuploidias del cromosoma 17 fueron muy frecuentes. Con el FISH bi-color es posible detectar la heterogeneidad genética intratumoral que ocurre durante el desarrollo de las neoplasias.

Detección molecular del gen BCR/ABL por RT-PCR en niños costarricenses con leucemia

Juan Carrillo, Mario Chaves, Rafael Jiménez, Mario Vargas,
Liliana Campos, Ana de la Guardia, Gerardo Jiménez-Arce
Centro de Investigación en Hematología y Trastornos Afines (CIHATA), Universidad de Costa Rica, San José. Servicio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, San José. Laboratorio de Investigación, Hospital Nacional de Niños, San José. Laboratorio de Hematología, Hospital Nacional de Niños, San José.
Costa Rica

Muchas leucemias pueden presentar translocaciones cromosómicas, que, de acuerdo con los transcritos formados por los genes comprometidos, originará un fenotipo leucémico variable. En este trabajo se muestran los primeros resultados de pacientes pediátricos con leucemia, a quienes se les hizo el estudio molecular por RT-PCR y el genotipaje para el gen BCR/ABL producto de la t(9;22)(q34;q11). De las 55 muestras estudiadas, 6 (10.9%) fueron positivas para el transcrito mencionado. De las 6 positivas, 2 (3.6%) de esos pacientes tenían LLA y 4 (7.3%) eran LMC. La introducción de esta metodología en el manejo rutinario de los niños con leucemia, servirá para establecer un diagnóstico más preciso, un pronóstico más certero y un seguimiento adecuado de la enfermedad mínima residual.

Determinación de la estructura genética en un grupo poblacional muisca mediante el análisis de polimorfismos en el ADN mitocondrial (ADNmt)

Patricia Jara, Victoria Villegas, Diana Torres, Enrique Bautista, Jaime E. Bernal, Alberto Gómez, Ignacio Briceño
Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Chía.
Departamento de Proyectos Especiales, Universidad Central, Bogotá, Colombia

Objetivos: Estudiar la estructura genética de un grupo poblacional prehispanico muisca ubicado en el sector de Candelaria La Nueva, mediante el análisis de polimorfismos del ADNmt extraído a partir de muestras óseas antiguas.

Metodología: Se seleccionaron restos óseos de 16 individuos diferentes y en ellos se determinó la presencia de los 4 haplogrupos fundadores amerindios presentes en el ADNmt por medio de análisis de restricción, validados por diversos criterios de autenticidad y especificidad.

Resultados: Se estableció la presencia del haplogrupo mitocondrial A en 14 de las 16 muestras estudiadas.

Discusión: La alta frecuencia de este haplogrupo amerindio en la población muisca estudiada, la relaciona genéticamente con las poblaciones de la familia lingüística chibcha que los autores y otros grupos investigaron antes.

Conclusiones: Este es el primer trabajo molecular que soporta la filiación muisca al grupo lingüístico chibcha, y apoya las conclusiones arqueológicas obtenidas previamente. Los métodos controlados que se utilizaron en este estudio se podrán aplicar a otras poblaciones de restos arcaicos en análisis.

Determinación del origen parental de molas hidatidiformes con polimorfismos STRs

Cristina Álava, Clara Arteaga, Miguel Aragón
Universidad Nacional, Bogotá, Colombia

Objetivo: Establecer el origen parental de molas hidatidiformes al comparar 9 polimorfismos STRs del tejido molar con los de los padres, para clasificarlos como completa parcial, no molar o indeterminada.

Metodología: Se recolectaron especímenes de tejido, obtenidos por legrado y analizados junto con sus muestras de referencia. En casos donde no fue posible la muestra del compañero, los alelos de origen paterno se indicaron como aquellos que no estaban presentes en la madre.

Resultados: Se procesaron 87 casos completos. Se obtuvieron perfiles genéticos para 100% de ellos y 62 se clasificaron en 7 categorías: mola completa monospermica, mola completa dispérmica, origen biparental, mola parcial monospermica, mola parcial dispérmica, triploidía diginica, tetraploidía verdadera

Discusión: Al analizar las muestras se diferenciaron dos grupos: el primero que corresponde a las muestras de identificación evidente, 43 casos y el segundo, muestras de identificación compleja, 19 casos; en éstos no fue posible identificar su origen de manera inmediata, debido a que las dosis maternas no eran de fácil explicación o sólo se detectó el perfil correspondiente a la madre; para lograr su identificación se realizaron re-extracciones a partir de una fracción diferente del tejido.

Conclusiones: De los 62 casos identificados, 50 correspondieron a molas hidatidiformes: 39 completas monospermicas, 8 completas dispérmicas, 3 parciales dispérmicas, 8 de origen biparental y 4 triploidías diginicas (abortos no molares).

Enfermedad de Birt Hogg Dube: presentación de un caso

P Páez, G Rubio, I Zarante
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá. Instituto Dermatológico «Federico Lleras Acosta», Bogotá, Colombia

Se presenta una familia afectada por síndrome de Birt Hogg Dube (MIM 135160) autosómica dominante. El probando es un paciente de 51 años, natural de Bogotá, con historia de dos neumotórax espontáneos hace 20 años sin causa conocida, uno de los cuales requirió toracotomía. Refiere del mismo tiempo de evolución aparición de lesiones tipo acordomas en la cara anterior del tórax y lesiones en el dorso de la nariz de tipo fibrofolliculomas que no han aumentado en número ni en tamaño desde entonces. En la familia la madre, la hermana y una sobrina tienen antecedentes de neumotórax espontáneo sin evidencia de lesiones en la piel. Al examen físico se observan lesiones en el dorso de la nariz, no hiperqueratósicas, blanquecinas, confluentes, tipo fibrofolliculomas, lesiones papulares con las mismas características en el rostro, el cuello y la cara anterior del tórax, en éste, los acrocordones son escasos; hay obesidad central. El resto del examen físico es normal. La patología realizada a partir de las lesiones en la piel confirma el diagnóstico de fibrofolliculomas en el dorso nasal. La impresión diagnóstica es enfermedad de Birt Hogg Dube. Esta entidad tiene un patrón de herencia autosómico dominante caracterizada clínicamente por lesiones cutáneas (fibrofolliculomas, acrocordones y tricodiscomas), alteraciones pulmonares (quistes pulmonares en 89% de los casos, de los cuales 24% presentan neumotórax espontáneo), y alteraciones renales (tumores tipo oncocitoma, carcinoma de células cromóforas e híbridos).

Ensayo del cometa para identificar en el ADN de linfocitos humanos daño inducido *in vitro* por Roundup® (glifosato)

Luz Stella Hoyos, Silvio Marino Carvajal, Diana Muñoz
Grupo de Investigación en Toxicología Genética y Citogenética, Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Naturales, Exactas y de la Educación, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

Objetivo: Evaluar la citotoxicidad e identificar el daño en el ADN de linfocitos humanos inducido *in vitro* por Roundup®.

Metodología: La citotoxicidad aguda se identificó mediante viabilidad celular con azul de tripano al 0.4% y la genotoxicidad con el Ensayo del Cometa en condiciones alcalinas. Las muestras de sangre se obtuvieron de una persona saludable, no fumadora. Los linfocitos aislados se cultivaron por 24 horas. Se establecieron dos cultivos/tratamiento y cinco repeticiones/prueba. El tratamiento con Roundup® se hizo con diez diferentes concentraciones, por cuatro horas, para la prueba de citotoxicidad aguda. Para el Ensayo del Cometa el tratamiento se efectuó por una hora con tres diferentes concentraciones experimentales de Roundup®, el cultivo control-positivo se trató con H₂O₂ 40 µM y el control-negativo con H₂O miliQ. No se empleó activación metabólica. Luego de establecer un efecto dosis-dependiente por el porcentaje de viabilidad celular

(citotoxicidad) se seleccionaron tres dosis experimentales 0.00091, 0.00127, 0.00178 $\mu\text{g/ml}$ de Roundup® para el Ensayo del Cometa, las cuales permitían una viabilidad celular 75%. Para el Ensayo del Cometa luego del tratamiento se evaluó la viabilidad celular (75%) antes de someter las preparaciones a lisis celular, desnaturalización, electroforesis, neutralización y coloración con bromuro de etidio. 50 células/tratamiento/repetición se seleccionaron al azar con microscopio de fluorescencia para el registro fotográfico. Los cometas fueron medidos por un analizador de imágenes (software CASP). Para el Ensayo Cometa, se identificó la mediana del registro de 50 células por cada repetición, y asumiendo distribución normal (teorema del límite central), se compararon los promedios de las diversas concentraciones mediante análisis de varianza.

Resultados: Con el análisis de correlación de Pearson, se identificó la asociación lineal negativa ($R = -0.986$; $p = 0.000$) entre las concentraciones de Roundup® y la viabilidad celular (relación negativa dosis-efecto). A medida que la concentración del Roundup® sube en el rango 0.000 a 0.005 $\mu\text{g/ml}$, la viabilidad celular decrece de un promedio de $97.15 \pm 0.95\%$ a un promedio de $3.08 \pm 0.97\%$. Mediante análisis de varianza del promedio de las medianas y prueba de comparaciones múltiples de Duncan, se identificó que las longitudes de cola 96.60 ± 23.93 y 62.10 ± 9.39 , correspondientes a las concentraciones 0.00178 y 0.00127 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente, fueron las más altas y diferentes significativamente ($p < 0.05$) de los valores registrados para las concentraciones 0.00091 y 0.00000 $\mu\text{g/ml}$ con valores de 33.0 ± 4.7 y 11.6 ± 1.9 , respectivamente. El promedio 26.5 ± 15.3 de momento de cola, correspondiente a la concentración 0.00178 $\mu\text{g/ml}$ es el más alto y difiere significativamente ($p < 0.05$), de los promedios registrados para las concentraciones más bajas.

Conclusión: El Roundup® en las condiciones experimentales del estudio induce citotoxicidad y daño genético en linfocitos humanos aislados.

Estandarización de PCR-multiplex para el gen XRCC1 codón 399 y 194 e identificación de polimorfismos por RFLPS

María Belén Trujillo, Luz Stella Hoyos
Facultad de Ciencias Naturales, Exactas y de la Educación,
Departamento de Biología, Grupo de Toxicología Genética y
Citogenética, Universidad del Cauca, Popayán, Colombia

Objetivo: Estandarizar la amplificación por PCR-multiplex con Platinum® taq-DNA-polimerasa e identificación de los polimorfismos (RFLPs) del gen de reparación XRCC1 codón 194(Arg[!]Trp) y 399 (Arg[!]Gln).

Metodología: La PCR se realizó con una reacción total de 50 μl que contenía 3 μl de ADN, 3 mM MgCl_2 , 200 μM dNTPs, 0.25 U de Taq-polimerasa recombinante y 0.25 U de Platinum® taq-DNA-polimerasa (Invitrogen), 0.6 μM (codon194), 0.8 (codon399) de cada primer y buffer 1X y un programa de 94°C por 30 seg, 62°C por 1 min y 72°C por 45 seg por 30 ciclos. El amplificado se digirió con la enzima Msp I, por 4 horas a 37°C, seguido de electroforesis en agarosa Metaphor al 3%.

Resultados: Patrón de bandas de amplificado de 419pb (codon194) y 615pb (codon399) y del digerido, codón 194 de 21, 174 y 292pb para el gen silvestre (Arg) y de 174 y 313 para el gen mutante (Trp); y para el codón 399 de 221 y 374pb para el gen silvestre (Arg) y una de 615pb para el gen mutante (Gln).

Discusión: Los polimorfismos del gen XRCC1 se han asociado con la reparación de lesiones en el ADN en BER (reparación por escisión de bases); que pueden alterar la capacidad individual de reparar lesiones causadas por xenobióticos (genotóxicos y carcinógenos). Algunos estudios en poblaciones identificaron su asociación con la susceptibilidad a cáncer de pulmón, gástrico, de cuello y cabeza, etc.

Conclusiones: Con la estandarización se logró disponer en el laboratorio de una herramienta perfeccionada lo que implica un ahorro de tiempo y reactivos que permitirá identificar variaciones genéticas en poblaciones ocupacionalmente expuestas e individuos más susceptibles.

Estudio con 17 marcadores STR de los haplotipos del cromosoma-Y en la población de la costa Caribe colombiana

Rosa Elena Romero, Rocío del Pilar Lizarazo,
Ignacio Briceño, Alberto Gómez
Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Bogotá.
Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Objetivos: Determinar las frecuencias alélicas y la composición haplotípica de 305 individuos masculinos no emparentados originarios de los departamentos de Atlántico, Bolívar, Magdalena, Sucre, Cesar, Córdoba y Guajira, por medio de 17 marcadores tipo STR del cromosoma-Y.

Metodología: Para los análisis de PCR multiplex se utilizó el estuche comercial AmpFISTR® Y-Filer™ que incluye los STR: DYS19, DYS389I, DYS389II, DYS390, DYS391, DYS392, DYS393, DYS385a, DYS385b, DYS437, DYS438, DYS439, DYS448, DYS456, DYS458, DYS635 y Y-GATA-H4.

Resultados: Se identificaron 293 haplotipos de los cuales 283 son haplotipos únicos y los 10 restantes se encuentran repetidos sólo 2 ó 3 veces en la población estudiada.

Discusión: La diversidad haplotípica encontrada superó los valores que se informan en otros trabajos y estuvo entre 99.6% para la población de Sucre y 99.9% para Córdoba. También se calculó la diversidad haplotípica en la población total, que fue 99.9% con un poder discriminatorio de 96.1%.

Conclusiones: Con los 17 marcadores STR del cromosoma-Y se obtuvo una amplia heterogeneidad genética en las poblaciones de la costa caribe, lo que hace que los datos informados se conviertan en una herramienta poblacional de referencia para los análisis forenses y de filiación con marcadores de este cromosoma en los departamentos caribeños de Colombia.

Estudio prospectivo clínico observacional de la esquizofrenia en Boyacá

Leopoldo Arrieta, Carolina Cortés, Clara Esteban,
Zayda Lorena Corredor, Mayely Sánchez, Maribel Forero,
Ingrid Granados
Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Escuela de
Ciencias Biológicas, Tunja. Centro de Rehabilitación Integrado
de Boyacá, Tunja. Centro Colombiano de Fertilidad y
Esterilidad, División de Biogenética Molecular Reproductiva,
Área Biología Molecular, Bogotá. Estudiante de Biología,
Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja,
Colombia

La esquizofrenia a nivel mundial presenta una frecuencia de 1% en la población mundial. Debido a que en el departamento de Boyacá, Colombia, no existen estudios de estos pacientes, la línea de investigación en trastornos mentales del grupo GEBIMOL de la Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, en alianza con el Centro de Rehabilitación Integrado de Tunja, tiene en marcha un estudio prospectivo clínico observacional de la esquizofrenia en Boyacá. Esta presentación tiene como objetivo describir la frecuencia de factores clínicos, genéticos y ambientales encontrados en familias boyacenses con esquizofrenia, como primer acercamiento hacia los estudios genéticos moleculares que permitan tipificar regionalmente la enfermedad. La población de estudio, comprendió, individuos con diagnóstico clínico de esquizofrenia, con una muestra de 14 familias afectadas que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos para el estudio. El procedimiento metodológico comprendió fases de recolección de datos sobre los factores de riesgo clínicos, genéticos y ambientales, previa firma del consentimiento informado, ejecución de pruebas paraclínicas a los pacientes y familiares informativos en el estudio y extracción de ADN de sangre periférica para desarrollar el análisis genético molecular como segunda etapa del proyecto.

Los datos se tabularon y analizaron estadísticamente. Como resultados, se informa que en las 14 familias hubo 22 pacientes, de los cuales 12 eran mujeres (54.5%) y 10 hombres (45.4%). En los antecedentes familiares se observó que 7.1% (1) de las familias afectadas no presentaron otros familiares enfermos y que en 92.8% (13) hubo otros casos a nivel familiar (1 familia con 5 casos), además 28.6% de ellos ofrecía consanguinidad en los padres. Se observó también que el comienzo de la enfermedad es más temprano en hombres que en mujeres (22.3 años vs. 17.6). En los pacientes se observaron en porcentajes de frecuencia, altos, medios y bajos factores genéticos, clínicos y ambientales asociados con esquizofrenia en la literatura mundial: Con alta frecuencia se observó 100% de familias numerosas, caracterizadas por tener más de 4 hijos, donde los pacientes tenían un promedio de 6.3 hermanos; 92.8% de antecedentes familiares de esquizofrenia y 86.4% de pacientes eran hijos intermedios con respecto al nacimiento. Los factores de mediana frecuencia fueron; 33.3% de convulsiones en algún período de la vida, 30% de estrés por prestar el servicio militar como suceso desencadenante de la enfermedad en hombres, 28.6% de consanguinidad, 28.6% de antecedentes familiares de cáncer, 23.8% de consumo de drogas psicoactivas y 22.7% de retraso en el lenguaje. Los factores que evidenciaron baja frecuencia fueron: falla cardíaca (13.6%), disminución de la función tiroidea (4.5%), presencia de dislexia (13.6%), alteraciones pulmonares (9.1%) y manipulación zurda (4.5%). No se observó en los pacientes ni en su familia labio paladar hendido, factor que se ha asociado con esquizofrenia en otras poblaciones mundiales. Se concluye que tanto la presencia como la ausencia de ciertos factores clínicos, genéticos y ambientales dentro de las 14 familias estudiadas, permitieron establecer la primera aproximación hacia la caracterización poblacional de la esquizofrenia en Boyacá. La investigación pretende ampliar el número de familias afectadas para establecer asociaciones clínico-patológicas y moleculares, que orienten la fase molecular del proyecto que se desarrollará a partir de las muestras de ADN que se obtuvieron y preservaron en el laboratorio del grupo de investigación.

Evaluación clínica y molecular de un paciente con síndrome de delección 18p

Juan Javier López

Laboratorio Citogenética, Organización Sanitas Internacional, Bogotá, Colombia.

El síndrome 18p, es la segunda anomalía autosómica más frecuente, ocurrida por la delección parcial o completa del brazo corto del cromosoma 18, que lleva a una amplia variabilidad en el fenotipo. A pesar de la frecuencia del síndrome 18p, el mapa fenotípico no se ha podido detallar, debido a que la mayoría de las delecciones puras comprometen por completo el brazo corto y las delecciones parciales son secundarias a translocaciones no equilibradas, por lo que el fenotipo es influido por la trisomía concomitante. Además, la clasificación clínica heterogénea y la penetrancia incompleta de los rasgos hacen muy difícil definir el fenotipo; la ubicación exacta del punto de ruptura en el cromosoma 18 permite una mejor correlación fenotipo genotipo. Se informa el caso de una joven de 17 años con déficit cognitivo leve, retardo del desarrollo del lenguaje, cardiopatía estructural, hipotiroidismo, así como características faciales típicas del síndrome 18p, a quien se caracterizó por citogenética convencional y molecular, para definir el punto exacto de la delección. El estudio citogenético del propósito y de los padres reveló una monosomía parcial 18p, sin compromiso intersticial y no familiar. Para definir la extensión de la delección se hizo un análisis molecular por FISH con diferentes sondas que abarcaban desde el centrómero hasta la región más distal, y permitieron ubicar el punto de ruptura en 18p11.32.

Evidencia del ancestro europeo en el cromosoma-Y de individuos pertenecientes a poblaciones amerindias

Alberto Gómez, Ignacio Briceño, Ángela Umaña, Jaime E. Bernal
Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Objetivos: Determinar el ancestro patrilineal amerindio o europeo en poblaciones aisladas colombianas consideradas amerindias, y contrastar su parentesco cultural y genético.

Metodología: Cinco microsátelites del cromosoma-Y (DYS19, DYS390, DYS391, DYS392 y DYS393) y un polimorfismo único (DYS-199), se evaluaron en muestras de ADN de indígenas arsario, kogui, ijka y wayuu en Colombia.

Resultados: De 77 individuos hombres, 68 cromosomas-Y presentaron la mutación amerindia C-T en el locus M3 (DYS199) que define el haplogrupo Q. Los 8 individuos restantes portaban apellidos sugestivos de un antepasado patrilineal europeo. Sin embargo, solamente 28/68 individuos del haplogrupo Q informaron apellidos amerindios. Individuos no emparentados de los grupos arsario, kogui e ijka compartieron haplotipos-Y, pero no los wayuu.

Discusión: En la población estudiada, solamente 68/77 individuos (88.3%) portaban la mutación C-T (DYS199) amerindia. Aunque la totalidad de los individuos en estudio se consideraban de linaje paterno amerindio, solamente 41.2% de ellos informaron apellidos amerindios. Entre los 9 amerindios que no portaban la mutación C-T, solamente uno comunicó apellido amerindio (Pushaina), pero puede corresponder a un ascendiente europeo por vía paterna.

Conclusiones: Se encontró evidencia de antepasados no amerindios en 11.7% de los individuos amerindios estudiados. Adicionalmente, estos hallazgos indican que la transmisión del apellido no sigue las mismas reglas en los amerindios y en los mestizos, y en consecuencia la isonimia se debe interpretar con cautela en estas poblaciones.

Evidencia en el ADN mitocondrial de la relación biológica entre poblaciones chibchas de Centro y Suramérica

Phillip E. Melton, Ignacio Briceño, Alberto Gómez, Eric J. Devor, Jaime E. Bernal, Michael H. Crawford
Department of Anthropology, University of Kansas, Lawrence, EEUU. Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. Molecular Genetics and Bioinformatics, Integrated DNA Technologies, Coralville, EEUU

Objetivos: Determinar la relación molecular entre grupos chibchas de Centro América y Suramérica con base en la tipificación del ADN mitocondrial

Metodología: Se analizaron los haplogrupos y la diversidad haplotípica del ADN mitocondrial de 188 individuos pertenecientes a 3 poblaciones chibchas (kogi, ijka y arsario) y una población arawak (wayuú). Se determinó la secuencia del segmento hipervariable (H5VI) en 110 de los 188 individuos, y las secuencias resultantes se compararon con 16 poblaciones amerindias previamente informadas.

Resultados: Los haplogrupos A y C fueron los únicos haplogrupos encontrados en los kogi (65% y 35%) y en los arsario (68% y 32%). El haplogrupo A fue el más frecuente en los ijka (90%) con bajas frecuencias de los haplogrupos B (2.5%) y C (7.5%). Los wayuú mostraron frecuencias similares de los haplogrupos A (34%), B (24%) y C (32%). El haplogrupo D estaba ausente en las 4 poblaciones estudiadas. Al comparar éstas con otras poblaciones amerindias, se encontraron agrupados los chibchas de la Sierra Nevada de Santa Marta más cerca de los chibchas centroamericanos que de otros grupos amerindios.

Discusión: Con base en estos análisis se demuestra una estructura genética materna compartida entre los grupos de la Sierra Nevada y los grupos chibchas y mayas centroamericanos.

Conclusiones: Estos resultados sugieren una expansión de comunidades chibchas hacia América del Sur, probablemente asociadas con estrategias de subsistencia por cambios ecológicos sucedidos en la región hace 10,000 a 14,000 años.

Informe de una familia colombiana con síndrome de Seckel

Harry Pachajoa, Wilmar Saldarriaga, Carolina Isaza
Grupo de Malformaciones Congénitas Perinatales y Dismorfología, Universidad del Valle, Cali, Colombia

El síndrome de Seckel (MIM 210600) se caracteriza por la asociación de estatura corta, retardo mental y facies dismórficas que incluyen microcefalia severa, frente prominente, ojos grandes, protrusión de la nariz, facies estrechas y micrognatia; la herencia es autosómica recesiva y se han informado cerca de 100 casos con diagnóstico clínico. Se presentan 2 casos de síndrome de Seckel en una misma familia, hijos de una madre con antecedentes de labio y paladar hendido bilateral, talla baja (1.50 m), sin antecedentes de consanguinidad.

Paciente 1: Producto de tercer embarazo, cuando nació, la madre tenía 39 años, el parto se atendió en el hospital a las 37 semanas de gestación sin complicaciones, al nacimiento peso, 801 g ($p < 5$); talla, 33 cm ($p < 5$); PC, 22 cm ($p < 5$); distancia intercantal interna, 1.2 cm ($p < 5$); distancia intercantal externa, 4.4 cm ($p < 5$); tamaño total de la mano, 3.8 cm ($p < 5$); pie, 4.5 cm ($p < 5$); sexo femenino. Al examen físico se encuentra microcefalia, nariz especial, micrognatia, frente prominente, clinodactilia bilateral y distensión abdominal, se solicitó ecografía abdominal que muestra gran quiste meconial, por lo que se lleva a cirugía donde se encuentra atresia a nivel del ileon terminal. Otros exámenes complementarios: ecocardiograma normal.

Paciente 2: Producto de segundo embarazo, edad materna 37 años, se le atendió parto hospitalario a las 37 semanas, al nacimiento peso, 1,070 g ($p < 5$); talla, 32 cm ($p < 5$); sexo femenino, en el momento de la consulta se encuentra paciente de dos años con peso de 3,500 g ($p < 5$); talla, 52 cm ($p < 5$); perímetro cefálico, 37 cm ($p < 5$); distancia intercantal interna, 2 cm ($p < 5$); tamaño total de la mano, 4.8 cm ($p < 5$); al examen físico se encuentra microcefalia, micrognatia, nariz especial, clinodactilia bilateral, pie equino varo derecho, trae radiografía de huesos largos que evidencian retardo en la aparición de los núcleos epifisarios.

Hermafroditismo verdadero y malformación de Dandy Walker: ¿una nueva asociación?

Natalia Rueda, Alejandro Giraldo
Facultad de Medicina, Genética Humana,
Universidad Nacional, Bogotá, Colombia

Introducción: Tanto la determinación como la diferenciación sexual se dan como resultado de múltiples hechos moleculares que se inician desde la embriogénesis y que son fundamentales para la formación y funcionamiento de los órganos genitales y del posterior desarrollo psicosexual. Los trastornos en el desarrollo sexual comprenden varias entidades definidas que representan alteraciones en diferentes vías específicas que hacen parte de estos sucesos. Uno de los trastornos menos comunes es precisamente el hermafroditismo verdadero, denominado hace poco como desorden del desarrollo sexual ovotesticular. En este artículo se informa un caso de hermafroditismo verdadero en una rarísima asociación no descrita antes con la malformación de Dandy Walker.

Descripción del caso clínico: Se trata de una niña de 22 meses de edad, fruto de la primera gestación de padres no consanguíneos con 34 y 53 años en el momento del parto. Durante el embarazo se diagnosticó RCIU (retardo del crecimiento intra-uterino) asimétrico y oligoamnios, y a las 37 semanas se hizo cesárea. Desde el nacimiento se hallaron genitales ambiguos con hiperplasia de falo, hipospadias y labios mayores escrotalizados sin gónadas palpables, por lo que se realizó cariotipo y se inició el estudio para hiperplasia suprarrenal congénita. Con la evaluación cromosómica se encontró que la paciente presentaba un cariotipo femenino normal 46,XX y con el estudio paraclínico de hiperplasia suprarrenal congénita se descartó este diagnóstico. Al nacimiento, los valores de testosterona fueron de 2.99 ng/ml y a los 4 meses de 5.4 ng/ml, por encima del rango normal en las niñas. Con estos hallazgos, una laparoscopia evidenció la presencia de testículo inmaduro en gónada derecha y en la gónada izquierda, testículo inmaduro con focos de parénquima ovárico. Otros hallazgos de la paciente incluyen una frente prominente, cabello de baja implantación y escaso, pabellones auriculares de baja

implantación, hélix ancho, facies alargada, desviación de hendiduras orientadas hacia arriba, signo del «sol naciente», microsomía y micrognatia, apiñamiento dentario, paladar alto y arqueado, cuello corto sin pliegues, tórax en embudo, CIA tipo ostium secundum, DAP, piel laxa, escoliosis izquierda, hiperlaxitud articular, flexión del primer artejo sobre cara palmar, dedos largos, pie equino varo bilateral, hipotonía e hipoactividad, asociado con un retraso en su desarrollo psicomotor. La paciente tiene una RMN donde se encontró la variante de Dandy Walker y un leve grado de hidrocefalia supratentorial.

Discusión: El hermafroditismo verdadero o desorden del desarrollo sexual ovotesticular, es una causa rara de ambigüedad sexual, que se caracteriza por la presencia de tejido ovárico y testicular en el mismo individuo. En los casos de hermafroditismo verdadero se ha encontrado que hasta 30% se pueden explicar por translocación del gen *SRY* hacia el cromosoma X. Persiste por tanto, un gran porcentaje de pacientes en quienes no se encuentra una causa que explique su condición, y esto sugiere la necesidad de considerar otros genes importantes en la determinación del sexo cuya función no está completamente entendida. La niña que se informa aquí presenta además otras manifestaciones clínicas que incluyen anomalías faciales y cardíacas que se han comunicado como manifestaciones extraneurales de la malformación de Dandy Walker, y se describen hasta en 30% de pacientes con esa malformación. Sin embargo, lo raro es encontrar que esta malformación co-exista con el hermafroditismo verdadero. En vista de los hallazgos en varios órganos podría plantearse la co-existencia de dos diagnósticos, que serían a) el hermafroditismo verdadero y b), la malformación de Dandy Walker, asociada con las manifestaciones extraneurales; pero, evidentemente la co-existencia de dos diagnósticos es un hecho que se debe considerar una vez que se desacarten todos los síndromes posibles que puedan explicar los datos positivos de la paciente.

Como parte del estudio para entender esta extraña asociación, se mencionan los genes *ZIC1* y *ZIC4* localizados en la región 3q24 en seres humanos, que al parecer tienen una función importante en el desarrollo del cerebelo, pues su delección genera un fenotipo en ratones muy similar a la malformación de Dandy Walker humanas en los hombres. Cerca de los genes *ZIC1* y *ZIC4*, específicamente, en la región 3q23, se encuentra el gen *FOXL2* que se consideró como un gen determinante en la diferenciación del ovario. Este hallazgo surgió después de los estudios en el síndrome PIS (polled intersex syndrome), descrito en las cabras, donde las hembras XX presentan reversión sexual hembra-macho, por una delección de la región 1q43, que es homóloga con la región 3q23 de los seres humanos, y en la cual se encuentran los genes *FOXL2* y *PISRT1*. En los humanos, se describió la misma delección 3q23 en el síndrome de blefarofimosis epicanto inverso que se asocia con malformaciones en los párpados y disgenesia ovárica en pacientes XX, aunque no se asoció específicamente con hermafroditismo verdadero. Sin embargo, la cercanía de genes que intervienen tanto en el desarrollo del cerebelo como en el del ovario, podría sugerir una asociación entre alteraciones moleculares que intervengan en la región 3q23q24 y un cuadro clínico que comprometa estos órganos. Aunque no existe conocimiento sobre casos similares descritos en personas con hermafroditismo verdadero y malformación de Dandy Walker, no se descarta que se trate de una nueva asociación clínica.

Identificación de la mutación *del255A* en el gen *PARK2* asociada con Parkinson juvenil en una familia de Cauca, Colombia

Nicolás Pineda-Trujillo, Andrés Dulcey, William Arias, Sonia Moreno, Amanda Saldarriaga, Daniel Camilo Aguirre, Adriana Rui, Gabriel Bedoya, Francisco Lopera, Andrés Ruiz-Linares

Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín.
Facultad de Medicina, Universidad del Cauca, Popayán,
Colombia. The Galton Laboratory, University College London,
Londres, Inglaterra

Objetivo: Evaluar el gen *PARK2* y su región flanqueante en una gran familia caucana con Parkinson juvenil.

Materiales y métodos: Entre la consulta de neurología de la Universidad del Cauca y el grupo de Neurociencias se adelantó una detallada evaluación neurológica y neuropsicológica de los pacientes en una familia de origen caucano, con Parkinson juvenil. Se evaluaron once microsatélites tanto intragénicos en *PARK2* como flanqueantes en la misma región, cubriendo 24 cM en total. Se asumió herencia autosómica recesiva y penetrancia completa. La región codificante de *PARK2* se evaluó mediante secuencia directa de productos de PCR y la segregación de la mutación *del255A* se analizó mediante PCR-RFLP.

Resultados: La familia se compone de los padres (consanguíneos) y 10 hijos. Se identificaron cuatro hijos varones afectados y seis hijos sanos (3 varones y 3 mujeres). La edad de comienzo osciló entre 10 y 25 años. Se identificó un haplotipo homocigoto extendido a lo largo de la región analizada, con excepción del marcador telomérico (D6S383), que presentó recombinación en uno de los cuatro enfermos. Al secuenciar el exón 2 de *PARK2* se identificó la mutación *del255A*. Esta mutación se observó como homocigoto únicamente en los individuos afectados. Todos los sanos eran portadores del haplotipo que se asocia con la mutación (portadores de la mutación). Los resultados sugieren una penetrancia de 100% de la mutación identificada en esta familia.

Conclusión: En Colombia se sabe de previa asociación de mutaciones en *PARK2* y parkinson juvenil, con un fuerte efecto fundador en Antioquia. El presente estudio reconfirma la participación del gen *PARK2* en la etiología del parkinson juvenil. Además suministra herramientas útiles en el estudio de la demografía del país, al considerar que la mutación aquí informada, ya se había descrito en familias españolas y francesas.

Identificación de polimorfismos en el gen *CRY1B* en cepas nativas de *Bacillus thuringiensis* mediante LSSP-PCR

Martha Ilse Orozco, Javier Hernández-Fernández, Jaime Bernal Centro de Biología Molecular, Fundación Gimnasio Campestre, Bogotá. Universidad Jorge Tadeo Lozano, Bogotá. Instituto de Genética, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Se estandarizó la técnica LSSP (reacción en cadena de la polimerasa con un único oligonucleótido en condiciones de baja astringencia), para identificar polimorfismos del gen *cry1B* en aislamientos nativos de *Bacillus thuringiensis* (*Bt*), que se utilizarán como alternativa en el control biológico de plagas agrícolas en Colombia. Para este

propósito se diseñaron un par de oligonucleótidos específicos que amplifican una región variable de 930 pares de bases del gen *cry1Ab* de *Bt*. Antes se evaluó por PCR la presencia de los genes *cry1* en 164 aislamientos nativos provenientes del Centro y Caribe colombiano; este gen se identificó en 43% de los aislamientos (70), y del gen *cry1B* en 16% de ellos (11). Estos 11 aislamientos se analizaron con LSSP-PCR para el gen *cry1B* y los patrones electroforéticos obtenidos se compararon con los de la cepa de referencia *Bt* subespecie *aizawai* HD137. Se encontró que el aislamiento nativo *BtGC120* tenía un patrón de bandas muy distinto al de la cepa de referencia para el gen *cry1B*, este fragmento se secuenció y la lectura nucleotídica se comparó contra toda la base de datos del NCBI con el programa Blastn, y se evidenció 93% de homología con el gen *cry1Bc1*. Un extracto crudo del aislamiento *BtGC120* se evaluó biológicamente contra larvas de primera etapa del insecto plaga *Spodoptera frugiperda*, y se determinó una concentración letal de 1,896 ng de proteína total por cm². Los resultados muestran que la LSSP-PCR es una técnica que permite identificar de una manera rápida y específica, variantes de las secuencias de los genes *cry* de *Bt*, con potencialidad de encontrar nuevos genes y novedosas actividades biológicas. Es posible ejecutar esta técnica para evaluar grandes colecciones de aislamientos nativos de *Bt* en tiempos muy cortos y a costos muy bajos.

Identificación y asociación de las mutaciones H63D Y C282Y del gen *HFE* de la hemocromatosis hereditaria en pacientes con la enfermedad de Alzheimer familiar (EAF) portadores de la mutación presenilina-1 PS1E280A
IC Ávila, F Lopera, M Jiménez Del Río, C Vélez-Pardo
Grupo de Neurociencias de Antioquia, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad autosómica recesiva del metabolismo anormal del hierro que se ha asociado a la patología de la enfermedad de Alzheimer (EA). Hasta el presente se desconoce la naturaleza de esta asociación entre HH y EA. El objetivo de esta investigación fue determinar si las mutaciones H63D y C282Y en el gen de la *HFE* se asocian con la EA familiar presenilina-1 E280A. Con este propósito, se seleccionaron 75 individuos con diagnóstico clínico y molecular EAF-PS1:E280A; 100 controles sanos (sin síntomas neurológicos ni metabólicos). De los 75 pacientes con EAF-PS1:E280A, se identificaron 3 homocigotos (DD), 18 heterocigotos y 54 normales para la H63D. De los 100 controles genotipificados, se identificaron 6 homocigotos (DD); 24 heterocigotos y 69 normales para la H63D. Ninguno de los individuos con EAF-PS1:E280A y los controles presentaron la mutación C282Y. Se concluyó: (1) la mutación C282Y no se presenta en ninguno de los pacientes EAF-PS1E280A; (2) la mutación H63D en el gen *HFE* no es un factor modificador de la edad de comienzo de la EAF-PS1:E280A; (3) no se encontró una diferencia significativa entre la edad en que se inicia la EAF-PS1E280A y la frecuencia alélica de H63D. En conjunto estas observaciones, sugieren que la mutación H63D no se relaciona con la patología de la acumulación de hierro en los cerebros de pacientes con Alzheimer. Este trabajo de investigación constituye el primer estudio donde se informan enfermos de Alzheimer familiar con doble mutación con una sola sintomatología y patología clínica.

Mosaicismo 45X/47XYY en una paciente con síndrome de Turner

Natalia Rueda, Hernando Ruiz, Alejandro Giraldo
Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá, Colombia

Introducción: El síndrome de Turner descrito por primera vez hace casi 7 décadas por Henry Turner, se define como la ausencia total o parcial del segundo cromosoma sexual X en mujeres. Esta anomalía genética se puede diagnosticar al nacimiento por presencia de linfedema, hipoplasia del ventrículo izquierdo, coartación de aorta, o, en la pubertad y adolescencia por manifestaciones como talla baja, ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios y amenorrea, entre otros. Aunque en 50% de las pacientes es característica la monosomía del X (45,X), el otro porcentaje de casos se distribuye entre mosaicismos, deleciones, translocaciones, isocromosomas y cromosomas X en anillo. En este artículo se informa un caso de síndrome de Turner diagnosticado clínicamente y donde la evaluación cromosómica evidenció un mosaico 45X/47XYY.

Descripción del caso clínico: Paciente de 16 años de edad quien consultó por amenorrea primaria y ausencia de desarrollo de caracteres sexuales secundarios. Fruto de la primera gestación de padres sanos no consanguíneos, con edad materna al nacimiento de 15 años y paterna de 20 años. Al examen físico se evidenció peso en el percentil 10 y talla en el percentil 3 para la edad, cabello de implantación baja posterior, orejas con pabellón auricular amplio, cuello corto, alado, escápulas prominentes, ligera lordosis, pániculo adiposo abdominal lateral y genitales externos normoconfigurados. Los hallazgos al examen físico permitieron hacer diagnóstico de síndrome de Turner. La evaluación cromosómica a partir de sangre periférica evidenció mosaicismo 45X/47XYY, donde 56% de las metafases analizadas presentaron cariotipo 45X y 44% presentaron cariotipo 47XYY. Se hizo además una ecografía pélvica que informó útero de características infantiles. Debido a los hallazgos clínicos y citogenéticos, se sometió la paciente a laparoscopia que evidenció útero y trompas hipoplásicas, de forma normal y con bandeletas ováricas bilaterales. Se pinzaron y extrajeron los remanentes ováricos bilaterales y se tomó tejido gonadal para la evaluación cromosómica que dio cariotipo 45X en 93% y 47XYY en 7% de las metafases, respectivamente.

Discusión: El síndrome de Turner tiene una incidencia aproximada de 1 por cada 2500 recién nacidas vivas y se caracteriza por ciertas manifestaciones clínicas clásicas que se pueden reconocer con facilidad en la consulta médica. Aún así, el cariotipo es decisivo para el diagnóstico definitivo. En la mitad de los casos que corresponden a monosomía del X, el informe se interpreta de manera relativamente sencilla, pero en los casos de mosaicismo es importante tener en cuenta que el resultado del cariotipo dependerá de la línea celular presente en cada tejido analizado. En este caso en particular, al encontrar un mosaico 45X/47XYY en proporciones casi correspondientes en sangre periférica, se entiende que el hallazgo es el reflejo de un evento post-cigótico muy temprano que llevó a la formación de dos líneas celulares con cromosomas distintos provenientes de un solo cigoto. En los casos de mosaicismo, la variabilidad de la proporción de los clones está afectada tanto por la precocidad del proceso como por la distribución de las líneas celulares durante la embriogénesis. Por tal razón, se hace necesario en estos casos, determinar la presencia de líneas celulares adicionales

en tejidos diferentes, más aún teniendo en cuenta el riesgo de presentar tumores gonadales malignos en pacientes con cromosomas derivados del Y. En concordancia con esto, para el caso de la paciente descrita, la baja presencia de la línea 47XYY a nivel gonadal puede explicar la ausencia de formación testicular y supone un bajo riesgo de presentación de gonadoblastoma o disgerminoma. Aún así, algunos estudios justifican la búsqueda del cromosoma Y en pacientes con síndrome de Turner para hacer la gonadectomía profiláctica respectiva, si se tiene en cuenta que algunos estudios informan que hasta 35% de las pacientes tienen un cromosoma Y oculto. Paralelamente, para este caso, el estudio del gen *SRY* en el cromosoma Y podría orientar de modo más concreto sobre una posible mutación inactivadora del *SRY* que lleve a un TDF (factor determinante del testículo) no funcional. En algunos estudios, el análisis de secuencia de ese gen ha permitido explicar el fenotipo femenino de una paciente con mosaicismo 45X/47XYY, similar al caso de esta paciente. Además, en el caso actual, no se puede descartar la presencia de un *SRY* funcional que sugiera por el contrario, que el fenotipo femenino resulte por alteraciones en otros genes importantes en la vía de la determinación y la diferenciación sexual.

Otocefalia: Informe de un caso

José Luis Duque, Abelardo Motta, Camilo Torres,
Clara Alvarado, Saulo Molina
Medicina Perinatal LTDA, Universidad del Rosario,
Bogotá, Colombia

Introducción: La otocefalia es una rara y letal malformación congénita que se caracteriza por el desplazamiento ventromedial y en ocasiones fusión de las orejas (sinotia), hipoplasia o ausencia de la mandíbula (agnatia), hipoplasia de la cavidad oral (microstomía) e hipoplasia o ausencia de lengua. Se considera que esta entidad es producto del desarrollo anormal del primero y segundo arcos faríngeos y en su forma más severa de presentación se acompaña de holoprosencefalia. Son pocos los casos en la literatura, con una incidencia de 1 en 70,000 nacimientos y muy pocos los diagnósticos in útero. Sin embargo con el uso de ecografía 3D y el TAC helicoidal se ha podido confirmar el diagnóstico prenatal en algunos casos.

Informe de caso: Paciente de 30 años, G4P3A0V3 remitida por diagnóstico ecográfico de embarazo de 28 semanas y polihidramnios. En la ecografía obstétrica se encuentra polihidramnios, ciclopía y proboscis. En la ecografía tridimensional se confirman los hallazgos descritos y se identifican las características craneofaciales de la otocefalia, con agnatia, sinotia y microstomía. La paciente es desembarazada por cesárea a las 32 semanas de embarazo y se obtiene un recién nacido cuyas características craneofaciales corroboran los hallazgos ecográficos. El estudio patológico no muestra alteraciones en otro nivel y el cariotipo se informa como 46,XY normal.

Polimorfismos de 17 marcadores STR del cromosoma-Y en población del altiplano cundiboyacense

Korina M. Rojas, Martha Roa, Ignacio Briceño, Alberto Gómez
Grupo de Genética, Cuerpo Técnico de Investigaciones,
Fiscalía General de la Nación, Bogotá. Instituto de Genética
Humana, Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Objetivos: Determinar las frecuencias alélicas y la composición haplotípica de 74 individuos masculinos no relacionados, originarios de los departamentos de Cundinamarca y Boyacá, mediante 17 marcadores tipo STR del cromosoma-Y.

Metodología: Para los análisis de PCR multiplex se utilizó el estuche comercial AmpFISTR® Y-Filer™ que incluye amplímeros para los siguientes STR: DYS19, DYS389I, DYS389II, DYS390, DYS391, DYS392, DYS393, DYS385a, DYS385b, DYS437, DYS438, DYS439, DYS448, DYS456, DYS458, DYS635 y Y-GATA-H4.

Resultados: Se identificaron 74 haplotipos de los cuales 68 son haplotipos únicos y los 6 restantes se encuentran repetidos sólo 2 veces en la población estudiada.

Discusión: La diversidad haplotípica encontrada superó los valores ñeque informan otros trabajos y estuvo entre 99.8% para la población de Cundinamarca y 99.9% para Boyacá. También se calculó la diversidad haplotípica en la población total, que fue 99.8% con un poder de discriminación de 98.5%.

Conclusiones: Con los 17 marcadores STR del cromosoma-Y se obtuvo una amplia heterogeneidad genética en las poblaciones del altiplano cundiboyacense, lo que hace que los datos informados se conviertan en una herramienta poblacional de referencia para los análisis forenses y de filiación con marcadores de este cromosoma en los departamentos de Cundinamarca y Boyacá en Colombia.

Polimorfismos de 17 marcadores STR del cromosoma-Y en poblaciones del Pacífico colombiano

Sandra Julieta Ávila, Martha Lucía Camargo,
Ignacio Briceño, Alberto Gómez
Instituto de Medicina Legal y Ciencias Forenses, Bogotá.
Instituto de Genética Humana, Facultad de Medicina,
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Objetivos: Determinar las frecuencias alélicas y la composición haplotípica de 305 individuos masculinos no relacionados, originarios y residentes de los departamentos de Valle, Cauca y Nariño, con 17 marcadores tipo STR del cromosoma-Y.

Metodología: Para los análisis de PCR multiplex se utilizó el estuche comercial AmpFISTR® Y-Filer™ que incluye amplímeros para los siguientes STR: DYS19, DYS389I, DYS389II, DYS390, DYS391, DYS392, DYS393, DYS385a, DYS385b, DYS437, DYS438, DYS439, DYS448, DYS456, DYS458, DYS635 y Y-GATA-H4.

Resultados: Se identificaron 285 haplotipos de los cuales 266 son haplotipos únicos, hay 19 haplotipos coincidentes entre las poblaciones y de ellos 18 se encuentran repetidos 2 veces y sólo 1 se repite 3 veces en las poblaciones estudiadas.

Discusión: La diversidad haplotípica para cada una de las poblaciones estudiadas fue 99.99%. También se calculó la diversidad haplotípica de la población total, que coincide con la calculada independientemente para cada una de las poblaciones.

Conclusiones: Mediante los 17 marcadores STR del cromosoma-Y se obtuvo una amplia heterogeneidad genética en las poblaciones del Pacífico colombiano, lo que hace que estos datos se conviertan en una herramienta poblacional de referencia para los análisis forenses y de filiación con marcadores de este cromosoma en los departamentos de Valle, Cauca y Nariño en Colombia.

Polimorfismos en genes del sistema renina angiotensina comprometidos en el desarrollo y progresión de la nefropatía diabética

J Arango, J Vanegas, JM Martínez, G Bedoya, J Martínez, M Uribe, E Klar, A Aristizábal, F Uribe, B Vital, A Ruiz
Laboratorio de Genética Molecular, Universidad de Antioquia, Medellín. Hospital Universitario San Vicente de Paúl. Clínica Bolivariana, Medellín. Hospital Pablo Tobón Uribe. Clínica Medellín, Instituto del Riñón, Medellín, Colombia

Objetivo: Determinar el factor de riesgo para desarrollar nefropatía diabética (ND), asociado con los genes ACE-I/D y AGT-T704C en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2).

Métodos: Se evaluaron 275 individuos de población antioqueña (paisa) con DMT2 (191-ND; 96 nefropatía incipiente (NI) y 95 con falla renal crónica (FRC); y 84 controles. La asociación de genotipos multi y unilocus y de haplotipos multiloci con el desarrollo de la ND, se evaluó por una prueba χ^2 . Para analizar el riesgo conferido se calculó un OR con un intervalo de confianza de 95%.

Resultados: Al comparar las poblaciones de casos contra las de controles, se observaron diferencias significativas entre las frecuencias del alelo D y el genotipo DD para el marcador ECA ($p=0.002$ y $p=0.0004$; $p=0.008$ y $p=0.008$, respectivamente). Al comparar las poblaciones de casos entre sí se observaron diferencias significativas para el genotipo CC de AGT ($p=0.005$).

Discusión: Los resultados son consistentes con la literatura, los genes AGT y ACE están comprometidos en el desarrollo de ND en la población. De manera novedosa se determinó que el alelo D y el genotipo DD de ECA se asocian con la aparición de la enfermedad (OR=1.71; CI 95%: 1.16-2.48 y 2.48 CI 95%: 1.21-5) y el genotipo AGT-CC (OR=2.5 CI 95%: 1.27-4.75) se asocia con la progresión a enfermedad renal terminal.

Conclusiones: El alelo D y el genotipo DD de ECA se asocian con la aparición de la ND y el genotipo AGT-CC se asocia con la progresión a falla renal crónica.

Presencia de un polimorfismo en el gen de la Caspasa-12 en dos grupos de individuos colombianos

SP Mejía, JC Arango, LS Gómez, JD Matute, ID Gómez, JA López, F Toro, F Jaimes, PJ Patiño
Grupo de Inmunodeficiencias Primarias, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín. Escuela de Bacteriología y Laboratorio Clínico, Universidad de Antioquia, Medellín. Grupo Académico de Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia. Facultad de Ciencias, Universidad del Valle, Cali, Colombia

La sepsis es un problema asociado con alta mortalidad en el mundo. Además de depender del microorganismo causal y el estado inmune y nutricional del paciente, la constitución genética determina en gran parte el curso y pronóstico de la enfermedad. Uno de los genes de interés en los últimos años es el que codifica para la caspasa-12, donde un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), que resulta en la síntesis de una caspasa-12 larga (Csp12-L), tenía una frecuencia significativamente mayor en individuos de ascendencia afroamericana que desarrollaron sepsis severa. Por lo anterior y por la ausencia de estudios sobre la presencia de los polimorfismos de la caspasa-12

en la población colombiana se hizo un análisis genético en 26 individuos que presentaban sepsis de la ciudad de Medellín y 20 individuos sanos de una población negra del Chocó. Se analizó la región del exón 4 del gen de Csp12-L donde se encuentra el SNP mediante las técnicas de PCR-RFLP y SSCP. En ambas poblaciones se identificó la presencia de los alelos que codifican la caspasa-12 (Csp-12S y Csp-12L) pero sólo se encontraron los genotipos S/S y S/L. Se observó la presencia de la forma larga de la caspasa-12 en dos individuos de la población negra del Chocó y en uno de los pacientes con sepsis. Esto es algo significativo para la pequeña muestra de estudio si se tiene en cuenta lo informado en estudios anteriores. Así, este polimorfismo se convierte en un blanco de estudio en la población colombiana, para comprender la respuesta de los individuos con sepsis y posiblemente poder ofrecer una alternativa terapéutica.

Presentación de un caso de miocardiopatía familiar idiopática con mutación espontánea (gen DES)

María E. Chamorro, Clara Arteaga
Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia

Introducción: Las miocardiopatías fibrilares son un grupo heterogéneo de miopatías heredadas o espontáneas, que cursan con acumulación de proteínas miofibrilares en fibras miocárdicas, más frecuentemente desmina, una proteína responsable de la integridad estructural de las miofibrillas, acumulación debida a mutaciones en el gen de la desmina (DES).

Resumen de historia clínica: Se trata de una familia originaria y procedente de Bojacá, constituida por 7 miembros (los padres y cinco hijos), tres de los cuales presentan miocardiopatía restrictiva que comienza clínicamente en promedio a los 11 años de edad, con bloqueo auriculoventricular y evolución progresiva que termina con la implantación de marcapaso, el mayor de los tres hermanos afectados, de 24 años de edad, tiene el mayor compromiso general (insuficiencia cardíaca congestiva) y requiere de trasplante, se realizó biopsia endomiocárdica en la que se diagnosticó miocardiopatía dilatada (agosto de 2006). Los padres no tienen alteraciones al examen físico. No hay consanguinidad. Los otros tres hermanos son sanos. Se considera que el cuadro de los tres hermanos afectados es una miocardiopatía restrictiva familiar idiopática, cuyo patrón de herencia podría ser una mutación espontánea.

Conclusión: La miocardiopatía restrictiva familiar idiopática como la que presenta la familia de este caso, pertenece al grupo de cardiopatías que se caracterizan por déficit en el llenado diastólico a causa de una alteración en la distensibilidad de la fibra miocárdica, que se puede deber a muchas causas, frecuentemente por enfermedades de depósito o fibrosis de la fibra miocárdica, se considera que en este caso podría tratarse del depósito de una proteína miocárdica defectuosa. Llama la atención el comienzo temprano del cuadro y su evolución en los miembros afectados de esta familia. Con la presentación de este caso se busca no sólo poner en conocimiento el cuadro de la familia sino también algunas guías de estudio y seguimiento en estos pacientes.

Ptois palpebral congénita. Presentación de una familia

JL Ramírez, R Caicedo, BE Mora
Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción: La ptosis palpebral congénita (PPC) la describió inicialmente Stuckey (1916). Tiene un patrón de herencia autonómico dominante con expresividad y penetrancia variables (OMIN, PTOS1). Se observa con frecuencia un grado variable de caída uni o bilateral de párpados superiores con limitaciones de la función visual, que se compensa con hiperextensión del cuello y elevación de las cejas.

Descripción de casos: Se presentan dos familias con PPC provenientes del departamento de Antioquia. *Familia 1.* Cuatro afectados en tres generaciones, tres de ellos con evaluación clínica. El caso índice un varón, octavo hijo de matrimonio no consanguíneo, presenta ptosis palpebral derecha y estrabismo convergente diagnosticados a los cuatro años. Una niña de siete años, hermana del caso índice, tiene ptosis palpebral bilateral sin otras manifestaciones oculares o visuales asociadas. La madre de ambos pacientes presenta ptosis palpebral bilateral; el resto del examen clínico es normal. *Familia 2.* Tres afectados en dos generaciones, todos con ptosis palpebral bilateral y sin otras manifestaciones asociadas.

Resumen: Se describen dos familias con 7 pacientes que presentan grados variables de ptosis palpebral congénita uni o bilateral; en un varón (familia 1) se presenta además estrabismo convergente sin otras manifestaciones clínicas asociadas. A todos los enfermos del estudio se les hizo fondo de ojo, agudeza visual, campimetría y estudio citogenético.

Secuencia disruptiva de amioplasia congénita: presentación de un caso

P Páez, Ignacio Zarante, Fernando Suárez
Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia

Paciente de sexo femenino conocido por proyecto ECLAMC por múltiples malformaciones: facies anormal, contracturas articulares múltiples, pterigium en la zona poplíteas y los codos, pie equino varo bilateral, gastrosquisis e hipotonía. Producto de primer embarazo de madre de 21 años y padre de 22 años, no consanguíneos, niega exposición teratogénica, movimientos fetales referidos como normales. Ecografías prenatales que evidencian gastrosquisis y pie equino varo por lo que realiza amniocentesis: 46,XX. Al examen físico: 2300 g (<p3), talla 38 cm (<p3), PC: 33 cm (p50), facies redondeada, plana, micrognatia, pabellones auriculares rotados posteriormente, cuello redundante, tórax normal, abdomen: gastrosquisis derecha, genitales normales, extremidades: pterigium en los codos y la región poplíteas, artrogriposis múltiple: rotación interna de hombros, muñecas y limitación para la extensión de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas, limitación en la abducción de caderas y en la extensión de rodillas, pie equino varo bilateral no reducible, ausencia de pliegues en las regiones palmar y plantar, hipoplasia digital en manos y pies. Neurológico: hipotonía. Piel: hirsutismo generalizado. La paciente se lleva a cirugía para corrección de gastrosquisis, y además allí se evidencian, malrotación intestinal y dilatación de colon sigmoide, por lo que se toma biopsia que se informa como normal. Eco transfontanelar: normal. Ecocardiograma: ductus arterioso sin repercusión hemodinámica. La enfermedad evoluciona satisfactoriamente, y se le da de alta de la URN. Se hace una impresión diagnóstica de secuencia disruptiva de amioplasia congénita. Esta entidad de carácter esporádico se origina, al parecer, por compromiso del flujo feto-placentario que produce hipotensión en los vasos que irrigan las células del asta anterior medular.

Síndrome 18q- (síndrome de de Grouchy) presentación de un caso

BE Mora, CM Cristancho, G Vásquez, JL Ramírez
Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción: La monosomía parcial 18q-, la describieron De Grouchy *et al.* en 1964. Esta entidad corresponde a la delección de un segmento del brazo largo del cromosoma 18; ocasionalmente procede de un padre con mosaicismo. El síndrome puede originarse por delecciones terminales o intersticiales; las delecciones distales son las más frecuentes. Lejeune en 1966 realizó una segunda descripción y posteriormente Schinzel en 1975 hizo una revisión. Hasta el momento se han publicado alrededor de 80 casos.

Descripción del caso: Paciente de 3 meses, producto de un primer embarazo de padres jóvenes, no consanguíneos, remitido a consulta genética por micropene, hipospadia, pie equinivaro bilateral rígido y retardo ponderoestatural. Embarazo de 40 semanas. La madre presentó amenaza de aborto durante el primer trimestre. PVE, sin complicaciones. Peso: 2,400 g, talla: 47 cm. Al EF: peso: 3,900 g (<p5%), talla: 56 cm (<p5%). PC 36 cm (<p5%), cráneo microcefálico, frente amplia y prominente, labios delgados, boca en forma de carpa, con paladar alto y estrecho. Hipoplasia del tercio medio facial. Hipospadias penoescrotal, micropene, pie equinivaro bilateral. El análisis citogenético reveló un cariotipo 46,XY,del (18)(q21.2-qter) en 100 % de las metafases analizadas. El cariotipo de los padres fue normal.

Síndrome de Pendred (sordera y bocio congénito). Presentación de dos casos clínicos

JL Ramírez, M Schwartz, IC Alzate, G Vásquez, BE Mora
Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción: El síndrome de Pendred (SP) fue descrito por V. Pendred en 1896, informó una familia en la cual 2 de 5 hijos presentaban bocio y sordera. El SP es una forma común de sordera congénita, asociado con anomalías del desarrollo coclear, pérdida neurosensorial auditiva unilateral o bilateral, aumento difuso del volumen tiroideo (bocio), trastornos del equilibrio, anomalías del oído interno y retraso mental. El SP presenta un patrón de herencia autosómico recesivo. El gen responsable es el SLC26A4, que se localiza en el cromosoma 7q-31, se expresa en la región apical del tirocito y codifica la proteína pendrina, que transporta yodo y cloro sanguíneos al interior del tirocito. Casi todos los pacientes tienen función tiroidea normal o presentan hipotiroidismo subclínico (compensado por una respuesta exagerada a TRH).

Descripción de casos: Se presenta una familia de 9 descendientes en una sola generación. Dos varones afectados, mestizos, naturales del departamento de Antioquia, corresponden al séptimo y octavo hijos de un matrimonio no consanguíneo, ambos embarazos y partos sin complicaciones. Al nacer peso, talla y actividad motora dentro de los límites normales.

Resumen: Se describen dos pacientes con las manifestaciones clínicas características del SP con bocio, sordera y retardo en el desarrollo del lenguaje. Al examen físico se encontró aumento de ambos lóbulos tiroideos con consistencia blanda, hipoacusia y desarrollo limitado del lenguaje. El estudio de ambos casos se

complementó con audiometría, electrocardiograma y radiografías de cráneo, huesos largos, muñecas y mastoides, que revelaron hipoacusia severa bilateral y retardo en la edad ósea.

Síndrome de Sotos (gigantismo cerebral).

Presentación de un caso

BE Mora, IC Alzate, C Agudelo, R Caicedo, JL Ramírez
Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción: El síndrome de Sotos o gigantismo cerebral fue descrito por primera vez por Sotos *et al.* en 1964. Es una entidad genética caracterizada por un marcado crecimiento intrauterino y postnatal. Estudios recientes identificaron mutaciones en el gen NSD1, localizado en el cromosoma 5q35 como el origen de un gran número de casos. Este síndrome se caracteriza por crecimiento excesivo y rápido, rasgos acromegálicos y desorden cerebral no progresivo con retardo mental. Casi todos los casos presentan edad ósea avanzada, aumento acelerado en talla, no en peso, retardo del desarrollo motor y del lenguaje. Hay un patrón de herencia autosómico dominante. Aunque ocurre transmisión de padre a hijo, la mayoría de casos son esporádicos.

Descripción de un caso: Niña de 10 años de edad, producto del primer embarazo, padres no consanguíneos, proveniente del departamento de Antioquia, remitida a la consulta de genética por retardo del desarrollo psicomotor y del lenguaje, pubertad precoz, cráneo normocéfalo, labios muy prominentes, hipoplasia del tercio medio facial, prognatismo y estrabismo convergente corregido. PVE sin complicaciones, al nacer talla 56 cm (>p95%), peso 3500 g. El carpograma mostró edad ósea acelerada. Hormona del crecimiento (GH): niveles normales. Cariotipo 46, XX normal, en 40 metafases. TAC de cráneo normal.

Resumen: Se describe una paciente con manifestaciones clínicas características de síndrome de Sotos: aceleración del crecimiento óseo, retardo motor y RM moderado, sin evidencia de megalencefalia. Se hicieron evaluación neuropsicológica, pruebas hormonales: TSH, GH, estradiol sérico, FSH, LH y glicemia preprandial, normales. Se realizó diagnóstico diferencial con: síndrome de Weaver y Marshall.

Síndrome de disqueratosis congénita (síndrome de Zinsser-Cole-Engman). Presentación de un caso

BE Mora, SM Gutiérrez, JL Ramírez
Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción: La disqueratosis congénita (DC), es un desorden genético poco frecuente, menos de un caso por millón. Este síndrome fue descrito inicialmente por Zinsser en 1906, luego por Engman en 1927 y Cole *et al.* en 1930. Es más frecuente en varones. Clínicamente la DC se manifiesta por la tríada clásica de hiperpigmentación cutánea en cuello, hombros, espalda y muslos, distrofia ungueal y leucoplaquia de la mucosa oral. Se observan eritema y atrofia facial, hiperqueratosis palmoplantar, acrocianosis, hiperhidrosis y ampollas palmoplantares, cabello escaso, cejas y pestañas poco pobladas y otras manifestaciones. Es una entidad con heterogeneidad genética recesiva ligada al cromosoma X, autosómica recesiva y dominante. En la forma ligada al X, la más frecuente, hay una mutación del gen DKC1(Xq28) que codifica para la proteína diskertina y participa

en el mantenimiento de los telómeros.

Descripción de un caso: Varón de 9 años, proveniente del departamento de Córdoba. Producto de primer embarazo, padres no consanguíneos, consulta por manifestaciones clínicas consistentes en: leucoplasia de la mucosa lingual (placa sólida de bordes nítidos), distrofia ungueal, hiperpigmentación cutánea en pliegues axilares, inguinales, antecubitales y cuello. Además presenta osteopenia y hemoleucograma normal. La biopsia de la lesión lingual no muestra hallazgos importantes.

Resumen: Se presenta un paciente con diagnóstico de disqueratosis congénita, que manifiesta la tríada dermatológica típica de la enfermedad y otras alteraciones. Se realizaron exámenes complementarios: cariotipo de alta resolución, biopsia de lengua, endoscopia digestiva superior y hemoleucograma completo.

Síndrome de Proteus

BE Mora, C Piedrahita, RE Niño, C Agudelo,
A Galeano, JL Ramírez
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción: El nombre de síndrome de Proteus fue introducido por Wiedemann *et al.* (1983), aunque su primera descripción se debe a Cohen y Hayden (1979). El síndrome lleva este nombre por el dios griego Proteus que podía cambiar de forma a voluntad para escapar de quienes pretendían capturarlo. Los autores citados consideran que indudablemente el desorden se determina genéticamente y sugieren un patrón de herencia autosómico dominante. Se caracteriza por gigantismo parcial de las manos y/o pies, lunares, hemihipertrofia, tumores subcutáneos, macrocefalia y otras anomalías craneales. Este síndrome es un desorden esquelético complejo que incluye alteraciones mesodérmicas y crecimiento excesivo de múltiples tejidos. Es altamente variable y parece afectar los pacientes a manera de mosaico por la amplia variación del fenotipo.

Descripción de casos: Se estudiaron cuatro pacientes oriundos del departamento de Antioquia y con diferentes edades quienes presentaron hemihipertrofia, macrodactilia, exostosis, nevus, masas cerebriiformes características que comprometen las superficies palmares y plantares y variedad de masas subcutáneas. La inteligencia era normal.

Resumen: Se describen cuatro pacientes de edades diferentes, cada uno de los cuales exhibe manifestaciones clínicas variables como las antes anotadas. El análisis citogenético en todos los casos fue normal.

Síndrome de Waardenburg.

Presentación de 7 casos familiares

JL Ramírez, G Vásquez, C Agudelo, BE Mora
Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina,
Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

Introducción: El síndrome de Waardenburg (SW) fue descrito inicialmente por el oftalmólogo Petrus Waardenburg en 1948. Este desorden genético presenta un patrón de herencia autosómico dominante. Se origina por un defecto en la diferenciación de las células de la cresta neural. Las manifestaciones clínicas que lo identifican son: distopia cantorum (desplazamiento de los cantos internos), trastornos pigmentarios (mechón de pelo blanco frontal,

heterocromía del iris, leucodermia) y sordera neurosensorial. Su grado de compromiso es variable y las personas afectadas pueden presentar una sola característica, el cuadro completo o combinaciones de los rasgos. El SW tipo I se diferencia del SW tipo II por la presencia de distopia cantorum, ausente en el tipo II. El SW presenta heterogeneidad genética: El SWI muestra mutaciones en el gen PAX3 y el SWII mutaciones en el gen MITF.

Descripción de casos: Se presentan 4 familias, familia A: 2 afectados en 2 generaciones, familia B: 4 afectados en 2 generaciones, familia C: 1 afectado, familia D: 1 afectado, los cuales tenían manifestaciones clínicas relacionadas con el SW tipos I y II. Todos los pacientes provenían del departamento de Antioquia. Se realizó audiometría, estudio citogenético, EEG y evaluación oftalmológica.

Resumen: Se describen 7 afectados con SW en 4 familias evaluadas. Presentaron las manifestaciones clínicas del síndrome SWI y SWII.

Síndrome Hermansky-Pudlak.

Albinismo oculocutáneo con diátesis hemorrágica

Germán Narváez, Julián Ramírez

Universidad del Cauca, Popayán. Universidad del Valle, Cali, Colombia

Resumen: Se informa el caso de un paciente colombiano con el síndrome de Hermansky-Pudlak (SHP), y se hace una revisión de la literatura que comprende epidemiología, características clínicas, criterios diagnósticos, tratamiento y avances recientes en su biología molecular.

Introducción: El SHP es un trastorno autosómico recesivo raro que en la actualidad se define como un grupo de desórdenes autosómicos recesivos genéticamente heterogéneos caracterizados por albinismo oculocutáneo tirosinasa positivo, diátesis hemorrágica debida a un grupo de almacenamiento plaquetario deficiente, cierto grado de lipofuscinosis y defectos de función, transporte o formación de vesículas intracelulares.

Informe de caso: Se trata de una niña de 7 años, procedente de Roldanillo, municipio en el norte del departamento del Valle del Cauca. Consultó al Hospital Universitario del Valle por un cuadro de hematoquezia intermitente desde los 3 años de edad. 5 meses antes del ingreso presentó un episodio masivo de de rectorragia que la llevó a choque. A la revisión por sistemas refería equimosis espontáneas, epistaxis y nistagmus. Como antecedentes personales de importancia tiene albinismo oculocutáneo y disminución de la agudeza visual. Al examen físico de ingreso se encontraron los siguientes hallazgos positivos: albinismo oculocutáneo, nistagmus horizontal, disminución de la agudeza visual, hipopigmentación del iris, nevus y equimosis en extremidades. Los paraclínicos que se encontraron alterados fueron los siguientes: endoscopia de vías digestivas altas: gastritis crónica superficial; HP(-) gammagrafía eritrocitos marcados: sangrado en colon derecho; colonoscopia: hiperplasia nodular linfoide en ileon terminal, ciego, colon ascendente, transversal y descendente proximal; microfotografía electrónica que muestra disminución de los cuerpos densos plaquetarios. El resto de exámenes practicados resultaron normales (hemograma, PT, PTT, TS, ANAs, TSH, T4, biopsia de médula ósea, pruebas de función pulmonar, angio-resonancia, ecografía renal, gammagrafía negativa para divertículo de Meckel).

Epidemiología: La frecuencia más alta de este síndrome se

encuentra en Puerto Rico, otros lugares donde se encuentra son una villa en los Alpes suizos (Schallreuter *et al.* 1993) y Japón (Ito *et al.* 2005). SHP tiene una prevalencia estimada global de 1 en 500,000 a 1 en 1'000,000 entre la población no puertorriqueña.

Clínica: Existe un amplio rango de severidad de las características clínicas que se pueden encontrar en SHP, entre otras: albinismo oculocutáneo tirosinasa positivo; diátesis hemorrágica, lipofuscina ceroides en lisosomas; fibrosis pulmonar; colitis granulomatosa; falla renal; gingivitis granulomatosa; miocardiopatía; neutrófilos y linfocitos con función normal (excepto en SHP2).

Diagnóstico: El diagnóstico de esta entidad se hace con la clínica (albinismo oculocutáneo y diátesis hemorrágica) asociada con ausencia de cuerpos densos plaquetarios. Las siguientes son las entidades con las que se debe hacer el diagnóstico diferencial: síndrome de Chediak-Higashy; síndrome de Griscelli; coroideremia; síndrome de la plaqueta gris; *albinismo oculocutáneo tipo 1* (OCA1); *albinismo oculocutáneo tipo 2* (OCA2); *albinismo oculocutáneo tipo 4* (OCA4); albinismo ocular ligado al cromosoma X (XLOA)

Tratamiento: Para el tratamiento existen recomendaciones como vigilar el estado de la piel, evitar la exposición al sol, evaluación oftalmológica anual, transfusiones de ser necesarias, DDAVP (1-desamino-8-D-arginina vasopresina) IV como profilaxis para procedimientos invasivos, sólo soporte para fibrosis quística, en caso de colitis granulomatosa, usar esteroides y otros antiinflamatorios.

Informe de un caso de síndrome Ipex

Arturo Jhan, Heidi Mateus, Carolina Rivera, Cladelis Rubio
Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Paciente de 12 años, sexo masculino. Asiste a consulta por sospecha de fibrosis quística. El cuadro clínico comienza desde el período neonatal con apneas del sueño y crisis convulsivas por lo cual requirió manejo en la Unidad de Recién Nacidos. Posteriormente, como cursa con numerosos cuadros de dolor abdominal y deposiciones diarreicas abundantes y fétidas, se sospecha un síndrome de malabsorción. Ha presentado neumonías a repetición y lesiones eczematosas diseminadas en los miembros. Desde los 8 años de edad cursa con hipertensión arterial, hiperglicemia, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, astenia, adinamia y mialgias generalizadas. Actualmente hay incontinencia fecal. La hermana menor presenta un cuadro similar al descrito desde hace aproximadamente dos años. El cuadro clínico y los hallazgos paraclínicos no se consideran típicos de fibrosis quística pues engloban alteraciones que sugieren una poliendocrinopatía, enteropatía e inmunodisregulación, características compatibles con IPEX. El síndrome de inmunodisregulación, poliendocrinopatía, enteropatía es un desorden recesivo ligado a X (IPEX) que se caracteriza por una alteración en los linfocitos T CD4+ y sobreproducción de citoquinas. Esto lleva a la expresión de múltiples desórdenes autoinmunes. Se presenta con diabetes mellitus tipo 1 de comienzo temprano, diarrea crónica, eczema, hipotiroidismo, anemia, trombocitopenia, neuropatía membranosa e infecciones a repetición. Usualmente lleva a la muerte en la infancia temprana.

Trisomía 3q: Informe de un caso en la clínica Materno Infantil de Saludcoop, Bogotá, Colombia

Sandra Ospina, Carlos Restrepo
Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Clínica Materno

Infantil Saludcoop. Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Resumen: Los síntomas más importantes pueden incluir retraso prenatal y postnatal del crecimiento, retraso mental severo, microcefalia, sinofridia, hipertriosis, malformaciones cardíaca y renales.

Caso clínico: Recién nacido de sexo masculino fruto del tercer embarazo madre de 28 años G3P2V1M1 Cursó con embarazo de 41 semanas dx prenatal de trisomía parcial 3q. Nace vía vaginal. Peso 3,730 g, talla: 51 cm, PC: 34 cm, Pt: 33 cm, Pa: 33 cm.

Antecedentes: Madre y hermana con translocación recíproca equilibrada t(3:21). Prima con trisomía parcial.

Examen físico: Facies aparentes, leve disminución del diámetro biparietal con hirsutismo facial y corporal en tórax y antebrazos cabello de implantación baja, cejas pobladas y tendencia a la sinofridia, ojos almendrados puente nasal y nariz planas con narinas antevertidas y filtrum de 1 cm, boca de 3.7 cm, orejas de implantación normal. Paladar integro cuello muy corto, tórax ancho con teletelia, Rscs rítmicos son soplo sistólico grado II/VI; abdomen normal. Extremidades: pliegue palmar incompleto y clinodactilia bilateral. Genitales externos masculinos, testículos no descendidos con hipospadias, ano perforado neurológico hipertonia leve en extremidades superiores principalmente no contracturas. Rx. de tórax: cardiomegalia global, ecografía abdominal: normal.

Un predictor gráfico, altamente configurable, de genes de diversos organismos

Irene Tischer, Pedro Antonio Moreno, Margot Cuarán,
Oscar Bedoya, Luis Garreta, Patricia Hoyos, Liliana Gómez,
Iván Mauricio Cabezas, María Fernanda Morales,
Silvio Jiménez, Orlando Bedoya
Universidad del Valle, Cali, Colombia

La predicción de genes es uno de los problemas centrales de la bioinformática. Generalmente se aplican métodos intrínsecos, como búsqueda de secuencias consenso, matrices de puntajes, modelos ocultos de Markov, redes neuronales o estrategias integradoras. Dentro de esta estrategia de predicción se enmarca el proyecto de investigación, desarrollado por los integrantes del grupo BIOINFORMÁTICA de la Universidad del Valle. Se desarrolló un prototipo de software más flexible y amigable que los predictores actuales. El punto de partida para el proyecto fue el Genezilla, un predictor de genes de código abierto que permite configurar la selección de las bases de datos de entrenamiento y los modelos de los componentes. En esta aplicación se integraron modificaciones, diseñadas para aumentar la funcionalidad y amigabilidad de la herramienta. El desarrollo de nuevos modelos (redes neuronales para exones, modelos multiespaciales de Markov para promotores), complementado por un modelo de predicción de islas CpG, que son un indicador para una zona donde pueda comenzar un gen, permite búsquedas con más especificidad, tendientes a mejorar los niveles de predicción. Con la posibilidad de entrenar y comparar diferentes configuraciones, que se introdujeron al Genezilla, el investigador biólogo-bioinformático puede construirse un predictor, adaptado al organismo específico de su interés. El mismo entrenamiento es mucho más fácil para el biólogo, pues se desarrolló un wizard que guía al usuario por el proceso complicado de especificar los parámetros necesarios para el entrenamiento.

A fin de representar el resultado de la predicción en forma más

completa y completa, se agregaron elementos visuales gráficos, entre ellos una visualización global de los resultados de búsqueda junto con la posibilidad de hacer un zoom para ver detalles de los genes y sus componentes, estadísticas que resumen los resultados de búsqueda desde diferentes puntos de vista y la predicción provisional de la proteína, que un gen predicho expresará. Con el desarrollo de esta herramienta, de distribución libre para la comunidad bioinformática, se espera contribuir al análisis de la estructura y función del gen a fin de ganar un mejor entendimiento en el estudio de la organización de genes y genomas, asignar nuevos genes potencialmente útiles y, fortalecer la investigación en bioinformática en el país, donde la bioinformática y la genómica a nivel de la predicción del gen es poca. El trabajo ha sido un gran estímulo para el aprendizaje, no sólo como grupo de investigación, sino también en la formación de estudiantes de pregrado y maestría quienes aportaron valiosos avances a la investigación.

Una aproximación probabilística para la predicción de elementos de promotores eucariotas

Margot Edith Cuarán, Irene Tischer
Universidad del Valle, Cali, Colombia

En este artículo, se presenta un modelo de identificación de los motivos del promotor eucariota (MIMO). MIMO emplea un modelo probabilístico que combina los modelos ocultos de Markov con probabilidad de distribución multiespacial y los generalizados. Los elementos del promotor como la caja TATA, CAAT y GAC se identifican alrededor del sitio de comienzo de la transcripción (SIT) de la secuencia ADN, mediante la información estadística provista por el método de matrices de peso. Los resultados del experimento sobre un conjunto de secuencias de mamíferos muestran una predicción que favorece la estructura de los promotores eucariotas.

Identificación basada en LSSP-PCR de nuevos genes *cryIAa*, *cryIAb* y *cryIAC* en aislamientos nativos de *Bacillus thuringiensis*

Silvio Alejandro López-Pazos,
Javier Hernández-Fernández, Jaime Bernal
Centro de Biología Molecular, Fundación Gimnasio Campestre,
Bogotá. Universidad Jorge Tadeo Lozano, Bogotá.
Instituto de Genética de la Pontificia Universidad Javeriana,
Bogotá, Colombia

Se ejecutó la LSSP-PCR (reacción en cadena de la polimerasa con un único iniciador en condiciones de baja astringencia) para la identificación de nuevos genes *cryI* en aislamientos nativos de *Bacillus thuringiensis* (*Bt*). Se utilizaron 18 aislamientos nativos de *Bt*, previamente caracterizados para la presencia de genes *cryI*, provenientes de la región andina y el Caribe colombiano. Se diseñaron iniciadores específicos para los genes *cryIAa*, *cryIAb* y *cryIAC* que amplificaron una región variable de 1000 pares de bases. Con éstos, se evaluaron los 18 aislamientos nativos por PCR para la presencia de estos genes. Los aislamientos amplificaron por lo menos uno de los 3 genes evaluados. Se identificaron los 3 genes en el aislamiento 130BtGC. La evaluación por LSSP-PCR, presentó perfiles diferentes para los genes *cryIAa* en 7 aislamientos y para los genes *cryIAb* en 4 aislamientos. El aislamiento 130BtGC mostró el mayor número

de diferencias para el gen *cryIAb*, pues se identificó presencia o ausencia de 11 bandas electrofóreticas para el iniciador directo Ab1 y 12 diferencias para el iniciador reverso Ab2. Este fragmento del gen *cryIAb* se secuenció y se comparó con la base de datos GenBank, y mostró 91% de identidad con el gen *cryIAb*. El aislamiento nativo

130BtGC se evaluó biológicamente sobre larvas de primer estadio del insecto-plaga de la papa *Tecia solanivora* y presentó una CL_{50} de 1,298 μ g de proteína por cm^2 . Este hallazgo demuestra las posibilidades de este método para la identificación de nuevos genes *cry* de *Bt*, y por ende, para identificar por medio de bioensayos específicos, nuevas proteínas con actividades biológicas novedosas.