

Revista de Ciencia y Tecnología

ARGENTINE JOURNAL OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

Engineering, Technology and Information Technology,

Biology and Genetics, Health and Technical Notes

YEAR 26 / N° 40 Supplement N° 1 / 2024

INDEX

- 7 Rapid Diagnosis of Aneuploidies by QF-PCR
Diagnóstico Rápido de Aneuploidías por QF-PCR
- 9 Institute of Human Genetics of Misiones (IGeHM) experience in Prenatal Diagnosis
Experiencia del Instituto de Genética Humana de Misiones (IGeHM) en Diagnóstico Prenatal
- 11 22q11.2 Deletion Syndrome / Di George / VCF Syndrome
Síndrome de Deleción 22q11.2 / Di George / VCF
- 13 Rasopathies: Experience in the Genetics Department of Garrahan Hospital
Rasopatías: Experiencia en el Servicio de Genética del Hospital Garrahan
- 15 Oncogenomics in Hereditary Cancer
Oncogenómica en Cáncer Hereditario
- 16 Oncogenetics: Interdisciplinary Approach of a Clinical Case
Oncogenética: Abordaje Interdisciplinario de un Caso Clínico
- 18 Cytogenetic Markers in Infertility
Marcadores Citogenéticos en Infertilidad
- 20 Ethics in Research and Bioethics in Human Health of Misiones Health System
Ética en Investigación y Bioética en Salud Humana en el Sistema de Salud de Misiones
- 22 Structural Bioinformatics as a Complementary Tool for the Diagnosis and Treatment of Genetic-Based Diseases
La Bioinformática Estructural como Herramienta Complementaria para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades de base Genética
- 24 From Sequencing to Variant Analysis: Exploring Sequencing Data Files in Clinical Genomics
Del Secuenciador al Análisis de Variantes: Un Recorrido por todos los Archivos de Secuenciación
- 26 Bioinformatics in Biomedical Analysis and its impact on Personalized Medicine
El Papel de la Bioinformática en el Análisis Biomédico y su Impacto en la Medicina Personalizada
- 28 Interdisciplinary Circuit for Genomic Studies. Importance of Biomedical Analysis for Genetic Counseling
Circuito Interdisciplinario para Estudio Genómico. Importancia del Análisis Biomédico para el Asesoramiento Genético
- 30 Taking Care of the Evidence in the Forensic Genetics Laboratory
El laboratorio de Genética Forense y el Cuidado de la Integridad de la Muestra
- 31 The Achievement of the Province of Misiones: The Own Forensic Genetics Laboratory
El Logro de la Provincia de Misiones del Laboratorio de Genética Forense Propio
- 33 Genetics in the Province of Chaco
La Genética en la Provincia del Chaco

- 34 Resistance Mechanisms Associated with Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors in Philadelphia Positive Leukemias
Mecanismos de Resistencia Asociados al Tratamiento con Inhibidores de Tirosina Quinasa en Leucemias Philadelphia Positivas
- 36 Identification of Biomarker Predictors of Relapse in the era of Treatment Discontinuation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia
Identificación de Biomarcadores Predictores de Recaída en la era de la Suspensión del Tratamiento en Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica
- 38 PTEN, a Potential Biomarker in Susceptibility to Cancer Development in Patients with Diabetes
PTEN, un Potencial Biomarcador en la Susceptibilidad al Desarrollo de Cáncer en Pacientes con Diabetes
- 40 Breast Cancer in the Province of Misiones: Identification of Potential Biomarkers
Cáncer de Mama en la Provincia de Misiones: Identificación de Potenciales Biomarcadores
- 42 Chromosomal Analysis in a Population Sample of Patients with Reproductive Problems of the Province of Misiones (1990-2019)
Análisis Cromosómicos en una Muestra Poblacional de Pacientes con Problemas Reproductivos de la Provincia de Misiones (1990-2019)
- 44 33-Year Contribution of the Cytogenetics and Human Genetics Laboratory (LACyGH) – UNaM – IPS Agreement
Contribución de 33 Años de Servicio del Laboratorio de Citogenética y Genética Humana (LACyGH) – Convenio UNaM – IPS
- 46 Fingerprint Pattern with 2D:4D Ratio Calculation in Children with Diagnosis of Dyslexia: Cross-sectional Descriptive Study of Dermatoglyphs as External Genetic Biomarkers
Patrón de la Huella Dactilar con el Cálculo de la Proporción 2D:4D en Niños con Diagnóstico de Dislexia: Estudio Descriptivo Transversal de los Dermatoglifos como Biomarcadores Genéticos Externos
- 47 Applied statistics as an educational tool for undergraduate genetics students within the curriculum of biostatistics and experimental design, informed by data and insights from the Institute of Human Genetics
Estadística aplicada como herramienta didáctica para alumnos de Licenciatura en Genética en la Cátedra de Bioestadística y Diseño Experimental basados en datos e informaciones brindadas por el Instituto de Genética Humana

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS, QUÍMICAS Y NATURALES OF THE UNIVERSIDAD
NACIONAL DE MISIONES (FCEQYN-UNAM)

REVISTA DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA
ARGENTINE JOURNAL OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief: PhD. Alicia E. Ares. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales.
UNaM. Misiones. Argentina.

Co-Editor: PhD. Miguel E. Schmalko. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales.
UNaM. Misiones. Argentina.

EDITION COUNCIL

Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. UNaM. Argentina

Dr. Dardo A. Martí.
Dra. Laura A. Ramallo.
Dra. Marina Quiroga.
Dra. Laura L. Villalba.
Dr. Pedro D. Zapata.
Dr. Alberto S. Fenocchio.
Dra. Ana María Zoppi.

Institutions of Argentina

PhD. Alberto Sergio Fenocchio. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales.
Universidad Nacional de Misiones. Argentina.

PhD. Ana María Zoppi. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad
Nacional de Misiones. Argentina.

PhD. Dardo Andrea Martí. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales.
Universidad Nacional de Misiones. Argentina.

PhD. Pedro Darío Zapata. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad
Nacional de Misiones. Argentina.

PhD. Laura Ramallo. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad
Nacional de Misiones. Argentina.

PhD. Marina Quiroga. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad
Nacional de Misiones. Argentina.

PhD. Laura Villalba. Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad
Nacional de Misiones. Argentina.

PhD. Silvia Di Genaro. Universidad Nacional de San Luis. Argentina.

PhD. Paula Alonso. UNSAM. CNEA. Argentina.

PhD. Lilian Moro. Departamento de Ingeniería de la Universidad Nacional del Sur. Bahía
Blanca. Argentina.

Argentine Journal of Science and Technology on line: www.fceqyn.unam.edu.ar/recyt. Made the deposit of Law 11723. Printed in Argentina.

ISSN of the printed journal: 0329-8922. ISSN of the electronic journal: 1851-7587.

It prohibited it sold to third party as also the total or partial reproduction with commercial purposes. The papers presents have been accepted to be published by Board of Directors and the Council of Edition.

The Journal is not responsible for the opinions contained in the articles, being the sole responsibility of the authors.

All correspondence related to the Journal should be addressed to Argentine Journal of Science and Technology. Félix de Azara 1552, 3300, Posadas, Misiones, Argentina. E-mail: recyt@fceqyn.unam.edu.ar.

Biannual journal.

PhD. Lucio Iurman. Universidad Nacional de Sur. Bahía Blanca. Argentina.

PhD. Roque Hours. Universidad Nacional de La Plata. Argentina.

PhD. Rodolfo Mascheroni. Centro de Investigación y Desarrollo en Criotecnología de Alimentos de la Plata. Argentina.

PhD. Jorge E. Monzón. Facultad de Ciencias Exactas, Naturales y Agrimensura. Universidad Nacional del Nordeste. Argentina.

PhD. Silvia Resnik. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

PhD. Sandra Norma Guerrero. Universidad de Buenos Aires. Argentina.

PhD. José G. Seijo. Facultad de Ciencias Exactas, Naturales y Agrimensura. Universidad Nacional del Nordeste. Argentina.

PhD. Marcos Maiocchi. Facultad de Ciencias Exactas, Naturales y Agrimensura. Universidad Nacional del Nordeste. Argentina.

PhD. Marcelo Karanik. Facultad Regional Resistencia. Universidad Tecnológica Nacional. Argentina.

INSTITUTIONS ABROAD

PhD. Valerio Paolini. Institute of Atmospheric Pollution Research. Italy.

PhD. Roberto G. Melano. Facultad de Medicina. Universidad de Toronto. Canadá.

PhD. Soledad Peresin. Auburn University. United States.

PhD. Rafael A. Auras. Michigan State University. Michigan. United States.

PhD. Samarthya Bhagia. Biosciences Divisiona. Oak Ridge National Laboratory (ORNL). United States.

Prof. Nidia Caetano. School of Engineering. Polytechnic Institute of Porto. Porto. Portugal.

PhD. Ximena Gabriela Briones Olarán. Universidad de Chile. Chile.

PhD. Pilar López Ruiz. Universidad de Alcalá de Henares. Spain.

PhD. José I. Paláez Sánchez. Universidad de Málaga. Spain.

PhD. Mónica Coca Sanz. Universidad de Valladolid. Spain.

PhD. Ariel Ernesto Cariaga Martinez. Universidad Alfonso X El Sabio. Spain.

PhD. José Manuel Ramos Rincon. Universidad Miguel Hernández. Spain.

PhD. Diego Torrus Tendero. Universidad Miguel Hernández. Spain.

PhD. Begoña Colás Escudero. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá. Spain.

PhD. Luis Francisco Angeli Alves. Unioeste. Brazil.

PhD. Andre L. Ferraz. Departamento Biotecnologia - Escola de Engenharia de Lorena - Universidade de São Paulo. Brazil.

PhD. María S. Brassesco Annichini. Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto-USP. Brazil.

PhD. Jolius Gimbin. Faculty of Chemical and Process Engineering Technology. University of Malaysia of Pahang. Malaysia.

PhD. Hesam Kamyab. University of Technology Malaysia (UTM). Malaysia.

PhD. Luis José Villareal Gómez. Universidad Autónoma de Baja California. México.

PhD. Fleming Martínez Rodríguez. Universidad Nacional de Colombia. Colombia.

TECHNICAL TEAM

Interior and cover assembly: Mgter. Javier B. Giménez.

Revision of English texts: Mgter. Mariana Boari.

Technical Collaborator: Dra. Nancy B. Ganz.

SPECIAL ISSUE

JORNADAS MISIONERAS DE GENETICA HUMANA- X ANIVERSARIO DE LA CREACION DEL INSTITUTO DE GENETICA HUMANA DE MISIONES (IGEHM)



LOCATION AND DATE

Centro Provincial de Convenciones y Eventos. Parque del Conocimiento de la Provincia de Misiones.
Misiones. Argentina.
July 26-29, 2022

ORGANIZED BY

IGeHM - Fundacion Parque de la Salud Dr Ramon Madariaga. Argentina.
Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones. Argentina.

ORGANIZER COMMITTEE

President: Lic. Mónica I. Ludojoski.
General Coordination: Dra. Cecilia E. Aguirre, Lic. Jimena Gutiérrez Brower.
Team: Lic. Rodrigo Bogado, Lic. Belén Brizuela, Lic. José Luis Cribb, Lic. Victoria Dieminger, Lic. Jorge Doldán, Lic. Viviana Engelmann, Dra. Rossana E. Espíndola, Lic. Marcelo Gamarra, Dra. Eugenia Heis, Lic. Luciano Iturrieta, Dra. Luisa Lezcano, Lic. Sandra Martens, Lic. Cecilia Martínez, Mgster. Nicolás Mazal, Lic. Denisse Sánchez, Lic. Gastón Sioli.

STATEMENT OF INTEREST

Provincial, by the Cámara de Representantes de la Provincia de Misiones, Argentina (Resolución C.R./D. 510- 2022/23).
Municipal, by the Intendencia of the Municipalidad de Posadas Misiones, Argentina (Expediente HCD N° 1351-C-22).

REVIEW COMMITTEE

Dra. Cecilia E. Aguirre. Instituto de Genética Humana de Misiones (IGeHM). Parque de la Salud de la Provincia de Misiones "Dr Ramón Madariaga". Argentina.

Dra. Mabel D. Gimenez. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Instituto de Genética Humana de Misiones (IGeHM). Parque de la Salud de la Provincia de Misiones "Dr Ramón Madariaga". Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones. Argentina.

Lic. Mónica I. Ludojoski. Instituto de Genética Humana de Misiones (IGeHM). Parque de la Salud de la Provincia de Misiones "Dr Ramón Madariaga". Argentina.

Revista de Ciencia y Tecnología

ARGENTINE JOURNAL OF SCIENCE AND TECHNOLOGY

Engineering, Technology and Information Technology, Biology
and Genetics, Health and Technical Notes

YEAR 26 / Nº 40 Supplement Nº 1 / 2024

PRESENTATION NOTE Nº 40 SUPPLEMENT Nº 1

The Editorial Board of the Argentine Journal of Science and Technology presents in this opportunity a supplement, Vol. 40 No. Supplement 1 of the year 2024 of the Argentine Journal of Science and Technology (Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Misiones).

It is available on the web page <http://www.fceqyn.unam.edu.ar/recyt/>.

This issue corresponds to the following thematic area Biology and Genetics.

The institutions where the papers published in this issue were developed are the following:

- Hospital Dr. Federico Abete. Argentina.
- Instituto de Genética Humana de Misiones (IGeHM). Parque de la Salud de Misiones. Argentina.
- Hospital de Pediatría Juan Pablo Garrahan. Argentina.
- Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Santa Fe (CEMAFE). Argentina.
- Hospital Escuela de Agudos Dr. Ramón Madariaga. Argentina.
- Ministerio de Salud del Gobierno de Misiones. Misiones, Argentina.
- Instituto de Química Biológica (IQUIBICEN-CONICET). Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Universidad de Buenos Aires. Argentina.
- Centro de Investigaciones Endocrinológicas "Dr. César Bergadá" (CEDIE). CONICET-FEI. Hospital de Niños R. Gutiérrez. Argentina.
- Hospital Pediátrico "Dr. Avelino Castelán" Resistencia Chaco. Argentina.
- Instituto de Biotecnología Misiones "Dra. María Ebe Reca" (INBIOMIS). Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones. Argentina.
- Banco de Sangre Tejidos y Biológicos (BSTB) de la Provincia de Misiones. Argentina.
- Instituto de Medicina Experimental (IMEX-CONICET). Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires. Argentina.
- Centro de Medicina Preventiva (PREDIGMA). Argentina.
- Laboratorio de Citogenética y Genética Humana (LACyGH). Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones. Argentina.
- Instituto de Previsión Social (IPS). Argentina.
- Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Católica de las Misiones (UCAMI). Argentina.

Special thanks to the organizing committee of the Jornadas Misioneras de Genética Humana.

Dra. Alicia Esther Ares

Editor-in-Chief

Revista de Ciencia y Tecnología (RECYT)

Argentine Journal of Science and Technology

Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales

Universidad Nacional de Misiones

recyt@fceqyn.unam.edu.ar

www.fceqyn.unam.edu.ar/recyt

Rapid Diagnosis of Aneuploidies by QF-PCR Diagnóstico Rápido de Aneuploidías por QF-PCR

Ivana E. Primost^{1,*}

1- Laboratorio de Biología Molecular y Genética. Hospital Dr. Federico Abete. Malvinas Argentinas, Prov. Buenos Aires, Argentina.

* E-mail: ivanaprimost@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

Prenatal diagnosis of chromosomal aneuploidies, such as Down syndrome (trisomy 21), Edwards syndrome (trisomy 18), and Patau syndrome (trisomy 13), is a critical aspect of maternal and fetal healthcare. Historically, the diagnosis of aneuploidies relied heavily on conventional techniques such as karyotyping and fluorescence in situ hybridization (FISH), which required extended turnaround times for results and posed logistical and emotional challenges for families. In this context, quantitative fluorescent polymerase chain reaction (QF-PCR) has emerged as a promising innovation in the rapid diagnosis of chromosomal aneuploidies. Unlike traditional techniques, QF-PCR enables the simultaneous detection of multiple chromosomal regions in a single reaction, simplifying the process and significantly accelerating result acquisition times. Moreover, QF-PCR can be performed using DNA samples extracted directly from clinical tissues, eliminating the need for lengthy cell cultures. In simple terms, QF-PCR uses fluorescently labeled DNA fragments that bind to specific sequences on the chromosomes of interest. The amount of emitted fluorescence directly correlates with the amount of DNA present on each chromosome. This technique allows for the rapid and precise identification of aneuploidies, as any changes in the amount of DNA on a particular chromosome will be reflected in an alteration in the fluorescence pattern. One of the key highlights of QF-PCR is its speed in delivering results. While conventional techniques may take weeks, QF-PCR provides results within days. This is crucial in providing families with early information about fetal health and enabling informed decisions about pregnancy. QF-PCR is not only fast but also highly sensitive and specific in detecting common chromosomal aneuploidies. It has demonstrated its efficacy in detecting trisomies 13, 18, and 21, as well as identifying alterations in sex chromosomes. Furthermore, its ability to perform tests with samples obtained from amniotic fluid, chorionic villi, hygroma fluid, and umbilical cord blood makes it a versatile tool for prenatal diagnosis. The successful implementation of QF-PCR in various countries has demonstrated its value in improving prenatal healthcare and reducing the emotional burden on families. However, in certain regions like Argentina, its adoption is not yet widespread. This presents a significant opportunity to enhance prenatal healthcare in the country and provide families with a faster and more accurate option for the diagnosis of chromosomal aneuploidies. In summary, the rapid diagnosis of aneuploidies by QF-PCR represents a significant advancement in the field of prenatal diagnosis. Its ability to provide rapid, accurate, and less invasive results makes it a valuable tool for healthcare professionals and families facing critical decisions during pregnancy. Its effective implementation can contribute to higher-quality prenatal care and greater emotional well-being for all parties involved.

Keywords: Prenatal Diagnosis, Chromosomes, Molecular Marker.

Resumen

El diagnóstico prenatal de aneuploidías cromosómicas, como el síndrome de Down (trisomía 21), el síndrome de Edwards (trisomía 18) y el síndrome de Patau (trisomía 13), es un aspecto fundamental de la atención médica materna y fetal. Estas condiciones genéticas pueden tener un impacto significativo en el desarrollo del feto y la salud del neonato. Históricamente, el diagnóstico de aneuploidías se realizaba mediante técnicas como cariotipo e hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH), que requerían tiempos prolongados para obtener resultados y presentaban desafíos logísticos y emocionales para las familias. En este contexto, la PCR multiplex cuantitativa fluorescente (QF-PCR) surge como una innovación prometedora en el diagnóstico rápido de aneuploidías cromosómicas permitiendo la detección simultánea de múltiples regiones cromosómicas en una sola reacción.

La QF-PCR se puede llevar a cabo con muestras de ADN extraídas directamente de tejidos clínicos, eliminando la necesidad de cultivos celulares prolongados. En términos simples, la QF-PCR utiliza fragmentos de ADN marcados con fluoróforos que se unen a secuencias específicas en los cromosomas de interés. La cantidad de fluorescencia emitida se correlaciona directamente con la cantidad de ADN presente en cada cromosoma, ya que cualquier cambio en la cantidad de ADN en un cromosoma particular se reflejará en una alteración en el patrón de fluorescencia. Uno de los aspectos más destacados de la QF-PCR es su rapidez en la obtención de resultados. Mientras que las técnicas convencionales pueden llevar semanas, la QF-PCR proporciona resultados en cuestión de días. Esto es crucial para proporcionar a las familias información temprana sobre la salud del feto y permitir la toma de decisiones informadas sobre la gestación. La QF-PCR no solo es rápida, sino que también es altamente sensible y específica en la detección de aneuploidías cromosómicas comunes. Ha demostrado su eficacia en la detección de trisomías 13, 18 y 21, así como en la identificación de alteraciones en los cromosomas sexuales. Además, su capacidad para realizar pruebas con muestras obtenidas de líquido amniótico, vellosidades coriales, líquido de higroma y sangre de cordón umbilical la convierte en una herramienta versátil para el diagnóstico prenatal. La implementación exitosa de la QF-PCR en varios países ha demostrado su valor en la mejora de la atención médica prenatal y la reducción de la carga emocional de las familias. Sin embargo, en ciertas regiones, como Argentina, su adopción aún no es generalizada. Esto presenta una oportunidad significativa para mejorar la atención médica prenatal en el país y proporcionar a las familias una opción más rápida y precisa para el diagnóstico de aneuploidías cromosómicas. En resumen, el diagnóstico rápido de aneuploidías por QF-PCR representa un avance significativo en el campo del diagnóstico prenatal. Su capacidad para proporcionar resultados rápidos, precisos y menos invasivos la convierte en una herramienta valiosa para los profesionales de la salud y las familias que enfrentan decisiones importantes durante el embarazo. Su implementación efectiva puede contribuir a una atención médica prenatal de mayor calidad y a un mayor bienestar emocional para todas las partes involucradas.

Palabras clave: Diagnóstico Prenatal, Cromosomas, Marcador Molecular.

Institute of Human Genetics of Misiones (IGeHM) experience in Prenatal Diagnosis

Experiencia del Instituto de Genética Humana de Misiones (IGeHM) en Diagnóstico Prenatal

Jorge C. A. Doldán^{1,*}; Gastón A. Sioli¹; Cecilia N. Martínez¹

1- Laboratorio de Citogenética. Instituto de Genética Humana de Misiones. Parque de la Salud de Misiones. Misiones, Argentina.

* E-mail: doldanjorge40@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

Prenatal studies involve techniques to determine the fetal health, of which the non-invasive ones are the most frequent, for example biochemical screenings, studies of fetal cells in maternal blood and ultrasound. If one or more of these non-invasive studies yield a positive result or indicate a high risk of presenting a congenital anomaly, then an invasive study is performed with the aim of reaching an accurate chromosomal diagnosis. Depending on the gestational age, samples of chorionic villus (CV) or amniotic fluid (AL) can be obtained for cytogenetic analysis. The purpose of prenatal cytogenetic diagnosis is to detect chromosomal abnormalities in the fetus. Between weeks 12 and 18 of pregnancy, a VC puncture is performed, which offers the advantage of obtaining rapid results after 7 days from the sample collection and has the disadvantage of presenting higher percentages of false positives and confined placental mosaicism. From week 18 to week 35, amniocentesis is performed. This technique is more representative of fetal tissue and the metaphases obtained are of better quality, but the disadvantage is that the results are only obtained 20 days after sample collection. In this report we present the results of a decade of prenatal cytogenetic studies. The samples were obtained at the Maternal Neonatal Hospital in the city of Posadas, Misiones and analyzed in the cytogenetic laboratory of the IGeHM in the period 2011-2022. In these 11 years, prenatal cytogenetic techniques were standardized from CV and AL. 160 cytogenetic studies were performed, of which cell growth was obtained in 134 cases (84%), and no cell growth in 26 cases (16%). Cytogenetic analysis in 84 cases (53%) showed a normal karyotype and in 50 cases (31%) some chromosomal alteration was found. The results of pathological cases showed high values with respect to different countries where prenatal diagnosis is performed. Among these, the most frequent were Down syndrome (trisomy 21), Edwards syndrome (trisomy 18), Turner syndrome (45,X), Patau syndrome (trisomy 13), as expected and regarding to international literature. We can conclude that prenatal cytogenetic diagnosis is very important for parents who can make a free and informed decision about the ongoing pregnancy, to allow better obstetric management and access to a highly complex neonatology service in addition to psychological and genetic counseling.

Keywords: Prenatal, Cytogenetics, Amniocentesis, Chorionic Villi (VC).

Resumen

Los estudios prenatales consisten en un conjunto de técnicas para conocer la salud fetal, de los cuales los no invasivos son los más frecuentes, por ejemplo screenings bioquímicos, estudios de células fetales en sangre materna y la ecografía. Si uno o más de estos estudios no invasivos arrojan un resultado positivo o dan indicios de un riesgo elevado de presentar una anomalía congénita, se procede a realizar un estudio invasivo con el objetivo de llegar a un diagnóstico cromosómico certero. Dependiendo de la edad gestacional, pueden obtenerse muestras de vellosidades coriales (VC) o de líquido amniótico (LA) para ser analizadas citogenéticamente. La finalidad del diagnóstico citogenético prenatal es detectar anomalías cromosómicas en el feto. Entre las semanas 12 a 18 de embarazo, se realiza una punción de VC, que ofrece la ventaja de obtener resultados rápidos a partir de los 7 días de la toma de muestra y tiene la desventaja de presentar mayores porcentajes de falsos positivos y mosaicos confinados a placenta. A partir de la semana 18 hasta la semana 35 se realiza la amniocentesis. Esta técnica es más representativa del tejido fetal y las metafases obtenidas son de mejor calidad, pero la desventaja

es que los resultados se obtienen a partir de los 20 días de la toma de muestra. En este trabajo presentamos los resultados de una década de estudios citogenéticos prenatales. Las muestras fueron obtenidas en el Hospital Materno Neonatal de la ciudad de Posadas, Misiones y analizadas en el laboratorio de citogenética del IGeHM en el período 2011-2022. En estos 11 años se logró estandarizar las técnicas citogenéticas prenatales a partir de VC y LA. Se realizaron 160 estudios citogenéticos, de los cuales se obtuvo crecimiento celular en 134 casos (84%), y sin crecimiento celular en 26 casos (16%). El análisis citogenético en 84 casos (53%) arrojó un cariotipo normal y en 50 casos (31%) se encontró alguna alteración cromosómica. Los resultados de casos patológicos mostraron valores elevados con respecto a diferentes países donde se realiza diagnóstico prenatal. Entre estos, los más frecuentes fueron Síndrome de Down (trisomía 21), Síndrome Edwards (trisomía 18), Síndrome de Turner (45,X), Síndrome de Patau (trisomía 13), según a lo esperado y de acuerdo a lo publicado en la literatura internacional. Podemos concluir que el diagnóstico citogenético prenatal es muy importante para que los padres puedan tomar una decisión libre e informada sobre el embarazo en curso, permitir un mejor manejo obstétrico y acceder a un servicio de neonatología de alta complejidad además del asesoramiento psicológico y genético.

Palabras clave: Citogenética, Amniocentesis, Velloidades Coriales, Anomalías Cromosómicas.

RECYT

Year 26 / Nº 40 Supplement Nº 1 / 2024 / 11–12

22q11.2 Deletion Syndrome / Di George / VCF Syndrome Síndrome de Deleción 22q11.2 / Di George / VCF

María G., Obregón^{1,*}

1- Servicio de genética. Hospital de Pediatría Juan Pablo Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

* E-mail: mobregon@garrahan.gov.ar

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

22q11.2 deletion syndrome is an “underdiagnosed” syndrome that occurs in 1:4000 births and 1:1000 fetuses, which major features includes: distinctive facial features, congenital heart disease (frequently conotruncal), velopharyngeal insufficiency or cleft palate, hypocalcemia, immune deficiency, learning delays or Intellectual disabilities and other less frequent features as renal defects, ophthalmological anomalies, skeletal defects, autoimmune disorders, hearing loss, psychiatric disturbances, among others. The phenotype is highly variable, even within families. Males and females are equally affected. The prevalence of psychiatric disorders is 25-35% in young adults with an increase during adolescence. Certain adults may develop Parkinson’s disease. The most common deletion, which is a 3Mb/2.54Mb (LCR22A-D) is seen in approximately 85% of patients. A smaller 1.5 Mb deletion (LCR22A-B) is less frequent, and even less frequently a 2 Mb deletion (LCR22A-C) is present. The deletion mechanism may involve unstable blocks of the 11.2 region of the long arm of chromosome, named low copy repeats (LCR). LCRs coincide with the breakpoints of the deletion, and promote improper meiotic recombination in gametogenesis, resulting in aberrant chromosome rearrangements. In our country, this deletion can be detected by different methods: Fluorescent in situ hybridization (FISH) with probes that hybridize in the LCR22A-B region, which detects typical deletions (80-90% of cases) but not the atypical ones. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) detects typical and some atypical deletions. Microarray (array-CGH) when MLPA cannot be performed or when an additional associated pathology can mask the symptoms of the syndrome. Less than 1% of patients may present chromosomal rearrangements that can be identified by standard cytogenetic diagnostic testing. In this commonly deleted region maps around 45 known genes. This region is not imprinted. We evaluated 395 patients, males (51%)/ females (49%), the median age at diagnosis was 14 months. The main reasons for diagnostic suspicion were facial abnormalities, congenital heart disease and developmental delay. These patients present: facial abnormalities (98,5%); congenital heart disease (78,7%); immune disturbance (64,2%); intellectual disabilities/learning delays (88%); palate defects (76,41%); hearing loss (34,5%); hypocalcemia (37%); renal abnormalities (12,38%). To improve patient management, a multidisciplinary healthcare team with several specialist working together with an integrative clinician physician is needed. In 2010 we published a guideline for managing patients with 22q11.2 deletion syndrome which is available on the internet. Regarding genetic counseling, most patients are due to de novo deletion with normal parents and the recurrence risk for siblings is low (<1%) (germ line mosaicism). 10% of patients inherited the deletion from one of the parents. In our series, parental transmission was 27%. Genomic testing by MLPA or FISH is recommended for the parents. Individual with 22q11.2 deletion will transmit it to 50% of his offspring. Children should receive genetic counseling when they reach the reproductive age!

Keywords: Deletion Syndrome, Di George, Chromosome 2.

Resumen

Es un síndrome “subdiagnosticado” que ocurre en 1:4000 RNV y en 1:1000 fetos, que presenta como alteraciones cardinales: rasgos faciales característicos, cardiopatías congénitas (en general conotruncales), insuficiencia velo faríngea o fisura palatina; hipocalcemia, alteraciones inmunitarias, dificultades en el aprendizaje o déficit intelectual y otras alteraciones menos frecuentes renales, oftalmológicas, esqueléticas, autoinmunes, hipoacusia, trastornos siquiátricos, etc. El fenotipo es altamente variable incluso en la misma familia. Los varones y las mujeres están igualmente afectados. La prevalencia de enfermedad psiquiátrica es del 25-35% en adulto joven con un pico en adolescencia. Algunos adultos desarrollan Enfermedad de Parkinson. En más del 85% de los casos se presenta una deleción de 3Mb/2.54Mb (LCR22A-D), menos frecuentemente una de 1.5Mb (LCR22A-B) y aún menos frecuente

de 2 Mb (LCR22A-C). El mecanismo de delección estaría predispuesto por regiones inestables en el brazo largo del cromosoma 22 q11.2 llamadas LCR (low copy repeat) que coinciden con los puntos de ruptura de la delección, y facilitan un error de recombinación meiótica durante la gametogénesis generando intercambios cromosómicos aberrantes. En nuestro país esta delección puede detectarse por diferentes métodos: FISH con sondas en región LCR22A-B por lo que detecta las deleciones típicas (80-90% de casos) pero no aquellas atípicas. Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) que puede detectar deleciones típicas y algunas atípicas. Microarray (array-CGH) cuando no se puede realizar MLPA o se piensa en otra patología asociada que enmascara la clínica del síndrome. Menos del 1% de los pacientes pueden presentar rearrreglos cromosómicos vistos por citogenética clásica. En esta región mapean alrededor de 45 genes conocidos. Esta región NO está sujeta a Imprinting. Nuestra casuística es de 395 pacientes, varones (51%)/ mujeres (49%), con una mediana de edad al diagnóstico de 14 meses. Las características faciales, cardiopatía congénita y el retraso madurativo fueron las principales causas de sospecha del síndrome. Nuestros pacientes presentan: Anomalías Faciales (98,5 %); Cardiopatía Congénita (78,70%); Alteración Inmunitaria (64,2%); Déficit Intelectual/Trastorno de aprendizaje (88%); Alteración del Paladar (76,41%); Hipoacusia (34,5%); Hipocalcemia (37%); Anomalías Renales (12,38%). Para la atención de estos pacientes se necesita un grupo multidisciplinario de especialistas con un médico clínico integrador. En el año 2010 generamos una guía de atención de pacientes con Delección 22q11.2 que se puede encontrar en internet. En cuanto al Asesoramiento Genético, la mayoría de los pacientes tienen una delección de novo con padres normales y el riesgo de recurrencia para la hermandad es bajo (<1%) (mosaicismo germinal). El 10% de los pacientes heredaron la delección de uno de sus progenitores. En nuestra serie la transmisión parental fue del 27%. El estudio de padres por MLPA o FISH se recomienda. El individuo que tiene la delección la transmitirá al 50% de su descendencia. ¡Los niños deben recibir asesoramiento genético cuando lleguen a etapa reproductiva!

Palabras clave: Síndrome de Delección, Di George, Cromosoma 22.

RECYT

Year 26 / Nº 40 Supplement Nº 1 / 2024 / 13–14

Rasopathies: Experience in the Genetics Department of Garrahan Hospital

Rasopatías: Experiencia en el Servicio de Genética del Hospital Garrahan

Victoria, Huckstadt^{1,*}

1- Servicio de Genética del Hospital de Pediatría Juan Pablo. Garrahan. Buenos Aires, Argentina.

* E-mail: vickyhuckstadt@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

Rasopathies are phenotypically overlapping syndromes caused by variants in genes of the RAS-MAPK pathway. They include Noonan Syndrome (NS), Cardiofaciocutaneous Syndrome (CFCS), Costello Syndrome (CS), Noonan Syndrome with Multiple Lentigines (NSML), Noonan Syndrome with Anagen Hair (NSAH), among others. They exhibit autosomal dominant inheritance (mostly) and autosomal recessive inheritance (NS with variants in *LZTR1* and *SPRED2*). NS (MIM 163950) is the most common (incidence 1:1000-1:2500 live births). 30-75% of cases are familial. The main features include facial dysmorphism, short stature, congenital heart disease (pulmonary stenosis, hypertrophic cardiomyopathy), short neck, intellectual disability (ID), hearing loss, lymphatic dysplasia, coagulation disorders, cryptorchidism, and an increased risk of cancer. The phenotype is often variable and changes over the lifespan. Clinical diagnostic criteria exist for NS (3). It is caused by variants in *PTPN11* (50%), *SOS1* (10-15%), *RAF1* (5-15%), *RIT1* (4-9%), *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *SHOC2*, *MEK1*, *CBL*. The rest of the rasopathies share similar phenotypic characteristics with NS and other unique features, for example: NSML (MIM 151100), formerly known as LEOPARD, presents multiple lentigines on the skin that appear during life, electrocardiographic anomalies, and hearing loss. Causal genes include *PTPN11* (90%), *RAF1*, *BRAF*. *CFCS* (MIM 115150) have greater ectodermal, musculoskeletal, and metabolic involvement. Causal genes include *BRAF* (75%), *MEK1/MEK2*, *KRAS*. *CS* (MIM 218040) presents more severe ID, feeding difficulties in neonates, and deep palmar and plantar creases. Causal gene: *HRAS* (80%). The distinctive feature of *NSAH* (MIM 607721 and 617506) is "anagen hair" (easily pluckable, thin and slow-growing hair). It is caused by variants in *SHOC2* and *PPP1CB*. Due to the clinical overlap and variable expression of Rasopathies, molecular diagnosis is crucial. Different diagnostic algorithms are available, being Next-Generation Sequencing (NGS) panels highly useful in these cases. In our experience, up to July 2022, 315 patients were studied at Garrahan Hospital. Seventy-one cases were familial (22%). Molecular confirmation was achieved in 85%, with Sanger sequencing in 60% (n=190) and the remainder by NGS (n=125). The majority of patients were diagnosed with NS due to variants in *PTPN11*. The clinical characteristics in decreasing frequency were: facial dysmorphism, congenital heart disease, ID, and short stature, microcephaly, skin manifestations, hair aberrations, hearing loss, lymphatic dysplasia, renal malformation, coagulation disorders, macrocephaly and tumors. It is important to follow-up patients diagnosed with Rasopathy, according to established guidelines based on age, including periodic clinical, cardiac, endocrinological and hematological (hemostasis) evaluation, hearing and ophthalmological assessments, and other specialties as needed. Family genetic counseling should be carried out in each consultation and counseling the patient when appropriate. In conclusion, due to the phenotypic overlap and multisystem involvement of Rasopathies, a multidisciplinary approach, assessment of the entire family group, and long-term follow-up are important. Molecular diagnosis allows for genetic confirmation, early initiation of multidisciplinary follow-up based on genotype-phenotype correlation, genetic counseling for at-risk family members, and prevention of potential complications.

Keywords: *PTPN11*, RAS-MAPK Pathway, Genetic Counseling.

Resumen

Las Rasopatías son síndromes superpuestos fenotípicamente, causados por variantes en genes de la vía RAS-MAPK. Comprende el Síndrome de Noonan (SN), Síndrome Cardiofaciocutáneo (SCFC), Síndrome Costello (SC), Síndrome de Noonan con Múltiples Léntigos (SNML), Síndrome Noonan con cabello anágeno (SNCA), entre otros. Presentan herencia autosómica dominante (mayoría) y autosómica recesiva (SN asociado a *LZTR1* y *SPRED2*). El SN (MIM 163950) es el más frecuente (incidencia 1:1000-1:2500 nacidos vivos). El 30-75% son casos familiares. Las principales características son dismorfias faciales, baja talla, cardiopatía congénita (estenosis pulmonar, miocardiopatía hipertrófica), cuello corto, discapacidad intelectual (DI), hipoacusia, displasia linfática, alteraciones de coagulación, criptorquidia y mayor riesgo de cáncer. El fenotipo suele ser variable y cambia en las etapas de la vida (6). Existen criterios para su diagnóstico clínico. Producido por variantes en *PTPN11* (50 %), *SOS1* (10-15 %), *RAF1* (5-15 %), *RIT1* (4-9 %), *KRAS*, *NRAS*, *BRAF*, *SHOC2*, *MEK1*, *CBL*. El resto de las Rasopatías comparten características fenotípicas con SN, y otras particularidades, por ejemplo: SNML (MIM 151100), antes conocido como LEOPARD, presenta múltiples lentigos en piel que aparecen durante la vida, anomalías electrocardiográficas e hipoacusia. Genes causales: *PTPN11* (90%); *RAF1*, *BRAF* (8;9). El SCFC (MIM 115150) presenta mayor compromiso ectodérmico, musculoesquelético y metabólico. Genes causales: *BRAF* (75%), *MEK1/MEK2*, *KRAS* (10;11). El SC (MIM 218040) presenta DI más severa, dificultades en la succión en neonatos, pliegues palmares y plantares profundos. Gen causal *HRAS* (80%). La característica distintiva del SNCA (MIM 607721 y 617506) es el "cabello anágeno" (fácilmente arrancable, delgado y de lento crecimiento); causado por variantes en *SHOC2* y *PPP1CB*. Debido a la superposición clínica y expresión variable de las Rasopatías el diagnóstico molecular es clave. Existen distintos algoritmos de trabajo de acuerdo a la disponibilidad de técnicas, siendo los paneles de secuenciación de próxima generación (NGS por su sigla en inglés "next generation sequencing") sumamente útiles en estos casos. En nuestra experiencia hasta julio/2022 se estudiaron en el Hospital Garrahan 315 pacientes, con 71 casos familiares (22%). Confirmación molecular en 85%, mediante secuenciación Sanger en 60% (n=190) y el resto por NGS (n=125). La gran mayoría de los pacientes presentaron diagnóstico de SN por variantes en *PTPN11*. Las características clínicas en frecuencia decreciente son: dismorfias faciales, cardiopatía congénita, DI, baja talla, microcefalia, manifestaciones en piel, aberraciones en el cabello, hipoacusia, displasia linfática, malformación renal, alteraciones de la coagulación, macrocefalia y tumores. Ante un paciente con diagnóstico de Rasopatía es importante realizar seguimiento según guías establecidas por edad, con controles clínicos periódicos, evaluación cardiológica, audiológica, oftalmológica, endocrinológica, hematológica (hemostasia) y otras especialidades según compromiso. Se debe realizar asesoramiento genético familiar y del paciente cuando se encuentre en edad de comprender el mismo. En conclusión, debido a la superposición fenotípica y compromiso multisistémico de las Rasopatías, es importante el abordaje multidisciplinario, evaluación del grupo familiar completo y seguimiento a largo plazo. El diagnóstico molecular permite la confirmación genética, inicio precoz del seguimiento multidisciplinario orientado según correlación genotipo-fenotipo, asesoramiento genético de familiares en riesgo y prevención de posibles complicaciones.

Palabras clave: *PTPN11*, vía RAS-MAPK, Asesoramiento Genético.

Oncogenomics in Hereditary Cancer

Oncogenómica en Cáncer Hereditario

Marcela López^{1,*}

1- Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Santa Fe (CEMAFE). Santa Fe, Argentina.

* E-mail: maalop@csdnet.com.ar

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

Cell division is controlled by stimulatory and inhibitory systems, the genetic mutation generating that a normal cell switches its phenotype and becomes a neoplastic cell. Cancer may be hereditary (due to mutations in one or both of germinal cells alleles) or sporadic (due to action of environmental mutagenic agents). The mechanisms that may cause alterations on genes may be genetic or epigenetic. The mechanism that causes a normal cell to become a cancer cell is called carcinogenesis. With the advent of Molecular Medicine, and the study of omics sciences, the knowledge of these changes offers us different possibilities for Directed Screening in patients, such as personalized treatments if they suffer from the disease. In those Journeys, with talked about different mechanisms related to carcinogenesis, loss of cellular heterozygosity, genomic instability, tumor biomarker association, expression phenotypes, Genes associated with the different signaling pathways altered in the carcinogenesis process, which together offer different presentations of cancer in Families suffering from Hereditary Cancer Syndrome. Two examples of families were presented, who attend our Hereditary Tumor Prevention program, with different diagnoses, in the most frequent Hereditary Cancer Syndromes in Our Country, such as Hereditary Breast Cancer and Hereditary Colon Cancer, we talked about how Personalized medicine has helped us to treat those affected and to carry out Directed Screening in healthy carriers of these familial mutations.

Keywords: Targeted Screening, Breast Cancer, Colon Cancer.

Resumen

La división celular es controlada por distintos mecanismos estimulantes e inhibitorios, las mutaciones genéticas hacen que una célula normal, cambie su fenotipo de expresión y se convierta en una célula neoplásica. Estas mutaciones genéticas, dependiendo de la ubicación donde ocurran, hacen que diferenciamos el cáncer hereditario (por mutaciones en uno o ambos alelos de las células germinales) o esporádico (por la acción de agentes mutágenos ambientales). A su vez, los mecanismos que pueden conducir a alteraciones en los genes pueden ser genéticos o epigenéticos. El mecanismo que hace que una célula normal se transforme en una célula cancerosa, se denomina carcinogénesis. Con el advenimiento de la medicina molecular, y el estudio de las ciencias ómicas, el conocimiento de estos cambios, nos ofrecen distintas posibilidades de screening dirigido en los pacientes, tales como tratamientos personalizados si padecen la enfermedad. En estas jornadas se hizo referencia sobre de los distintos mecanismos relacionados con la carcinogénesis, pérdida de la heterocigosidad celular, inestabilidad genómica, asociación biomarcadores tumorales, fenotipos de expresión, genes asociados a las distintas vías de señalización alteradas en el proceso de carcinogénesis, que en su conjunto nos ofrecen distintas presentaciones del cáncer en familias que padecen del Síndrome de cáncer hereditario. Fueron presentaron dos ejemplos de familias, que concurren a nuestro Programa de Prevención de Tumores Hereditarios, con distintos diagnósticos, en los síndromes de cáncer hereditario más frecuentes en nuestro país, como el cáncer de mama hereditario y cáncer de colon hereditario, se habló de como la medicina personalizada, nos ha ayudado a tratar a los afectados y realizar screening dirigidos en los portadores sanos de estas mutaciones familiares.

Palabras clave: Screening Dirigidos, Cáncer de Mama, Cáncer de Colon.

Oncogenetics: Interdisciplinary Approach of a Clinical Case

Oncogenética: Abordaje Interdisciplinario de un Caso Clínico

Rossana E. Espíndola^{1, *}; María B. Brizuela Sánchez¹; Nicolás Mazal Cemborain¹

1- Instituto de Genética Humana de Misiones. Parque de la Salud de Misiones. Misiones, Argentina.

* E-mail: rosesp@live.com.ar

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

The role played by genes in the development of cancer is an area that is advancing very fast, even more so with the advent of omics sciences. On the other hand, the comprehensive approach to the patient requires an interdisciplinary cooperation involving medical, biomedical and psychosocial specialties. Mainly, the impact assessment of the genetic test results on the patient and their family. Furthermore, it is important for decision-making about prevention, early diagnosis and availability of treatment. As well as on aspects related to their social, familiar and emotional life. The initiation and progression of cancer is a complex biological system that involves genomic, epigenomic, proteomic alterations and the relationship between tumor cells and their tissue microenvironment. Most cancers are sporadic, but about 5-10% are classified as hereditary cancer because they are caused by germline mutations in genes related to the carcinogenic process.

However, a mutation is not identified in specific predisposing genes in about 15-20% of women diagnosed with breast cancer, despite of a known family history of the disease. We report a case of a 36-year-old woman, derived by the oncologist, with a unilateral invasive breast carcinoma associated with fibrocystic mastopathy. Immunohistochemistry reported: estrogen receptor: positive; progesterone receptor: positive; human epidermal growth factor type 2 HER2/neu (c-erbB-2): negative and the cell proliferation marker Ki67: positive. Personal and family history of the patient was evaluated and requested a hereditary cancer panel covering 199 genes. Two heterozygous frameshift pathogenic variants were identified in two tumor suppressor genes. These variants change the reading frame producing a premature stop codon that results in a non-functional or truncated protein. The involved genes were: the breast cancer gene BRCA2 located on chromosome 13q13.1 which encodes a protein that acts in DNA repairing; and the checkpoint kinase 2 gene CHEK2 located on chromosome 22q12.1 which encodes a protein that control the cell cycle driving apoptosis. The variants in heterozygosis in BRCA2 have been associated with an increased risk for hereditary breast and ovarian cancer syndrome. This syndrome is inherited in an autosomal dominant pattern. It is characterized by a high risk of breast and ovarian cancers within the same family group. Based on the genetic findings, the psychological impact on the patient and the assessment of her family context the patient and her sisters were referred to the mental health area. The psychotherapeutic approach was: reduce psychological distress, improve the sense of personal control, handle stressful events and appraise their psychological status for posterior genetic counseling.

Keywords: Breast Cancer, BRCA2, CHEK2, Interdisciplinary, Mental Health.

Resumen

El papel que desempeñan los genes en el desarrollo del cáncer es un área que continúa avanzando vertiginosamente, más aún con el advenimiento de las ciencias ómicas. Por otro lado, el abordaje integral del paciente obliga al trabajo interdisciplinario entre las especialidades médicas, biomédicas y psicosociales. Especialmente teniendo en cuenta el impacto de los resultados de los estudios genéticos en el paciente y sus familiares para la toma de decisiones respecto a la prevención, diagnóstico temprano, elección de tratamiento o sobre aspectos relacionados a su vida social, familiar y emocional. La iniciación y progresión del cáncer es un sistema biológico complejo que involucra modificaciones genómicas, epigenómicas, proteómicas y la relación entre las células tumorales y su microambiente tisular. La mayoría de los cánceres son esporádicos, solo un 5-10% se clasifican como cáncer hereditario debido a

que presentan mutaciones germinales en genes relacionados al proceso carcinogénico. Sin embargo, en alrededor del 15-20% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama, con una historia familiar significativa, no se identifica mutación en algún gen conocido por causar una predisposición hereditaria. Presentamos el caso de una mujer de 36 años con diagnóstico de carcinoma de mama invasor unilateral asociado a mastopatía fibroquística que fuera derivada desde el servicio de oncología. La inmunohistoquímica informó: receptor de estrógeno: positivo; receptor de progesterona: positivo; receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 HER2/neu (c-erbB-2): negativo y marcador de proliferación celular Ki67: positivo. En consulta genética se evaluaron los antecedentes personales y familiares de la paciente y se definió solicitar un panel de cáncer hereditario extendido que incluyen 199 genes. Se informó el hallazgo de dos variantes patogénicas frameshift en heterocigosis en dos genes supresores de tumores. Estas variantes alteran el marco de lectura produciendo un corrimiento y la aparición de un codón de stop prematuro que genera un producto proteico truncado no funcional o ausente. Los genes afectados fueron el gen de cáncer de mama BRCA2 que se encuentra en el cromosoma 13q13.1 y codifica una proteína que participa en la reparación del ADN y el gen de la quinasa del punto de control 2 CHEK2 que se encuentra en el cromosoma 22q12.1 y codifica una proteína de control del ciclo celular y la apoptosis. Las variantes en heterocigosis en BRCA2 como la detectada en el presente caso se han asociado con susceptibilidad de desarrollar el síndrome de cáncer de mama ovario hereditario. Este síndrome presenta herencia autosómica dominante cuya característica principal incluye la alta incidencia de cáncer de mama ovario dentro de una misma familia. En función a los hallazgos genéticos, al impacto que los mismos generaron en la paciente y a la evaluación de su contexto familiar, se realizó la derivación al área de salud mental tanto de la paciente como sus hermanas. Se estableció como objetivo psicoterapéutico: reducir el malestar psicológico, aumentar el sentido de control personal, asesorar en la adaptación a los eventos estresantes y evaluar sus condiciones psíquicas para posterior asesoramiento genético.

Palabras clave: Cáncer de Mama, BRCA2, CHEK2, Interdisciplinario, Salud Mental.

Cytogenetic Markers in Infertility Marcadores Citogenéticos en Infertilidad

Gastón A. Sioli^{1,*}; Jorge C. A. Doldán¹; Cecilia N. Martinez¹

1- Instituto de Genética Humana de Misiones (IGeHM), Laboratorio de Citogenética Humana, Parque de la Salud Dr. Ramón Madariaga. Misiones, Argentina.

* E-mail: gastonsioli@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

Fertility disorders affect numerous individuals, with an estimated 10-20% of couples worldwide experiencing difficulties in conceiving. In this context, genetic factors and chromosomal abnormalities stand out as one of the main causes, given that 1 in every 500 live newborns has chromosomopathies, 1 in every 1000, 1 in every 1000 individuals carries some balanced translocation, and at least 50% of spontaneous abortions are attributed to chromosomal abnormalities. Furthermore, couples who present reproductive difficulties, recurrent miscarriages, fetal deaths, or prior children with malformations have a high incidence of chromosomal alterations and chromosomal heteromorphisms, which suggests a significant association. In our study, which covered the period 2011-2021, peripheral blood samples were collected from patients with reproductive problems from the Dr. Ramón Madariaga Hospital and other healthcare institutions in the province of Misiones. Cell processing and culture were performed to obtain lymphocyte metaphases, and banding techniques like GTG, CBG, and NOR were employed to establish the karyotype and identify chromosomal abnormalities and heteromorphisms. The cytogenetic results from a total of 652 samples revealed 54% women (352 cases) and 46% men (300 cases), with 78% having normal karyotypes (509 cases), 22% showing some chromosomal abnormality (143 cases), 49% of chromosomal heteromorphisms (70 cases), 16% of numerical chromosomal alterations (23 cases), 20% of structural chromosomal alterations (28 cases), 14% of chromosomal mosaicisms (20 cases), and 1% of other variants (2 cases). Among the most common chromosomal abnormalities were X monosomy, XXY trisomy, XYY trisomy, and mosaicism involving the sex chromosomes. Regarding structural chromosomal abnormalities, the presence of inversions in chromosomes 9 and 13, isochromosomes of the long arm of the X chromosome, reciprocal and Robertsonian autosomal translocations, rings, and marker chromosomes were detected. Meanwhile, observed chromosomal heteromorphisms included increases or decreases in heterochromatic regions (1qh, 9qh, 16qh, Yqh) and increases, decreases, or tandem duplications in satellite regions of acrocentric chromosomes (13, 14, 15, 21, and 22). Finally, only two cases of women with a 46,XY karyotype were detected, corresponding to gonadal dysgenesis, disorders of sexual differentiation or Swyer syndrome. Despite the availability of molecular diagnostic tools, karyotype establishment remains the first line of detection for chromosomal alterations and heteromorphisms. This approach enables the identification of chromosomal abnormalities, genotype-phenotype correlations and prognosis, all essential for providing rational, precise and efficient care to every patient and couple looking to plan their family.

Keywords: Human infertility, Chromosomal Alterations, Heteromorphisms.

Resumen

Los trastornos de la fertilidad afectan a numerosas personas, estimándose que entre 10-20% de las parejas en todo el mundo experimentan dificultades para concebir. En este contexto, los factores genéticos y las anomalías cromosómicas se destacan como una de las principales causas, ya que 1 de cada 500 recién nacidos vivos presenta cromosomopatías, 1 de cada 1000 personas es portadora de alguna translocación balanceada, y al menos el 50% de los abortos espontáneos se atribuyen a anomalías cromosómicas. Además, las parejas que presentan dificultades reproductivas, abortos espontáneos recurrentes, muertes fetales o hijos previos con malformaciones, tienen una alta incidencia de alteraciones cromosómicas y heteromorfismos cromosómicos, lo que sugiere una asociación significativa. En nuestro estudio, que comprendió el período 2011-2021, se utilizaron muestras de sangre periférica de pacientes con problemas reproductivos del Hospital Escuela de Agudos "Dr. Ramón Madariaga" y

otras instituciones de salud en la provincia de Misiones. Se realizó el procesamiento y cultivo celular para obtener metafases de linfocitos, y se emplearon técnicas de bandeo GTG, CBG y NOR para establecer el cariotipo e identificar anomalías y heteromorfismos cromosómicos. Los resultados citogenéticos de un total de 652 muestras, revelaron un 54% de mujeres (352 casos) y un 46% de varones (300 casos), un 78% de cariotipos normales (509 casos), un 22% con alguna anomalía cromosómica (143 casos), un 49% de heteromorfismos cromosómicos (70 casos), un 16% de alteraciones cromosómicas numéricas (23 casos), un 20% de alteraciones cromosómicas estructurales (28 casos), un 14% de mosaicismos cromosómicos (20 casos), y un 1% de otras variantes (2 casos). Dentro de las anomalías cromosómicas más frecuentes se encontraron la monosomía del X, la trisomía XXY, la trisomía XYY y los mosaicismos que involucran a los cromosomas sexuales. Respecto a las anomalías cromosómicas estructurales, se detectó la presencia de inversiones en el cromosoma 9 y 13, isocromosomas del brazo largo del cromosoma X, translocaciones autosómicas recíprocas y robertsonianas, anillos y cromosomas marcadores. Mientras que los heteromorfismos cromosómicos observados correspondieron a incrementos o acortamientos de las regiones heterocromáticas (1qh, 9qh, 16qh, Yqh), e incrementos, acortamientos o duplicaciones en tándem de regiones satelitales de los cromosomas acrocéntricos (13, 14, 15, 21 y 22). Por último, se detectaron sólo dos casos de mujeres con cariotipo 46,XY, que se correspondió con síndromes de diferenciación sexual, disgenesia gonadal o síndrome de Swyer. A pesar de la disponibilidad de herramientas de diagnóstico molecular, el establecimiento del cariotipo sigue siendo la primera línea de detección de alteraciones y heteromorfismos cromosómicos. Este enfoque permite identificar anomalías cromosómicas, correlacionar fenotipo-genotipo, proporcionar pronósticos, esencial para realizar una atención racional, precisa y eficiente para cada paciente y cada pareja que busca planificar su familiar.

Palabras clave: Infertilidad Humana, Alteraciones Cromosómicas, Heteromorfismos.

Ethics in Research and Bioethics in Human Health of Misiones Health System

Ética en Investigación y Bioética en Salud Humana en el Sistema de Salud de Misiones

María C. Martín^{1, *}

1- Área de Investigación, Subsecretaría de Recursos Humanos, Ministerio de Salud del Gobierno de Misiones. Misiones, Argentina.

* E-mail: dra.cristina.martin@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

The health research area of the Ministry of Health of the province of Misiones, dependent on the Undersecretary of Human Resources and Planning and created by Ministerial Resolution No. 1086/12, has the mission of promoting, prioritizing and regulating health research as a tool that provides criteria of effectiveness for decision-making in the health policies of the Province. It is also a member of the Ministerial Network of Health Research Areas for Argentina – REMINSA, formed in 2010 as a cooperation network between leaders of research areas of the Ministries of Health of the 24 jurisdictions, and the Ministry of Health of the Nation. He is also a member of the National Research Ethics Advisory Committee, created by Resolution 1016/16, made up of representatives of the Provincial Research Ethics Committees or similar organizations of each province, and with the support of Technical Advisory Commissions that are made up of experts in research and in research ethics. Within the Area, the Provincial Research Ethics Committees (CEIP) were established, created by Ministerial Resolution Number 2489/16, and the provincial Human Health Bioethics Committee created by Ministerial Resolution Number 1713/20 with the purpose of deliberating and arguing rationally about the moral dilemmas that arise in the field of life and health sciences, with the horizon set on the protection of the dignity and rights of people, protecting both respect for the rights of patients or subjects of research, as well as the legitimate interests of Health institutions and workers and supported by current international and national laws. Both Committees, as part of their regulatory work, prepare important Documents such as Circuit for the Formal presentation of research proposals with the native population on health issues in the province of Misiones approved by Resolution 2262/22 of the Ministry of Health of Misiones; Exceptional crisis situation due to the covid-19 pandemic: ethical recommendations for decision-making in an exceptional situation regarding admission and allocation of resources in the intensive care unit/medical clinic; Ethical guidelines for Informed Consent in Covid19 situations. As part of the teaching work, Courses are organized for researchers and Committee members as policies informed by evidence with the Pan American Health Organization and as part of the regulatory function, public and private Institutional Committees are promoted, coordinated, regulated and accredited.

Keywords: Ethics Committee, Informed Consent, Human Health.

Resumen

El área de investigación para la salud del Ministerio de Salud la provincia de Misiones dependiente de la Subsecretaría de Recursos Humanos y Planificación y creada por Resolución Ministerial Nº1086/12 tiene como misión promover, jerarquizar y regular la investigación para la salud como herramienta que aporte criterios de efectividad para la toma de decisiones en las políticas sanitarias de la Provincia. Integra además la Red Ministerial de Áreas de Investigación en Salud para Argentina – REMINSA conformada en 2010 como una red de cooperación entre referentes de áreas de investigación de los ministerios de Salud de las 24 jurisdicciones, y el Ministerio de Salud de la Nación. Además integra el Comité Nacional Asesor de Ética en Investigación, creado por Resolución 1016/16 conformado por referentes de los Comités Provinciales de Ética en Investigación u organismos similares de cada provincia, y con el apoyo de Comisiones Técnicas Asesoras que conformadas por expertos en investigación y en ética en investigación. Dentro del Área se constituyeron los Comités de ética en Investigación Provincial (CEIP), creado por Resolución Ministerial Número 2489/16 y el Comité provincial de Bioética en Salud Humana creado

por Resolución Ministerial Número 1713/20 con el propósito de deliberar y argumentar racionalmente sobre los dilemas de orden moral que se presentan en el campo de las ciencias de la vida y la salud, con el horizonte puesto en la protección de la dignidad y derechos de las personas, amparando tanto el respeto por los derechos de los pacientes o sujetos de investigación, como así también los intereses legítimos de las instituciones y los trabajadores de la Salud y respaldados por las leyes internacionales y nacionales vigentes.

Ambos Comités como parte de su labor normativa elaboran documentos importantes como Circuito para la presentación Formal de propuestas de investigación con población originaria en temáticas de la salud en la provincia de Misiones aprobado por Resolución 2262/22 del Ministerio de Salud de Misiones; Situación excepcional de crisis por pandemia covid-19: recomendaciones éticas para la toma de decisiones en situación de excepcionalidad respecto al ingreso y asignación de recursos en la unidad de cuidados intensivos/clínica médica; pautas éticas para el Consentimiento Informado en situaciones de Covid19. Como parte de la labor docente se organizan cursos para investigadores y miembros de comités como políticas informadas por evidencia con la Organización Panamericana de la Salud y como parte de la función regulatoria, se promueve, coordina, regula y acredita a los Comités Institucionales públicos y privados.

Palabras clave: Comité de Ética, Consentimiento Informado, Salud Humana.

RECYT

Year 26 / Nº 40 Supplement Nº 1 / 2024 / 22–23

Structural Bioinformatics as a Complementary Tool for the Diagnosis and Treatment of Genetic-Based Diseases

La Bioinformática Estructural como Herramienta Complementaria para el Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades de base Genética

Carlos P. Modenutti^{1, *}; Marcelo D. Gamarra²

1- Laboratorio de Biofísicoquímica y Bioinformática Estructural de Proteínas, División de Glicoinformática (IQUIBICEN – FCEN – UBA – CONICET). Buenos Aires, Argentina.

2- Instituto de Genética Humana de Misiones (IGeHM). Área de Bioinformática, Parque de la Salud de la Provincia de Misiones. Misiones, Argentina.

* E-mail: cpmode@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

Personalized medicine, based on individual genetics, has advanced thanks to our understanding of the human genome and the exponential growth of recent biological data. Currently, treatments can be tailored to patients, improving precision in healthcare. In this regard, bioinformatics is essential for converting biological data into useful information, developing strategies to analyze large-scale data. Structural bioinformatics focuses on the three-dimensional analysis of biomolecules to facilitate the understanding of their biological function. This approach allows evaluating the impact of genetic variants and predicting responses to treatments, leading to more precise therapies (precision medicine). To illustrate the utility of these disciplines, let's consider a case reported in 2021 by Martin M. and collaborators. In this study, a patient was diagnosed with congenital hypothyroidism after validating a new mechanism mediated by the SLC5A5 gene, which encodes the membrane transporter protein (NIS). Initially, although the patient had mild symptoms, molecular analyses only detected the G561E variant in NIS. At that time, the cause of the disease could not be identified because the variant was not recorded in any database, and sequence-based predictors categorized it as benign. Martin et al. found that the variant was near the interaction domain with kinesins KLC2 and that it was affected by increased stability in alpha helices formed by the mutant, resulting in a lack of activity. This mechanism was experimentally validated. In 2018, Radusky and collaborators developed VarQ, a web server that analyzes genetic variants from a structural perspective. VarQ explains how a specific variant can contribute to a disease by evaluating structural parameters such as Gibbs free energy ($\Delta\Delta G$), protein-protein interactions, modifications in the three-dimensional structure, and aggregation capacity, among others. Although structural parameters can attribute some pathogenicity to the variant, VarQ did not include the mechanism described by Martin M. and collaborators at that time, and there was no three-dimensional structure available for the human NIS protein on the server. For this reason, we created several models of NIS and calculated the same parameters as VarQ. The results showed that the secondary structure remained unchanged, and the $\Delta\Delta G$ values were negative, consistent with the findings of Martin M. and collaborators. Although this condition was not implemented in the VarQ algorithm, the information proved useful for classifying the variant. This study exemplifies how bioinformatics can be useful even when mutations have not been previously documented, highlighting its importance in modern medicine. Bioinformatics and structural analysis emerge as fundamental tools for providing precise answers and guiding clinical decisions.

Keywords: Personalized Medicine, Genetic Variants, VarQ.

Resumen

La medicina personalizada, basada en la genética individual, ha avanzado gracias a la comprensión del genoma humano y al crecimiento exponencial de los datos biológicos recientes. Actualmente, los tratamientos pueden adaptarse a los pacientes, mejorando la precisión en la atención médica. En este sentido, la bioinformática es

esencial para convertir los datos biológicos en información útil, desarrollando estrategias para analizar datos a gran escala. La bioinformática estructural se enfoca en el análisis tridimensional de biomoléculas para facilitar la comprensión de su función biológica. Este enfoque permite evaluar el impacto de las variantes genéticas y predecir respuestas a tratamientos, lo que conduce a terapias más precisas (medicina de precisión). Para ilustrar la utilidad de estas disciplinas, consideremos un caso reportado en 2021 por Martin M. y colaboradores. En este estudio, un paciente fue diagnosticado con hipotiroidismo congénito después de validar un nuevo mecanismo mediado por el gen SLC5A5, que codifica la proteína transportadora de membrana (NIS). Al principio, aunque el paciente tenía síntomas leves, los análisis moleculares sólo detectaron la variante G561E en NIS. En ese momento, no se pudo identificar la causa de la enfermedad debido a que la variante no estaba registrada en ninguna base de datos y los predictores basados en secuencia la catalogaban como benigna. Martin et al. encontraron que la variante estaba cerca del dominio de interacción con las kinesinas KLC2, y que esta se veía afectada por una mayor estabilidad en hélices alfa formadas por la mutante, lo que resultaba en la falta de actividad. Este mecanismo se validó experimentalmente. En 2018, Radusky y colaboradores desarrollaron VarQ, un servidor web que analiza variantes genéticas desde una perspectiva estructural. VarQ explica cómo una variante específica puede contribuir a una enfermedad, evaluando parámetros estructurales como la energía libre de Gibbs ($\Delta\Delta G$), las interacciones proteína-proteína, modificaciones en la estructura tridimensional y la capacidad de agregación, entre otros. Aunque los parámetros estructurales permiten atribuir cierta patogenicidad a la variante, VarQ no incluía el mecanismo descrito por Martin M. y colaboradores en ese momento, por lo que no se pudo catalogar la variante como patogénica. Además, no había una estructura tridimensional disponible para la proteína NIS humana en el servidor. Por esta razón, creamos varios modelos de NIS y calculamos los mismos parámetros que VarQ. Los resultados mostraron que la estructura secundaria permanecía sin cambios y que los valores de $\Delta\Delta G$ eran negativos, concordando con los hallazgos de Martin M. y colaboradores. Aunque esta condición no estaba implementada en el algoritmo de VarQ, la información resultó útil para clasificar la variante. Este estudio ejemplifica cómo la bioinformática puede ser útil incluso cuando las mutaciones no se han documentado previamente, resaltando su importancia en la medicina moderna. La bioinformática y el análisis estructural emergen como herramientas fundamentales para proporcionar respuestas precisas y guiar decisiones clínicas.

Palabras clave: Medicina Personalizada, Variantes Genéticas, VarQ.

From Sequencing to Variant Analysis: Exploring Sequencing Data Files in Clinical Genomics

Del Secuenciador al Análisis de Variantes: Un Recorrido por todos los Archivos de Secuenciación

Rodrigo F. E. Bogado^{1, *}; Marcelo D. Gamarra¹

1- Instituto de Genética Humana de Misiones (IGeHM). Área de Bioinformática. Par-que de la Salud de la Provincia de Misiones. Misiones, Argentina.

* E-mail: mdgamarraok@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

In clinical genomics, the path from DNA sequencing to diagnosis involves a series of essential steps that require interdisciplinary collaboration, encompassing fields such as genetics, biochemistry, and *bioinformatics*. Each phase of this process is crucial for obtaining valuable genetic information and applying it to the diagnosis of genetically based diseases. The process begins with the generation of *DNA* reads from a biological sample using *next-generation sequencing (NGS) methods*. These reads are stored in files called FASTQ, containing nucleotide sequences and associated quality scores for each base detected during sequencing. The quality and accuracy of these reads are essential for the success of the entire process. Subsequently, the reads are aligned to the *human reference genome* to determine their precise location within it. The reference genome is a comprehensive and well-annotated representation of the human DNA, with several versions available, with the most recent being *GRCh38 (Genome Reference Consortium human genome build 38)*. Efficient access to specific genome regions is achieved computationally through “indexing.” *Indexing* is a fundamental process in genomics and bioinformatics, involving the creation of an index or specialized data structure that enables rapid and efficient access to the reference genome sequence. Once aligned, *SAM (Sequence Alignment/Map)* or *BAM (Binary Alignment/Map)* files are generated, recording the position of each read in the genome. Following read alignment, *variant filtering* takes place. In this phase, discrepancies between the patient’s genome and the reference genome are identified. This is where bioinformatics plays a crucial role, using tools and algorithms to detect these variants accurately and efficiently. Subsequently, variant annotation is performed, assigning functions and characteristics to the identified variants. This entails consulting *biological databases* such as *dbSNP*, *ClinVar*, *gnomAD*, *Uniprot*, and *Ensembl*, which contain information about previously documented variants and their associations with diseases. *Variant interpretation* is the final and critical stage of this process. Here, clinical specialists and bioinformaticians closely collaborate to determine whether any of the identified variants are relevant to the patient’s disease or simply represent polymorphisms in the general population. This process involves a thorough evaluation of the clinical relevance of each variant, considering factors such as heritability, penetrance, clinical impact, and population frequency. Upon completing variant interpretation, a detailed report summarizing relevant findings and providing clinical recommendations is generated. This marks the initiation of the *genetic counseling phase* and the planning of a *personalized therapeutic approach*, if necessary, to deliver more precise and effective medical care to the patient. Given these considerations, DNA sequencing and its analysis in clinical genomics demand multidisciplinary collaboration, ranging from experts in genetics and clinical medicine to those with deep knowledge in computational tools. A comprehensive understanding of all stages of the sequencing process, from read generation to variant analysis, is fundamental and presents a challenge for advancing toward preventive, precise, and personalized medicine.

Keywords: Clinical Genomics, Bioinformatics, Next-Generation Sequencing.

Resumen

En genómica clínica, el camino desde la secuenciación del ADN hasta el diagnóstico implica una serie de pasos que requiere del trabajo interdisciplinario, implicando áreas como la genética y la bioinformática. Cada fase de este proceso es fundamental para obtener información valiosa y aplicarla en el diagnóstico de enfermedades de base genética.

El proceso comienza con la generación de lecturas de ADN a partir de una muestra mediante métodos de secuenciación de nueva generación (NGS por sus siglas en inglés). Estas lecturas se almacenan en *FASTQ*, que contienen las lecturas y calidades asociadas a la detección en la corrida. La calidad y precisión de estas son esenciales para el éxito de todo el proceso. Las lecturas se alinean contra el *genoma de referencia humano* (GRH) para determinar su ubicación exacta dentro del mismo. El GRH es una representación completa y anotada del ADN humano para el cual existen varias versiones siendo la más actual la versión *GRCh38* (*Genome Reference Consortium human genome build 38*). El acceso rápido y menos costoso computacionalmente a las regiones específicas del genoma se logra mediante la *indexación*, un proceso que implica la creación de un índice o una estructura especializada que permite un acceso eficiente a la secuencia del genoma. Luego, se obtienen los archivos *SAM* (*Sequence Alignment/Map*) o *BAM* (*Binary Alignment/Map*), que registran la posición de cada lectura. Una vez alineadas las lecturas, se procede al *filtrado de variantes*. En esta fase, se identifican las discrepancias entre el genoma del paciente y el GRH. Es aquí donde la bioinformática desempeña un papel crucial para detectar estas variantes de manera precisa y eficiente. Luego, se realiza la anotación de variantes, donde se asignan funciones y características a las variantes identificadas. Esto implica la consulta de bases de datos *biológicas*, como *CinVar*, *gnomAD*, *Uniprot* y *Ensembl*, las cuales contienen información sobre variantes previamente documentadas y su relación con enfermedades. La interpretación de las variantes representa la etapa final de este proceso. Aquí, especialistas clínicos y bioinformáticos colaboran estrechamente para determinar si alguna de las variantes identificadas guarda relación con la enfermedad del paciente o si se trata simplemente de un polimorfismo presente en la población general. Este proceso implica la evaluación exhaustiva de la relevancia clínica de cada variante, teniendo en cuenta factores como la heredabilidad, penetrancia y frecuencia poblacional. Una vez completada la interpretación de las variantes, se obtiene un informe detallado que resume los hallazgos relevantes y proporciona recomendaciones clínicas y se inicia la fase de asesoramiento genético y la planificación de un enfoque terapéutico personalizado para brindar una atención médica más precisa y efectiva al paciente. Así, la secuenciación del ADN y su análisis en genómica clínica demandan una colaboración multidisciplinaria, que abarca desde expertos en genética y clínica hasta profesionales informáticos. Comprender a fondo todas las etapas del proceso de secuenciación, desde la generación de lecturas hasta el análisis de variantes, resulta fundamental y plantea un desafío para el avance hacia una medicina preventiva, precisa y personalizada.

Palabras clave: Genómica Clínica, Bioinformática, NGS.

Bioinformatics in Biomedical Analysis and its impact on Personalized Medicine

El Papel de la Bioinformática en el Análisis Biomédico y su Impacto en la Medicina Personalizada

Marcelo D. Gamarra^{1, *}; Belén M. Brizuela¹

1- Instituto de Genética Humana de Misiones (IGeHM). Parque de la Salud de la provincia de Misiones. Misiones, Argentina.

* E-mail: mdgamarraok@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

Biomedical analysis represents a crucial process for understanding and diagnosing various diseases, including those of genetic origin. In this context, bioinformatics plays a fundamental role in facilitating the interpretation of genomic data and providing essential information that can guide diagnosis and clinical decisions. Bioinformatics is an area that promotes the use of computers to address questions of biological nature, tackling the massive analysis of available biological data. On the other hand, one of the most revolutionary techniques in the clinical field is Next-Generation Sequencing (NGS), which allows for the rapid and precise reading of the DNA of any patient suspected of having a genetic condition. With NGS, it is possible to identify mutations, genomic variants, and other changes that may be related to medical conditions. Other diagnostic techniques, such as Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) and DNA arrays, also excel in detecting genetic changes. MLPA detects changes in the number of copies of DNA segments (known as CNVs), while arrays analyze multiple markers simultaneously, identifying CNVs and point mutations. When used together, these techniques generate a significant amount of information that can be crucial for approaching and understanding a pathology. Thus, bioinformatics is present in all stages of biomedical analysis. It begins with the alignment of sequencing reads against the Human Reference Genome using various software tools like *BWA* or *Bowtie*. Reads undergo variant filtering, which identifies discrepancies between the patient's genome and the reference genome. In this phase, tools like *GATK* and *SAMtools* are essential. Beyond all intermediate steps, variant interpretation is the decisive stage of the entire process. In this phase, factors such as heritability, penetrance, clinical impact, and population frequency are evaluated, determining whether variants are pathogenic, benign, or of uncertain significance, according to various criteria like those established by the *American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG)*. In some cases, information from the structural biology of each variant is used, through simulations and calculations of structural parameters such as aggregability, switchability, protein-protein or protein-DNA interactions, and energy changes, to complement this assessment. For all these sequence and structural analyses, there is a range of freely available software and databases, such as InterPro, dbSNP, ClinVar, Uniprot, Ensembl, and Varsome. It is evident that the integration of bioinformatics into any clinical research or healthcare group is essential to comprehend and effectively utilize these mentioned tools. This fact is reflected in clinical practice, where this integration has a significant impact on the quality of life of patients and their families, enabling more effective medical interventions and better-informed long-term care planning. Moreover, this integration fosters the development of personalized therapies, promising to revolutionize healthcare in the future.

Keywords: Genetic Counseling, Bioinformatics, Biomedical Analysis, Personalized Medicine.

Resumen

El análisis biomédico representa un proceso crucial para comprender y diagnosticar diversas enfermedades, incluyendo las de origen genético. En este contexto, la bioinformática desempeña un papel fundamental al facilitar la interpretación de datos genómicos y proporcionar información esencial que puede orientar el diagnóstico y las decisiones clínicas. La bioinformática es un área que fomenta el uso de la computadora para responder preguntas de naturaleza biológica, abordando el análisis masivo de datos biológicos disponibles. Por su parte, una de las técnicas más revolucionarias en el ámbito clínico es la Secuenciación de Nueva Generación (NGS, por sus siglas en

inglés), que permite la rápida y precisa lectura del ADN de cualquier paciente con sospecha de una enfermedad de base genética. Con ella, es posible identificar mutaciones, variantes genómicas y otros cambios que pueden estar relacionados con condiciones médicas. Otras técnicas diagnósticas, como el *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) y los *Array* de ADN, también se destacan en la detección de cambios genéticos. El MLPA detecta cambios en el número de copias de segmentos de ADN (conocidas como CNVs), mientras que los *Arrays* analizan múltiples marcadores simultáneamente, identificando CNVs y mutaciones puntuales. Estas técnicas, cuando se utilizan en conjunto, generan una cantidad significativa de información que puede ser fundamental para el abordaje y comprensión de una patología. Así, la bioinformática está presente en todas las etapas del análisis biomédico. Comienza con el alineamiento de lecturas de secuenciación contra el *Genoma de Referencia Humano* utilizando diferentes softwares como *BWA* o *Bowtie*. Las lecturas se someten a un filtrado de variantes que identifica discrepancias entre el genoma del paciente y el de referencia. En esta fase, herramientas como *GATK* y *SAMtools* son esenciales. Más allá de todos los pasos intermedios, la interpretación de variante es la etapa decisiva de todo el proceso. En esta fase, se evalúan factores como heredabilidad, penetrancia, impacto clínico y frecuencia poblacional, determinando si las variantes son patogénicas, benignas o de significado incierto, según diversos criterios como los establecidos por el *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG). En algunos casos, se recurre a información de la biología estructural de cada variante, mediante simulaciones y cálculos de parámetros estructurales como la agregabilidad, la *switchabilidad*, las interacciones proteína-proteína o proteína-ADN y cambios energéticos para complementar esta evaluación. Para todos estos análisis, tanto de secuencia como estructurales, existen un abanico de softwares o bases de datos disponibles de manera libre, como *InterPro*, *dbSNP*, *ClinVar*, *Uniprot*, *Ensembl* y *Varsome*. Es evidente que la integración de la bioinformática en cualquier grupo de investigación clínica o atención médica es esencial para comprender y utilizar efectivamente estas herramientas. Este hecho se refleja en la clínica, donde esta incorporación tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes y sus familias, permitiendo intervenciones médicas más efectivas y una planificación del cuidado a largo plazo mejor informada. Además, esta integración fomenta el desarrollo de terapias personalizadas, lo que promete revolucionar la atención médica en el futuro.

Palabras clave: Genómica clínica, Bioinformática, Análisis biomédico, Medicina personalizada.

Interdisciplinary Circuit for Genomic Studies. Importance of Biomedical Analysis for Genetic Counseling

Circuito Interdisciplinario para Estudio Genómico. Importancia del Análisis Biomédico para el Asesoramiento Genético

B. Casali^{1, *}; F. Villegas¹; M. Vilas¹; G. Gómez Bouza¹; C. Liaudat¹; A. Boywitt¹;
M. C. Fernandez¹; R. Armando¹; C. Arberas¹; G. Ropelato¹; S. Rozental¹

1- Centro de Investigaciones Endocrinológicas “Dr. César Bergadá” (CEDIE)
CONICET-FEI, División de Endocrinología, Hospital de Niños R. Gutiérrez. Buenos Aires, Argentina.

* E-mail: bcasali@cedie.org.ar

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

Currently, cytogenomic studies using array-CGH offer the highest diagnostic performance for the identification of genomic imbalances or CNVs, especially in patients with neurodevelopmental disorders (NDD) and newborns with multiple congenital anomalies (MCA). Although international consensus suggests using these studies as the first diagnostic option, access to them in our country is limited. Here, we present the implementation process of “Cytogenomic Diagnosis in Children’s Hospital Dr. Ricardo Gutiérrez (HNRG)” based on an interdisciplinary work approach to comprehensively address the process of diagnosis, monitoring, and genetic counseling. We began with the implementation process of cytogenomic diagnosis within the framework of research subsidies (FONARSEC 2013, 2017, 2021 from MINCYT/ ANPCyT) and by GCBA (2018, 2020). In the first stage, all the building, equipment, supplies, and training of human resources requirements were established. In the second stage, we worked on the implementation of array-CGH in the internal interdisciplinary network of the Hospital Gutiérrez, and then, we created a network for cytogenomic diagnosis and genetic counseling together with professionals from the Maternidad Sardá Hospital (MS). We included both gender patients aged 2 to 16 years old with NND, dimorphism and normal karyotype, as well as newborns with MCA. We designed patient admission forms from HNRG and MS, and an operational circuit for referrals was formalized. Operational manuals were written specifying consultation circuits, sample referral, and report delivery. The database and coding system for recording information were also designed. The analysis of results, assessment of clinical impact and family risks were carried out within the framework of systematic and interdisciplinary meetings. We included 78 patients (73 NND and 5 MCA). We detected pathogenic CNVs in 9/73 patients with NND and normal karyotype (diagnostic performance: 12.3%) and in 5/73 we detected a CNV of unknown significance (VUS). In 4 patients, with NND and unbalanced chromosomal anomalies, it was possible to clarify rearrangement and set breakpoints with high specificity and sensitivity. We detected pathogenic CNVs in 2/5 newborns with MCA (diagnostic performance: 40%) and in 2/5 we detected a VUS. Within the population analyzed, a higher diagnostic performance was observed in children under 2 years of age (4/16=25%) compared to the other age groups. Our results, as well as other similar studies, showed the array-CGH technique raises the diagnostic performance of genetic testing at least by ~ 10% for patients with NND and MCA. The assurance diagnosis was relevant to establish adequate follow-up protocols and to assess the prognosis and family risks. The information produced helps to delve into the description of the clinical characteristics of patients with pathogenic CNVs and/or VUS, and to detect critical regions associated with the phenotype, which is essential to optimize the process of interpretation of genomic imbalances. We hope to continue systematizing and strengthening networking in the public health system.

Keywords: CNVs, Array-CGH, Chromosomal Anomalies.

Resumen

En la actualidad, los estudios citogenómicos mediante array-CGH son los que ofrecen mayor rendimiento diagnóstico para la identificación de desbalances genómicos o CNVs, especialmente, en pacientes con trastornos del neurodesarrollo (TND) y recién nacidos con anomalías congénitas múltiples (ACM). Si bien los consensos

internacionales sugieren estos estudios como primera opción diagnóstica, su acceso en nuestro país es muy limitado. Aquí, presentamos el proceso de implementación de "Diagnóstico Citogenómico en el Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (HNRG)" basado en un enfoque de trabajo interdisciplinario para abordar de manera integral el proceso de diagnóstico, seguimiento y asesoramiento genético. El proceso de implementación de diagnóstico citogenómico se inició en el marco de subsidios de investigación (FONARSEC 2013, 2017, 2021 de MINCyT/ ANPCyT) y por GCBA (2018, 2020). En la primera etapa, se establecieron todos los requerimientos edilicios, equipamiento, insumos y formación de recursos humanos, y en la segunda etapa, se trabajó en la implementación de array-CGH en la red interdisciplinaria interna del Hospital Gutiérrez y luego, en formar una red de atención para el diagnóstico citogenómico y asesoramiento genético con profesionales de la Maternidad Sardá (MS). Se incluyeron pacientes de ambos sexos de 2 a 16 años, con TND, dismorfias y cariotipo normal, y recién nacidos con ACM. Se diseñaron los formularios de admisión de pacientes del HNRG y MS y se formalizó un circuito operativo para derivación. Se escribieron manuales operativos que especifican circuitos de consulta, derivación de muestras y entrega de informes. También se diseñó la base de datos y sistema de codificación para registro de la información. El análisis de resultados, valoración del impacto clínico y riesgos familiares se realizó en el marco de encuentros sistemáticos e interdisciplinarios. Se incluyeron 78 casos (73 TND y 5 ACM). Se detectaron CNVs patogénicas en 9/73 pacientes con TND y cariotipo normal (rendimiento diagnóstico=12.3%) y en 5/73 se detectó una CNV de significado incierto (VUS). En 4 pacientes, con TND y anomalías cromosómicas desbalanceadas, fue posible clarificar el reordenamiento y establecer los puntos de ruptura con elevada especificidad y sensibilidad. Se detectaron CNVs patogénicas en 2/5 recién nacidos con ACM (rendimiento diagnóstico=40%) y en 2/5 se detectó una VUS. En la población analizada se observó un mayor rendimiento diagnóstico en los menores de 2 años (4/16=25%) comparado con el resto de los grupos etarios. Nuestros resultados, así como estudios similares, demuestran que la técnica de array-CGH eleva el rendimiento diagnóstico de las pruebas genéticas al menos en un ~ 10% para los pacientes con TND y ACM. El diagnóstico de certeza fue relevante para establecer adecuados protocolos de seguimiento y para valorar el pronóstico y los riesgos familiares. La información generada contribuye a profundizar la descripción de las características clínicas de los pacientes con CNVs patogénicas y/o VUS, y a detectar regiones críticas asociadas al fenotipo, lo que es fundamental para optimizar el proceso de interpretación de desbalances genómicos. Esperamos seguir sistematizando y afianzando el trabajo en red en el sistema público de salud.

Palabras clave: CNVs, Array-CGH, Anomalías Cromosómicas.

Taking Care of the Evidence in the Forensic Genetics Laboratory El laboratorio de Genética Forense y el Cuidado de la Integridad de la Muestra

J. Gutierrez Brower^{1,*}; V. B. Engelmann¹; V. Dieminger¹; L. M. Iturrieta¹

1- Laboratorio de Genética Forense, Instituto de Genética Humana de Misiones, Parque de la Salud de Misiones. Misiones, Argentina.

* E-mail: jgutierrezbrower@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

Among the most relevant applications of Human Forensic Genetics we can name the biological investigation of filiation relationships, the study of biological remains of criminal interest, the resolution of identification problems and the generation of genetic databases. Currently, analysis of genetic variations between individuals is carried out through the study of STR (short tandem repeat) molecular markers and the amplification protocols have been optimized over the years, requiring less and less amount of initial DNA to be able to obtain a profile. This has allowed an increase in the number of cases resolved with Forensic Genetics techniques, however it has also brought about a greater probability of observing alleles from contamination in the profiles. Contamination, defined as the introduction of DNA into a sample after a responsible officer takes control of the scene, must be reduced to a minimum at the scene, during sample collection, subsequently in the laboratory and with the consumables used. Within the Forensic Genetics laboratory, the division of areas is recommended, first of all, delimiting physically the pre-amplification processes from the post-amplification processes. In second place, the processing of reference samples must be separated temporally and, if possible, spatially from the casework samples in order to avoid cross-contamination of samples. The control of reagents and consumables must be carried out periodically, and all technical processes must be done with great care to avoid transfer of biological material between samples. All actors linked to the protection, collection and analysis of forensic samples must take extreme care to ensure the integrity of the sample throughout the process. In Misiones constant training is done by the professionals that work in Forensic Genetics, who also give annual lectures to a variety of professionals who participate in evidence collection.

Keywords: Filiation, Integrity, Evidence.

Resumen

Entre las aplicaciones más relevantes de la Genética Forense Humana se encuentran la investigación biológica de relaciones de filiación, el estudio de vestigios biológicos de interés criminal, la resolución de problemas de identificación y la generación de bases de datos genéticos. Actualmente el análisis de las variaciones genéticas entre individuos se realiza a través del estudio de marcadores moleculares de tipo STR (short tandem repeat) y los protocolos de amplificación se han optimizado a lo largo de los años requiriendo de cada vez menos cantidad de ADN inicial para poder obtener un perfil. Esto ha permitido incrementar la cantidad de casos resueltos con técnicas de Genética Forense, sin embargo también ha traído aparejado una mayor probabilidad de observar alelos provenientes de contaminación en los perfiles. La contaminación, definida como la introducción de ADN a una muestra luego de que un oficial responsable toma control del lugar del hecho, debe reducirse a un mínimo en el lugar del hecho, durante la toma de muestra, en los consumibles utilizados y posteriormente en el laboratorio. Dentro del laboratorio de Genética Forense se recomienda la división de áreas, primordialmente delimitando de forma física los procesos de preamplificación de los de post-amplificación; además se debe separar temporalmente y, en lo posible, espacialmente el procesamiento de las muestras indubitadas de aquellas dubitadas con el fin de evitar el entrecruzamiento de muestras; el control de los reactivos y consumibles se debe realizar periódicamente, y todos los procesos técnicos deben realizarse con sumo cuidado para evitar transferencia de material biológico entre muestras. Todos los actores vinculados a la protección, el levantamiento y análisis de muestras forenses deberán extremar todos los cuidados para asegurar la integridad de la muestra durante todo el proceso.

Palabras clave: Filiación, Integridad, Evidencia.

The Achievement of the Province of Misiones: The Own Forensic Genetics Laboratory

El Logro de la Provincia de Misiones del Laboratorio de Genética Forense Propio

J. Gutierrez Brower^{1,*}; V. B. Engelmann¹; V. Dieminger¹; L. M. Iturrieta¹

1- Laboratorio de Genética Forense, Instituto de Genética Humana de Misiones, Parque de la Salud de Misiones. Misiones, Argentina.

* E-mail: jgutierrezbrower@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

On September 11, 2015, the Forensic Genetics Laboratory (LGF) of the Institute of Human Genetics of Misiones (IGeHM) began operating in the Health Park "Dr. Ramón Madariaga" of the Province of Misiones. It has specialized personnel and the latest generation of molecular analysis equipment. The Laboratory works through agreements signed in conjunction with the Superior Court of Justice of the province and provides services within the framework of several provincial laws. For the Judicial Branch, DNA analyzes are carried out to obtain genetic profiles, the results are interpreted, reports are prepared and any queries that may arise are answered. Since 2015, DNA analysis services have been offered in the field of Civil Justice in the province and since 2017 the service has been extended to the Criminal field. The IGeHM is, in addition, the entity in charge of carrying out the DNA analyzes framed in the Law XII- No. 31 of Free DNA, which establishes the free execution of the test for the benefit of people who lack economical means in civil cases. This is done upon request by the intervening Judge, in which the persons who must undergo the DNA parentage analysis and are covered by the Law are identified. The LGF-IGeHM also participates in generating autosomal and Y chromosome genetic profiles for the Provincial Registry of Persons Convicted of Crimes Against Sexual Integrity and the Provincial Bank of Digitized Genetic Fingerprints, which was sanctioned by law in 2010 (Law XIV – N° 10) and that operates within the scope of the Superior Court of Justice of the Province of Misiones. The LGF-IGeHM respects the guidelines proposed by the ISFG (International Society of Forensic Genetics), for the correct implementation of a quality system, in order to reduce to a minimum the possibility of contamination and ensure reliable results. Since 2015, the Laboratory participates annually in external quality controls, organized by various organizations such as the SAGF (Argentine Society of Forensic Genetics), SLAGF (Latin American Society of Forensic Genetics) and the ISFG, with satisfactory results in all of them. In the intercomparative exercises, several biological samples are analyzed, simulating real cases, and theoretical problems are solved using statistical tools. From the creation of the LGF-IGeHM until mid-2022, 1,244 cases were analyzed, of which 56% correspond to the civil field and 44% to the criminal field, reporting 5,869 genetic profiles in total. 318 civil cases framed under the Gratuity Law have been received. Profiles have been generated for incorporation into the Provincial Registry with more than 215 convicts. In the criminal field, 68% of the cases correspond to sexual abuse, 28% to homicides and 4% to other types of cases such as robberies, suicides, etc.

Keywords: Casuistry, Affiliation, Genetic Profiles.

Resumen

El 11 de Septiembre de 2015 comienza a funcionar el Laboratorio de Genética Forense (LGF) del Instituto de Genética Humana de Misiones (IGeHM) en el ámbito del Parque de la Salud de la Provincia de Misiones Dr. Ramón Madariaga. El mismo cuenta con personal especializado y equipamiento de análisis molecular de última generación. El Laboratorio trabaja a través de convenios firmados en conjunto con el Superior Tribunal de Justicia de la provincia y brinda servicios en el marco de varias leyes provinciales. Para el Poder Judicial se realizan los análisis de ADN para la obtención de perfiles genéticos, se interpretan los resultados, se confeccionan los informes y se evacúan las consultas que pudieran derivar. Desde el año 2015 se ofrecen servicios de análisis de ADN en el ámbito de la Justicia Civil de la provincia y desde el año 2017 el servicio se ha extendido al ámbito Penal. El IGeHM es, además, el ente encargado de realizar los análisis de ADN enmarcados en la Ley de Gratuidad XII- N°31, el cual establece

la gratuidad de la ejecución de la prueba para la filiación en beneficio de las personas que carezcan de medios económicos. Esto se realiza ante pedido por Oficio Judicial del Juez interviniente, en el cual se identifican las personas enmarcadas ante la Ley y a quienes se les debe realizar el análisis de filiación por ADN. El LGF-IGeHM participa también generando perfiles genéticos autosómicos y de cromosoma Y para el Registro Provincial de Condenados por Delitos Contra la Integridad Sexual y del Banco Provincial de Huellas Genéticas Digitalizadas, el cual fue sancionada por ley en el año 2010 (Ley XIV – N° 10) y que funciona en el ámbito del Superior Tribunal de Justicia de la Provincia de Misiones. El LGF-IGeHM respeta los lineamientos propuestos por la ISFG (Sociedad Internacional de Genética Forense), para la correcta implementación de un sistema de calidad, con el fin de reducir a un mínimo la posibilidad de contaminación y asegurar resultados confiables. Desde el año 2015, el laboratorio participa anualmente en controles de calidad externos, organizados por diversos organismos como la SAGF (Sociedad Argentina de Genética Forense), SLAGF (Sociedad Latinoamericana de Genética Forense) y la ISFG, con resultados satisfactorios en todos ellos. En los ejercicios intercomparativos se analizan varias muestras biológicas, simulando casos reales, y se resuelven problemas de tipo teórico mediante herramientas estadísticas. Desde la creación del LGF-IGeHM hasta mediados del año 2022 se analizaron 1244 casos, de los cuales el 56% corresponden al ámbito civil y el 44% al ámbito penal, informando 5869 perfiles genéticos en total. Se han recibido 318 casos civiles enmarcados bajo la Ley de Gratuidad. Se han generado perfiles para su incorporación al Registro Provincial de más de 215 condenados. En el ámbito penal el 68% de los casos corresponden a abusos sexuales, 28% a homicidios y el 4 % a otros tipos de casos como robos, suicidios, etc.

Palabras clave: Casuística, Filiación, Perfiles Genéticos.

Genetics in the Province of Chaco

La Genética en la Provincia del Chaco

Carolina Dellamea^{1,*}; Claudina Picón¹

1- Servicio de Genética Médica. Hospital Pediátrico "Dr. Avelino Castelán" Resistencia Chaco. Chaco, Argentina.

* E-mail: wawacaro@hotmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

The Province of Chaco has 1,000,000 inhabitants, with a large aboriginal population, as well as european colonies, which still persist as closed communities. This, together with geographic isolation, predisposes to consanguinity and inbreeding, very important factors in determining genetic conditions. In addition, there are other negative indicators such as a large part of its population below the poverty line and a high infant mortality rate. However, the prevalence of congenital anomalies does not exceed the expected (1.7%), probably due to a large underreporting. The "Avelino Castelán" Pediatric Hospital is the pediatric Reference Center of the province, and has had a Genetics Service since 2018, although the work in the area has been carried out uninterruptedly since 2007, since it began, jointly with the Garrahan Hospital the CAPABILITY project. The objective of which, was the training of health personnel in the investigation of congenital defects and was the engine that generated the demand in genetics, enabled the training of human resources and outlined the bases for the creation of the Service, focused on training as main tool. Currently, the genetics service has evaluated 4,300 patients for diagnosis, monitoring and genetic counseling. It also carries out consultations with national reference centers, sending samples, family workshops and training activities. The biggest perspectives are: sustainability over time and formation of a NEA Network with the aim of optimizing available resources.

Keywords: Genetics Service, Congenital and Genetic Anomalies.

Resumen

La Provincia del Chaco cuenta con 1.000.000 de habitantes, contando con una gran población aborigen, así como colonias europeas, que aún persisten como comunidades cerradas. Esto, junto al aislamiento geográfico, predispone a la consanguinidad y a la endogamia, factores muy importantes en la determinación de afecciones genéticas. Además, existen otros indicadores negativos como gran parte de su población por debajo de la línea de pobreza y una tasa de mortalidad infantil elevada. No obstante, la prevalencia de anomalías congénitas no supera la esperada (1,7 %), probablemente debido a un gran subregistro. El Hospital Pediátrico "Avelino Castelán" es el centro de referencia pediátrico de la Provincia, y cuenta con un Servicio de Genética desde el año 2018, aunque la labor en el área, se viene realizando desde el año 2007 en forma ininterrumpida, desde que se inició en forma conjunta con el Hospital Garrahan el proyecto "CAPABILITY". El cual tenía como objetivo, la capacitación del personal de salud en la pesquisa de defectos congénitos y fue el motor que generó la demanda en genética, posibilitó la formación de recursos humanos y delineó las bases para la creación del Servicio, centrado en la capacitación como principal herramienta. Actualmente el servicio de genética lleva evaluados 4300 pacientes, para diagnóstico, seguimiento y asesoramiento genético. Realiza además consultas con centros de referencia nacionales, envío de muestras, talleres de familias y actividades de capacitación. Las mayores perspectivas son: sostenibilidad en el tiempo y formación de una Red del Nordeste Argentino (NEA) con el objetivo de optimizar los recursos disponibles.

Palabras clave: Servicio de Genética, Anomalías Congénitas y Genéticas.

Resistance Mechanisms Associated with Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors in Philadelphia Positive Leukemias

Mecanismos de Resistencia Asociados al Tratamiento con Inhibidores de Tirocina Quinasa en Leucemias Philadelphia Positivas

Cristian A. Ferri^{1, 2, *}

1- Laboratorio de Biotecnología Molecular (BIOTECMOL). Instituto de Biotecnología Misiones “Dra. María Ebe Reca” (INBIOMIS). Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones. Misiones, Argentina.

2- Laboratorio de Diagnóstico de Neoplasias Hematológicas. Banco de Sangre Tejidos y Biológicos (BSTB) de la Provincia de Misiones. Misiones, Argentina.

* E-mail: cristianferri02@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

The *BCR::ABL1* chimeric gene is implicated in the pathogenesis of chronic myeloid leukemia (CML), but the precise molecular mechanisms that initiate leukemogenesis remain challenging to identify. Currently, the treatment of CML is based on tyrosine kinase inhibitors (TKIs) targeting the chimeric oncoprotein p210BCR-ABL1. Imatinib remains the primary choice for newly diagnosed CML patients, while second and third-generation TKIs have demonstrated superior rates of molecular response compared to standard doses of first-generation TKIs. However, it's important to consider that around 20-30% of treated patients eventually develop resistance to imatinib. Moreover, there is a subset of patients who do not respond to any of the currently available TKIs. The primary and well-documented cause of resistance is the presence of point mutations within the *BCR::ABL1* kinase domain. It's worth mentioning that the absence of mutations in *BCR::ABL1* does not guarantee treatment effectiveness. In addition to mutations, TKI resistance has been associated with other mechanisms, including clonal chromosomal evolution, *BCR::ABL1* amplification, pharmacogenomic variations, or activation of signaling pathways. Currently, our research group is investigating genes that could potentially serve as biomarkers of response to TKI therapy in CML patients. Our focus is on identifying alterations in genes encoding tyrosine kinases or src kinases and those involved in their regulation. We recently published a study on a genetic variant in PTEN-Long, a protein discovered in 2013, resulting from an alternative translation initiation site located upstream of the canonical AUG of PTEN, generating a 576-aminoacid protein instead of the expected 403-aminoacid protein. A 16-bp palindromic motif centered on the PTEN-Long initiation codon CUG513 is required for translation initiation. A single nucleotide variant (SNP) in the PTEN-Long gene, rs12573787, is located in the first exon relative to the CUG initiation site. In this case-control study, we assessed the association of genetic variants in PTEN-Long with the risk of developing CML and therapeutic response in the Argentinean population. We found that the A allele of the SNP rs12573787 was associated with the risk of CML, OR (95% CI) 1.71 (1.11–2.63) $p = 0.016$. Consistent with previous evidence that CML is more frequent in males, we found that the genetic risk of CML was limited to this gender. Unexpectedly, we also found that this association was limited to CML patients over 45 years of age. To the best of our knowledge, this is the first time that PTEN-Long rs1257378 has been studied in CML, and our results suggest that the A variant allele is a risk factor for the development of CML but is not associated with TKI treatment failure.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, Tyrosine Kinase Inhibitors, Mutations, *BCR-ABL1*-Independent Resistance Mechanisms.

Resumen

El gen quimérico *BCR::ABL1* está implicado en la patogénesis de la leucemia mieloide crónica (LMC), pero los mecanismos moleculares precisos que inician la leucemogénesis siguen siendo difíciles de identificar. Actualmente,

el tratamiento de la LMC se basa en inhibidores de tirosina quinasa (ITK) dirigidos a la oncoproteína quimérica p210BCR-ABL1. El imatinib sigue siendo la opción principal para los pacientes con LMC recién diagnosticados, mientras que los ITK de segunda y tercera generación han demostrado tasas superiores de respuesta molecular en comparación con las dosis estándar de ITK de primera generación. Sin embargo, es importante considerar que alrededor del 20-30% de los pacientes tratados, eventualmente desarrollan resistencia al imatinib. Además, hay un subconjunto de pacientes que no responden a ninguno de los ITK disponibles actualmente. La causa primaria y bien documentada de resistencia, es la presencia de mutaciones puntuales dentro del dominio quinasa *BCR::ABL1*. Vale la pena mencionar que la ausencia de mutaciones en *BCR-ABL1* no garantiza la efectividad del tratamiento. Además de las mutaciones, la resistencia a ITK se ha asociado con otros mecanismos, incluida la evolución cromosómica clonal, la amplificación del *BCR::ABL1*, las variaciones farmacogenómicas o la activación de vías de señalización. Actualmente nuestro grupo de trabajo se encuentra investigando genes potencialmente susceptibles de actuar como biomarcadores de respuesta a la terapia con ITK en pacientes con LMC, nuestro enfoque se centra en identificar alteraciones en genes que codifican tirosinas quinasas o src-quinasas y en aquellos involucrados en su regulación. Recientemente hemos publicado un estudio de una variante génica en PTEN-Long, una proteína descubierta en el año 2013, que resulta de un sitio alternativo de iniciación de traducción ubicado aguas arriba del AUG canónico de PTEN y genera una proteína de 576 aminoácidos en lugar de la proteína esperada de 403 aminoácidos. Un motivo palindrómico de 16 pb centrado en el codón de inicio PTEN-Long CUG513, es necesario para el inicio de la traducción. Una variante de nucleótido único (SNP) del gen PTEN-Long rs12573787 se localiza en el primer exón respecto al sitio de iniciación CUG. En este estudio de casos y controles se evaluó la asociación de variantes genéticas en PTEN-Long con el riesgo de desarrollar LMC y respuesta terapéutica en la población argentina. Se encontró que el alelo A del SNP rs12573787 estaba asociado con el riesgo de LMC, OR (IC 95 %) 1,71 (1,11–2,63) $p = 0,016$. De acuerdo con la evidencia previa de que la LMC es más frecuente en los hombres, encontramos que el riesgo genético de LMC se limitó a este género. Inesperadamente, también encontramos que esta asociación se limita a pacientes con LMC mayores de 45 años. Hasta donde sabemos, esta es la primera vez que PTEN-Long rs1257378 se estudió en LMC y nuestros resultados sugieren que el alelo de la variante A es un factor de riesgo para el desarrollo de LMC, pero no se asocia con el fracaso del tratamiento con ITK.

Palabras clave: Leucemia Mieloide Crónica, Inhibidores de Tirosina Quinasa, Mutaciones, Mecanismos de Resistencia Independientes de *BCR-ABL*

Identification of Biomarker Predictors of Relapse in the era of Treatment Discontinuation in Patients with Chronic Myeloid Leukemia

Identificación de Biomarcadores Predictores de Recaída en la era de la Suspensión del Tratamiento en Pacientes con Leucemia Mieloide Crónica

Paula Benegas^{1, 2, *}; Donovan Rivero^{1, 2}; Betiana Ziegler³;
Raquel Bengió³; Irene Larripa³; Pedro Zapata^{1, 2}; Cristian Ferri¹

1- Laboratorio de Biotecnología Molecular (BIOTECMOL). Instituto de Biotecnología Misiones "Dra. María Ebe Reca" (INBIOMIS). Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones. Misiones, Argentina.

2- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.

3- Laboratorio de Genética Hematológica, IMEX, CONICET, Academia Nacional de Medicina. Buenos Aires, Argentina.

* E-mail: paulabenegas0@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

CML is a chronic myeloproliferative neoplasm that accounts for 15-20% of adult leukemias. It is characterized by reciprocal and balanced translocation between chromosomes 9 and 22 [t(9;22)(q34;q11)], which generates the juxtaposition of the BCR and ABL1 genes originating an oncogenic protein with increased tyrosine kinase activity. The development of ITKs has significantly improved the survival and evolution of the disease owing to its effectiveness in the inactivation of oncogenic protein. Treatment of CML with ITKs can induce durable responses in most patients, however, primary and/or acquired resistance is observed in patients treated with first- and second-generation ITKs. There are several known mechanisms related to the failure of therapy with ITKs, including the acquisition of mutations in the ABL1 kinase domain, amplification of BCR::ABL1 at the genomic level, overexpression of transcripts, and mechanisms independent of BCR-ABL1, such as dysregulated gene expression. In this sense, MET, FOXO3, and CPEBs genes may be involved. The relevance of these genes in patients with CML during treatment with ITKs may be of great importance prior to treatment discontinuation. In this study we analyzed the expression of MET, FOXO3, CPEB1, CPEB2, CPEB3, and CPEB4 during TKI treatment. MET is a transmembrane tyrosine kinase receptor that mediates multiple signaling pathways that promote angiogenesis, proliferation, and cell survival. On the other hand, FOXO3 is a transcription factor involved in cell differentiation, growth and survival. The CPEBs gene family recognizes the cytoplasmic polyadenylation consensus sequence present in the untranslated 3' region of some mRNAs and recruits repression or translation activation machinery, thus indirectly regulating the poly(A) tail length of their target mRNAs. Peripheral blood samples were obtained from 35 patients and 29 healthy controls. Patients were divided into optimal responders (RO, n= 29) and resistant responders (RS, n=16) according to their response to therapy. Relative quantification of transcripts was performed by Real-Time PCR. MET was underexpressed in 55% of patients with a good response to treatment, indicating that therapy may have some action on the MET receptor or its signaling pathways. In contrast, overexpression of FOXO3 was observed in the same group of patients, suggesting that this gene may participate in the treatment response mechanism of the disease. On the other hand, CPEB1 and CPEB4 were found to be underexpressed in the resistant group of patients, positioning them as possible biomarkers of lack of response to be studied in these patients. The results obtained in this study could provide useful information for the search of new markers of response or failure to therapy.

Keywords: Chronic Myeloid Leukemia, Biomarker.

Resumen

La LMC es una neoplasia mieloproliferativa crónica que representa entre el 15 - 20% de las leucemias del adulto. Se caracteriza por presentar la translocación recíproca y balanceada entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)(q34;q11)], que genera la yuxtaposición de los genes BCR y ABL1 originando una proteína oncogénica con actividad de tirosina quinasa incrementada. El desarrollo de los Inhibidores de Tirosina Quinasa (ITKs) ha mejorado notablemente la sobrevida y evolución de la enfermedad debido a su gran efectividad en la inactivación de la proteína oncogénica. El tratamiento de la LMC con ITKs puede inducir respuestas duraderas en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, se observa resistencia primaria y/o adquirida en pacientes tratados con ITKs de primera y segunda generación. Existen varios mecanismos conocidos relacionados al fracaso de la terapia con ITKs, entre ellos la adquisición de mutaciones en el dominio quinasa del ABL1, amplificación del BCR::ABL1 a nivel genómico, sobreexpresión de transcritos o bien mecanismos independientes del BCR-ABL1 como la expresión desregulada de genes. En este sentido, los genes MET, FOXO3 y CPEBs podrían estar involucrados. La relevancia de estos genes en pacientes con LMC durante el tratamiento con ITKs puede ser de gran importancia previo a la suspensión del tratamiento. En este estudio se analizó la expresión de los genes MET, FOXO3, CPEB1, CPEB2, CPEB3 y CPEB4 en pacientes con LMC tratados con ITKs. El gen MET es un receptor de tirosina quinasa transmembrana que media múltiples vías de señalización que promueven angiogénesis, proliferación y supervivencia celular. Por otro lado, FOXO3 es un factor de transcripción que participa en la diferenciación, crecimiento y supervivencia celular. La familia de genes CPEBs reconocen la secuencia consenso de poliadenilación citoplasmática presente en la región 3' no traducida de algunos ARNm y reclutan las maquinarias de represión o de activación de la traducción, regulando de este modo indirectamente la longitud de la cola de poli(A) de sus ARNm targets. Para la realización de este trabajo se obtuvieron muestras de sangre periférica de 35 pacientes y 29 donantes sanos como grupo control. Los pacientes fueron divididos según su respuesta a la terapia en respondedores óptimos (RO) n= 29 y resistentes (RS) n=16. La cuantificación relativa de los transcritos se analizó por PCR en Tiempo Real. MET se encontró subexpresado en el 55% de los pacientes con buena respuesta al tratamiento, indicando que la terapia tendría alguna acción sobre el receptor MET o sus vías de señalización. En contraste, se observó una sobreexpresión de FOXO3 en el mismo grupo de pacientes, lo cual permitiría suponer que este gen participaría en los mecanismos de respuesta al tratamiento de la enfermedad. Por otro lado, los genes CPEB1 y CPEB4 se encontraron subexpresados en el grupo de pacientes resistentes, posicionándose como posibles biomarcadores de falta de respuesta, a estudiar en dichos pacientes. Los resultados obtenidos en este trabajo podrían aportar información útil en la búsqueda de nuevos marcadores de respuesta o falla a la terapia.

Palabras clave: Leucemia Mieloide Crónica, Biomarcador.

PTEN, a Potential Biomarker in Susceptibility to Cancer Development in Patients with Diabetes

PTEN, un Potencial Biomarcador en la Susceptibilidad al Desarrollo de Cáncer en Pacientes con Diabetes

Donovan A. Rivero^{1,2,*}; Pedro D. Zapata^{1,2}; Cristian A. Ferri¹

1- Laboratorio de Biotecnología Molecular (BIOTECMOL). Instituto de Biotecnología Misiones “Dra. María Ebe Reca” (INBIOMIS). Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones. Misiones, Argentina.

2- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET). Buenos Aires, Argentina.

* E-mail: donovanrivero@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

Diabetes mellitus type 2 (T2DM) is a metabolic disease related to obesity, and both are characterized by insulin resistance, generally defined as a reduction in the capacity of insulin to exert its metabolic effects on tissues. A strong association between T2DM and certain types of cancer has been reported. The main reasons for this association could be due to hyperglycemia, the relationship between insulin resistance and hyperinsulinemia, or because the link is indirect and mediated by common risk factors such as obesity. The PTEN (phosphatase and tension homologue) gene on chromosome 10q23.3 was the first phosphatase characterized as a tumor suppressor gene. PTEN protein controls nutrient metabolism in the body and cell growth, so variations in protein expression are closely related to metabolism and the risk of developing cancer. PTEN exerts its tumor-suppressive effect by regulating phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K). Through this kinase, intracellular signaling pathways of growth factors and insulin are connected. PI3K and, therefore, PTEN are involved in insulin's actions, and its signaling pathway is reduced in patients with T2DM. Possible causes of PTEN expression loss include mutations, genetic epigenetic silencing through promoter hypermethylation, and loss of heterozygosity at the PTEN locus. Hypermethylation of the PTEN promoter is considered an alternative mechanism of gene inactivation compared to mutations and deletions. In tumor cells, CpG regions of the promoters are methylated in most genes related to tumor suppressor activities and the control of normal cell growth. Gene “silencing” due to methylation in CpG islands allows the expression of oncogenes that trigger the carcinogenesis cascade. This study aims to evaluate the levels of gene and protein expression, as well as the methylation status of the PTEN promoter, as a biomarker for cancer development in patients with T2DM. For this purpose, healthy individuals, patients with diabetes, patients with cancer, and patients with both cancer and diabetes were recruited. Serum and whole blood samples were collected, and nucleic acids were extracted from total leukocytes. The degree of PTEN gene expression and the methylation status of the promoter were determined. Preliminary results showed that PTEN is overexpressed in individuals diagnosed with diabetes. Additionally, a higher degree of methylation of the PTEN promoter was observed in patients with both cancer and diabetes. These findings hold promise for understanding how PTEN mediates cancer development in patients with T2DM. Further studies could contribute to the development of more precise and personalized therapeutic approaches for cancer prevention and treatment in patients with T2DM.

Keywords: Suppressor Gene, Cancer, Diabetes Mellitus Type 2.

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 (DBTM2) es una enfermedad metabólica relacionada a la obesidad y ambas se caracterizan por un estado de resistencia a la insulina, generalmente definido como una reducción en la capacidad de la insulina para ejercer sus efectos metabólicos en los tejidos. Se ha reportado una fuerte asociación entre DBTM2 y determinados tipos de cáncer; las principales razones podrían deberse directamente a la hiperglucemia,

la relación de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia o a que la asociación es indirecta y mediada por factores de riesgo comunes a ambas condiciones, como por ejemplo la obesidad. El gen PTEN (phosphatase and tensin homologue) que se localiza en el cromosoma 10q23.3, fue la primera fosfatasa caracterizada como un gen supresor tumoral. La proteína PTEN controla el metabolismo de nutrientes en el organismo y el crecimiento celular, por lo cual variaciones en la expresión proteica está íntimamente relacionado al metabolismo y riesgo de contraer cáncer. PTEN ejerce su efecto supresor de tumores mediante la regulación del fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K). Es mediante esta quinasa que las vías de señalización intracelular de factores de crecimiento y de la insulina se relacionan. PI3K y por lo tanto PTEN, están involucrados en las acciones de la insulina, cuya vía de señalización se encuentra disminuida en pacientes con DBTM2. Las posibles causas de la pérdida de la expresión de PTEN incluyen mutaciones, epi-silenciamiento genético a través de la hipermetilación del promotor y una pérdida de la heterocigosidad en el locus de PTEN. La hipermetilación del promotor de PTEN es considerada como una alternativa a las mutaciones y deleciones como mecanismo de inactivación de genes. En células tumorales, las regiones CpG de los promotores se encuentran metiladas en la mayoría de los genes relacionados con actividades supresoras de tumores y de control del crecimiento celular normal. El "silenciamiento" génico debido a la metilación en las islas CpG permite la expresión de oncogenes que ponen en marcha la cascada de la carcinogénesis. El objetivo de este estudio es evaluar el nivel de expresión génica y proteica, así como el estado de metilación del promotor de PTEN, como biomarcador para el desarrollo de cáncer en pacientes con DBTM2. Para ello, se reclutaron individuos sanos, pacientes con diabetes, pacientes con cáncer y pacientes con cáncer y diabetes. Se tomaron muestras de sangre entera y los ácidos nucleicos fueron obtenidos a partir de los leucocitos totales. Se determinó el grado de expresión del gen PTEN y el estado de metilación del promotor. Los resultados preliminares obtenidos mostraron que PTEN se encuentra sobreexpresado en los individuos diagnosticados con diabetes, además, se observó un mayor grado de metilación del promotor de PTEN en los pacientes con cáncer y diabetes. Estos hallazgos son prometedores para comprender cómo PTEN interviene en el desarrollo de cáncer en los pacientes con DBTM2. Estudios posteriores podrían contribuir al desarrollo de enfoques terapéuticos más precisos y personalizados para la prevención y el tratamiento del cáncer en pacientes con DBTM2.

Palabras clave: Gen Supresor, Cáncer, Diabetes Mellitus Tipo 2.

Breast Cancer in the Province of Misiones: Identification of Potential Biomarkers

Cáncer de Mama en la Provincia de Misiones: Identificación de Potenciales Biomarcadores

Karina B. Acosta^{1,*}; María B. Mascheroni²; María S. Esnarriaga¹; María M. Tiscornia¹; Pedro D. Zapata¹

1- Laboratorio de Biotecnología Molecular. Instituto de Biotecnología Misiones. Facultad de Ciencias Exactas Químicas y Naturales. Universidad Nacional de Misiones. Misiones, Argentina.

2- Centro de Medicina Preventiva (PREDIGMA). Misiones, Argentina.

* E-mail: acostakb@fceqyn.unam.edu.ar

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

According to the latest data published by the Ministry of Health of the Province of Misiones, breast cancer (BC) is responsible for approximately 25% (147/691) of all deaths caused by tumors in women, which represents an important cause of morbidity and mortality in the province. More than 80% of breast carcinomas diagnosed in women are associated with a sporadic type; that is, cases that appear in a family with no BC history and whose tumors are mainly due to somatic mutations. For the identification of potential biomarkers in sporadic BC, research is mainly focused on the study of low penetrance genes. These genes present genetic variants that are found with greater frequency in the population and influence the risk of diseases; that is, they confer genetic susceptibility to cancer. Regarding to this, our research group has carried out a retrospective case-control study, which consisted of 87 samples of BC patients (mean age: 55.7 ± 12.2) and 125 cancer-free controls (mean age: 53.9 ± 13.9). The aim of the work was analyze ten genetic variants in seven low penetrance genes and their contribution to the risk of sporadic BC development. As a result, we have detected a significant association between the genetic variants rs121913279 (PIK3CA), rs4645878 (BAX), rs2279115 (BCL2) and susceptibility to sporadic development of BC. The association values detected reveal the potential utility of these variants as genetic markers for the identification of individuals with a differential susceptibility to sporadic breast cancer development. Otherwise, hereditary or familial BC represents between 5-20% of cases and is generally associated with early-onset pathology and the presence of mutations in high-penetrance genes (BRCA1, BRCA2, p53, pTEN and others frequently mutated in most human tumors). In the last 10 years there has been a notable increase in the incidence of cases in young women (≤ 50 years old) who also have negative results from the indicated conventional genetic tests (genetic panels). This could suggest that there are other additional genes involved in the early appearance of BC. However, the genetic and genomic data for this age group of patients are still poor. Genetic markers and their correlation with pathological parameters are important for the diagnosis, prognosis, management and prevention of BC. For this reason, there is a considerable interest in research genetic components involved in early carcinogenesis. In this context, our line of research is currently oriented towards characterizing the clinicopathological and molecular aspects of a group of young women (30 to 50 years old) diagnosed with BC in the province of Misiones, for whom there are no reported data. The results of this work will allow a better understanding of the processes involved in early carcinogenesis and will provide relevant information on the molecular biology and genetic epidemiology of this neoplasm in Misiones.

Keywords: Breast Cancer, Genetic Markers, Genetic Epidemiology.

Resumen

De acuerdo a los últimos datos publicados por el Ministerio de Salud de la Provincia de Misiones, el cáncer de mama (CM) es responsable de aproximadamente el 25% (147/691) del total de defunciones causadas por tumores en mujeres; con lo cual, representa una importante causa de morbimortalidad en la Provincia. Más del 80% de los

carcinomas mamarios diagnosticados en mujeres se asocian a un tipo esporádico; es decir, casos que aparecen en una familia sin antecedentes de la enfermedad y se deben principalmente a mutaciones somáticas. Para la identificación de potenciales biomarcadores en CM esporádico, las investigaciones se enfocan principalmente en el estudio de genes de baja penetrancia. Estos presentan variantes genéticas que se encuentran con mayor frecuencia en la población e influyen en el riesgo de padecer la enfermedad; es decir, confieren susceptibilidad genética al cáncer. En relación a lo expuesto, nuestro grupo de trabajo ha realizado un estudio retrospectivo de caso-control, a partir de un grupo de 87 pacientes con CM (edad promedio: 55.7 ± 12.2) y 125 controles, con el fin de analizar diez de variantes genéticas en siete genes de baja penetrancia y su contribución al riesgo de desarrollar CM esporádico. Como resultado, hemos detectado una asociación significativa entre las variantes genéticas rs121913279 (PIK3CA), rs4645878 (BAX), rs2279115 (BCL2) y la susceptibilidad de desarrollar CM esporádico en la población general. Los valores de asociación detectados ponen de manifiesto la potencial utilidad de estas variantes como marcadores genéticos en la identificación de individuos con una susceptibilidad diferencial de desarrollar CM esporádico. Por otra parte, el CM de tipo hereditario o familiar representa entre un 5-20% de los casos y generalmente se asocian con una edad temprana de aparición de la patología y con la presencia de mutaciones en genes de alta penetrancia (BRCA1, BRCA2, p53, pTEN y otros frecuentemente mutados en la mayoría de los tumores humanos). Llamativamente, en los últimos 10 años se ha evidenciado un incremento en la incidencia de casos en mujeres jóvenes (con edad ≤ 50 años) que resultan negativas para las pruebas genéticas convencionales indicadas (paneles genéticos). Esto podría sugerir que existen otros genes adicionales implicados en el inicio temprano del CM. Sin embargo, los datos genéticos y genómicos para este grupo etario de pacientes aún son escasos. Los marcadores genéticos y su correlación con los parámetros patológicos son importantes para el diagnóstico, pronóstico, manejo y prevención del CM. Es por ello, que es de particular interés investigar cuales son los componentes genéticos implicados en la carcinogénesis temprana. En este contexto, actualmente nuestra línea de investigación está orientado en caracterizar los aspectos clínico-patológicos y moleculares en un grupo de mujeres jóvenes (30 a 50 años de edad) diagnosticadas con CM de la provincia de Misiones, para las cuales no existen datos reportados. Los resultados de este trabajo permitirán una mejor comprensión de los procesos implicados en la carcinogénesis temprana y aportarán información de relevancia sobre la biología molecular y epidemiología genética de esta neoplasia en Misiones.

Palabras clave: Cáncer de Mama, Marcadores Genéticos, Epidemiología Genética.

Chromosomal Analysis in a Population Sample of Patients with Reproductive Problems of the Province of Misiones (1990-2019)

Análisis Cromosómicos en una Muestra Poblacional de Pacientes con Problemas Reproductivos de la Provincia de Misiones (1990-2019)

Lucila M. Garcete^{1,*}; Ivana N. Reinko¹; Jacqueline D. Caffetti¹;
Ana M. Melnichuk¹; Amada Rolon¹; Alberto S. Fenocchio¹

1- Laboratorio de Citogenética y Genética Humana (LACyGH). Universidad Nacional de Misiones (UNaM). Instituto de Previsión Social (IPS). Posadas, Misiones, Argentina.

* E-mail: lucila.garcete@fceqyn.unam.edu.ar

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

In Argentina, the rights of every person to motherhood, paternity, and reproductive health care, as part of human rights, is recognized by the National Constitution, international treaties and new laws, among which the most notable are: Law 25,673 on Sexual Health and Responsible Procreation and the National Law on Assisted Human Fertilization 26,862, enacted in Argentina in 2013. The latter law “aims to guarantee comprehensive access to medical care procedures and techniques for medically assisted reproduction” to all older people with reproductive problems. Although the passage of this law was important for a particular group of the population, it is also necessary to recognize that people can access the health system for a variety of situations related to reproductive health. To achieve this, it is important that the teams are prepared to assess each particular situation so that a timely response and attention can be given. In Reproductive Medicine, cytogenetics provides valuable information about the Chromosomal Genetic Factor, and the study of frequencies of chromosomal anomalies not only helps to improve the approach to reproductive problems, but also to propose new lines in the health system, which contributes to this improvement. The present study determined the frequencies of chromosomal anomalies in patients with reproductive problems or associated disorders that were referred to the UNaM-IPS Cytogenetics and Human Genetics Laboratory, over a period of 29 years (1990 to 2019) in the Province of Misiones, Argentina. A cross-sectional study was carried out with retrospective data collection, in 1231 patients referred from different Health Centers of the Province and medical offices, affiliated with the Social Security Institute, where the human cytogenetics service is provided. In addition, patient samples were analyzed during the period 2015 to 2019. Chromosome preparations were obtained by culturing lymphocytes in peripheral blood using the GTG Banding technique for the analysis of the entire chromosome complement. The C and NORs banding served to confirm and/or rule out polymorphic variants. The statistical data obtained showed that 3.49% (n=43) of the karyotypes presented chromosomal abnormalities, 95.46% (n=1175) were normal karyotypes and only 1% (n=13) of the cases, the karyotype could not be determined. Among the karyotypes with chromosomopathies, 55.81% (n=24) presented structural anomalies, while mosaics (structural and/or numerical) were observed in 32.56% (n=14) and 11.56% (n=5) chromosomal aneuploidies were detected. On the other hand, 1.36% (n=16) presented polymorphic variants. Likewise, it was possible to determine the presence of a 46, XY karyotype with a female phenotype. This work represents a pioneering analysis referring to cytogenetic data associated with reproductive problems.

Keywords: Human Cytogenetics, Fertility, Chromosomal Abnormalities, Province of Misiones.

Resumen

En Argentina, los derechos de toda persona a la maternidad, paternidad, y a la atención de su salud reproductiva, como parte de los derechos humanos están reconocidos por la Constitución Nacional, tratados internacionales y nuevas leyes, entre las cuales las más destacadas son: la Ley 25.673 de Salud sexual y Procreación Responsable y la Ley Nacional de Fertilización Humana Asistida 26.862, sancionada en Argentina en el 2013. Esta última “tiene por objeto garantizar el acceso integral a los procedimientos y técnicas médico asistenciales de reproducción

medicamente asistida” a todas las personas mayores de edad con problemas reproductivos. Si bien fue importante la sanción de esta ley para un grupo particular de la población, también es necesario reconocer que las personas pueden acceder al sistema de salud por una variedad de situaciones relacionadas con la salud reproductiva. Para ello, es importante que los equipos estén preparados para valorar cada situación particular de manera que se pueda dar una respuesta y atención oportuna. En Medicina Reproductiva, la citogenética aporta información valiosa sobre el Factor Genético Cromosómico, y el estudio de frecuencias de anomalías cromosómicas no sólo ayuda a mejorar el abordaje de problemas reproductivos, sino también a plantear nuevas líneas en el sistema de salud, que contribuyan a esta mejora. El presente estudio, determinó las frecuencias de anomalías cromosómicas en pacientes con problemas reproductivos o con trastornos asociados que fueron derivados al Laboratorio de Citogenética y Genética Humana UNaM-IPS, en un período de 29 años (1990 a 2019) en la Provincia de Misiones, Argentina. Se realizó un estudio transversal con recolección retrospectiva de datos, en 1231 pacientes derivados de diferentes Centros de Salud de la Provincia y consultorios médicos, afiliados al Instituto de Previsión Social, donde se brinda el servicio de citogenética humana.

Además, se analizaron muestras de pacientes durante el período 2015 a 2019. Las preparaciones cromosómicas se obtuvieron mediante el cultivo de linfocitos en sangre periférica empleando la técnica de Bando GTG para el análisis de todo el complemento cromosómico. Los bandeos C y NORs sirvieron para confirmar y/o descartar variantes polimórficas. Los datos estadísticos obtenidos evidenciaron que el 3,49 % (n=43) de los cariotipos presentaron anomalías cromosómicas, el 95,46 % (n=1175) fueron cariotipos normales y solo en un 1% (n=13) de los casos, el cariotipo no pudo determinarse. Dentro de los cariotipos con cromosomopatías un 55,81 % (n=24) presentaron anomalías estructurales, mientras que en el 32,56% (n=14) se observaron mosaicos (estructurales y/o numéricos) y en un 11,56% (n=5) se detectaron aneuploidías cromosómicas. Por otro lado, el 1,36% (n=16) presentaron variantes polimórficas. Asimismo, fue posible determinar la presencia de un cariotipo 46, XY con fenotipo femenino. Este trabajo representa un análisis pionero referido a datos citogenéticos asociados a problemas reproductivos.

Palabras clave: Citogenética Humana, Fertilidad, Anomalías Cromosómicas, Provincia de Misiones.

33-Year Contribution of the Cytogenetics and Human Genetics Laboratory (LACyGH) – UNaM – IPS Agreement

Contribución de 33 Años de Servicio del Laboratorio de Citogenética y Genética Humana (LACyGH) – Convenio UNaM – IPS

Gastón A. Sioli¹; Lucila M. Garcete^{1, *}; María F. Rivero¹; María J. Correa¹;
Jacqueline D. Caffetti¹; Ana M. Melnichuk¹; Amada G. Rolón¹; Alberto S. Fenocchio¹

1- Laboratorio de Citogenética y Genética Humana (LACyGH). Universidad Nacional de Misiones (UNaM). Instituto de Previsión Social de la Provincia de Misiones (IPS). Misiones, Argentina.

* E-mail: gastonsioli@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

In 1975, Professor Mario Rubén Beltrami proposed the creation of a “Human Cytogenetics Laboratory” with the aim of “promoting, teaching, and researching human genetics and cytogenetics.” This is how the Laboratory of Cytogenetics and Human Genetics (LACyGH) began and was founded, through the first agreement signed in 1976 between the Higher Institute of Teachers of the National University of Misiones (UNaM) and the provincial Ministry of Public Health. In its initial phase, LACyGH operated in the Pathology Pavilion of Dr. Ramón Madariaga Hospital. Later, in the 1980s, it moved to the facilities of the Clinical Analysis Laboratory of the Institute of Social Security of the province of Misiones, carrying out the training of human resources. Since 1991, cytogenetic services to members of the provincial health affiliates and hospital patients are provided. Over time, it incorporated additional services, infrastructure improvements, and equipment upgrades, which made it become a pioneer, collaborating with the teaching work in genetics degree program and connected UNaM with the community through genetic services, promoting the initial training of professionals and disseminating this discipline by engaging with the local and regional community. Initially, LACyGH primarily processed peripheral blood samples (PB), which was related to technical feasibility, ease of sample collection, the growing awareness of the utility of cytogenetic studies, and medical training. The second type of material introduced was spontaneous abortion material (SAM), reflecting changes in medical practices related to the management of miscarriage cases. Subsequently, LACyGH began conducting studies on bone marrow (BM) and lymph nodes (LN), highlighting the integration of chromosomal data as an essential tool in the diagnosis, prognosis, and treatment of oncohematological diseases. From 1990 to 2022, the LACyGH received and processed samples with the aim of establishing the karyotype, which made it possible to globally visualize the genome and identify chromosomal alterations, understand the causes and mechanisms that cause them, and provide prognostic information and therapeutic selection. Of a total of 5,649 samples analyzed, 3,048 cases were male and 2,601 cases were female. Regarding the type of biological material, 3976 SP samples, 1479 MO samples, 163 MAE samples and 31 GL samples were processed. Regarding cytogenetic results, 3908 normal karyotypes, 978 karyotypes with chromosomal abnormalities, and 763 studies without cell growth were obtained. These data serve to rethink and propose solutions to the inconveniences in obtaining the material, supplies and times, in order to obtain better preparations and results, increasing the efficiency of the service.

Keywords: Retrospective Analysis, Human Cytogenetics, Chromosomal Aberrations.

Resumen

Durante 1975, el Profesor Mario Rubén Beltrami propone la creación de un “Laboratorio de Citogenética Humana” que tendría por objeto la “difusión, enseñanza e investigación de la genética y citogenética humana”. Es así que como se inicia y es fundado el Laboratorio de Citogenética y Genética Humana (LACyGH), mediante el primer convenio suscripto en 1976 entre el Instituto Superior del Profesorado de la Universidad Nacional de Misiones (UNaM) y el Ministerio de Salud Pública provincial. En una primera etapa, el LACyGH funcionó en el Pabellón de Patología del Hospital Dr. Ramón Madariaga. Con posteridad, en la década de 1980, pasa a las instalaciones del

Laboratorio de Análisis Clínicos del Instituto de Previsión Social de la provincia de Misiones, cumpliendo con la formación de recursos humanos. A partir del año 1991, comienza la prestación de servicios citogenéticos a los afiliados a la obra social provincial y a los pacientes hospitalarios. Progresivamente fue incorporando prestaciones, mejoras en infraestructura y equipamientos, que hicieron que se constituya como pionero, colaborando con la labor docente de la Licenciatura en Genética y vinculando a la UNaM con la sociedad a través de la prestación de servicios de genética, promoviendo la formación inicial de profesionales y contribuyendo con la divulgación de esta disciplina, articulando acciones con la comunidad local y regional. El LACyGH comenzó procesando de manera casi exclusiva muestras de sangre periférica (SP), lo cual estuvo relacionado con las posibilidades técnicas, la mayor factibilidad y menor rigurosidad de dicho material, la difusión de la utilidad de los estudios citogenéticos y la formación de los médicos en actividad. El segundo material incorporado fue de material de aborto espontáneo (MAE), relacionado con el cambio en la conducta médica respecto al manejo de los casos de abortos espontáneos. Posteriormente, comenzó con estudios en médula ósea (MO), y en ganglios linfáticos (GL), lo cual refleja la incorporación al diagnóstico clínico de los datos cromosómicos como herramienta indispensable en la definición, pronóstico y tratamiento de las enfermedades oncohematológicas. Desde 1990 hasta 2022, el LACyGH recibió y procesó muestras con el objetivo de establecer el cariotipo, lo cual permitió visualizar en forma global el genoma e identificar alteraciones cromosómicas, comprender las causas y mecanismos que las provocan, y brindar información pronóstica y una selección terapéutica racional. De un total de 5649 muestras analizadas, 3048 casos resultaron de sexo masculino y 2601 casos de sexo femenino. Respecto al tipo de material biológico, se procesaron 3976 muestras de SP, 1479 muestras de MO, 163 muestras de MAE y 31 muestras de GL. En cuanto a los resultados citogenéticos, se obtuvieron 3908 cariotipos normales, 978 cariotipos con anomalías cromosómicas, y 763 estudios sin crecimiento celular. Sirvan estos datos para repensar y plantear soluciones sobre los inconvenientes tanto en la obtención del material, insumos y tiempos, a fin de obtener mejores preparados y resultados, aumentando la eficiencia del servicio.

Palabras clave: Análisis Retrospectivos, Citogenética Humana, Alteraciones Cromosómicas.

Fingerprint Pattern with 2D:4D Ratio Calculation in Children with Diagnosis of Dyslexia: Cross-sectional Descriptive Study of Dermatoglyphs as External Genetic Biomarkers

Patrón de la Huella Dactilar con el Cálculo de la Proporción 2D:4D en Niños con Diagnóstico de Dislexia: Estudio Descriptivo Transversal de los Dermatoglifos como Biomarcadores Genéticos Externos

Gilda F. Mezger¹; Carola Cheroki¹

1- Centro de Investigación, Facultad de Ciencias de la Salud – UCAMI. Misiones, Argentina.

* E-mail: carolacheroki@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

During the embryonic stage, the development of the nervous system involves the precise migration of neuronal precursor cells. Alterations in the migration pattern impact the neuronal organization causing disorders, such as dyslexia, which are characterized by difficulties in learning academic skills related to reading and writing. Its heterogeneous genetic transmission pattern does not allow offering a specific diagnostic test. In this project we seek to contribute to the diagnosis of "borderline" dyslexic children through the use of External Genetic Biomarkers such as fingerprints. These evaluate the information obtained to infer whether the individual carries a haplotype "protective" or a "risk" haplotype for developing dyslexia. Dermatoglyphics patterns (arc, loop or whorl) along with the calculation of the 2D:4D ratio seeking to identify a factor "phenodeviant," occurring in a specific window of time during development embryonic, which simultaneously causes a failure in neuronal migration and a specific dermatoglyphics pattern in the dyslexic child. Our results concluded that: Biomarkers can be used as complementary tool for the diagnosis of dyslexia. Being a man can be considered as a risk factor and patients with dyslexia have a greater proportion of fingerprints with simple designs and a smaller number of ridges, being the loop the most representative. The best extremity to study them is the left hand and the best digits correspond to the little finger and the middle finger, presenting both large loop percentages.

Resumen

Durante el período embrionario, el desarrollo del sistema nervioso implica la precisa migración de células precursoras neuronales. Alteraciones en el patrón de migración impactan en la organización neuronal causando trastornos, como la Dislexia, que se caracteriza por dificultades en el aprendizaje de habilidades académicas relacionadas con la lecto-escritura. Su patrón de transmisión genético heterogéneo no permite ofrecer un estudio diagnóstico específico. En este proyecto buscamos contribuir al diagnóstico de niños disléxicos "borderline" mediante el uso de los Biomarcadores Genéticos Externos como las huellas dactilares. Éstas evalúan la información obtenida para inferir si el individuo porta un haplotipo "protector" o un haplotipo "de riesgo" de desarrollar Dislexia. Se copilaron, caracterizaron y compararon los patrones dermatoglíficos (arco, bucle o verticilo) junto al cálculo de la proporción 2D:4D buscando identificar un factor "fenodesviante", ocurrido en una ventana específica de tiempo durante el desarrollo embrionario, que causa en simultáneo una falla en la migración neuronal y un patrón dermatoglífico específico en el niño disléxico. Nuestros resultados concluyeron que: los Biomarcadores pueden ser utilizados como herramienta complementaria para el diagnóstico de Dislexia. Ser varón puede ser considerado como un factor de riesgo y los pacientes con Dislexia presentan una mayor proporción de huellas dactilares con diseños simples y número de crestas menor, siendo el bucle el más representativo. La mejor extremidad para estudiarlos es la mano izquierda y los mejores dígitos corresponden al dedo meñique y al dedo medio, presentando ambos grandes porcentajes de bucle.

Applied statistics as an educational tool for undergraduate genetics students within the curriculum of biostatistics and experimental design, informed by data and insights from the Institute of Human Genetics

Estadística aplicada como herramienta didáctica para alumnos de Licenciatura en Genética en la Cátedra de Bioestadística y Diseño Experimental basados en datos e informaciones brindadas por el Instituto de Genética Humana

Eliseo G. Villalba¹; Rodrigo E. F. Bogado²; Esteban E. Rolón^{1, *}

1- Universidad Nacional de Misiones (UNaM). Posadas, Misiones, Argentina.

2- Parque de la Salud de la Provincia de Misiones. Área de Bioinformática. Instituto de Genética Humana de Misiones (IGeHM). Posadas, Misiones, Argentina.

* E-mail: prof.rolon@gmail.com

Received: 17/10/2023; Accepted: 10/11/2023

Abstract

The conventional teaching of statistics has been subject to constant criticism over time. According to researchers, these methods provide students with few tools applicable to their future professional careers. This monotonous and loosely connected teaching to genetics contributes to increased negative attitudes towards this discipline and a higher failure rate. Furthermore, concepts are generally taught from a purely formal approach, lacking real-world examples that students can relate to in their future work in the field of genetics. At the National University of Misiones (UNaM), “Biostatistics and Experimental Design” is crucial for Genetics Bachelor’s students. Despite covering descriptive, inferential, and multivariate statistics, the dropout rate has become a significant issue. Almost half of enrolled students fail to regularize the subject, and many do not pass it in the first examination sessions. To address this challenge, collaboration between the University and the Human Genetics Institute (IGeHM) was sought. IGeHM promotes genetic education and focuses on topics directly related to the profile of a geneticist, including research on genetic diseases such as cancer. Cancer risk analysis involves estimating the probabilities of carrying a genetic variant and evaluating risks based on individual and family factors. IGeHM collects data from cancer patients, generating a variety of relevant variables. The aim of this work was to increase the rate of regular students in Biostatistics and Experimental Design and stimulate greater interest by using real data provided by IGeHM related to cancer. The methodology used was a mixed approach, combining qualitative and quantitative methods, with a descriptive and exploratory scope. Data were obtained from student surveys and analysis of approval rates. According to our surveys, most students had little or no knowledge of statistics before taking the course (76%), and only a minority had experience with health and genetics-related statistics (15%). A lack of understanding of key statistical concepts was also observed (50%). This highlights the need for more effective statistics teaching in the context of genetics. The collaboration with IGeHM has been enriching by providing real data related to cancer. This collaboration has led to increased student participation, achieving more meaningful learning observed thus far. In conclusion, it was proven that the strategy was beneficial for improving statistics learning in the context of genetics, contributing to the increased rate of regular students (11% increase), and enriching pedagogical devices to achieve more real-world-linked learning. In this context, further research is considered to continue refining teaching strategies and achieve a greater impact on student performance.

Keywords: Genetics, Applied Statistics, Education.

Resumen

La enseñanza tradicional de la estadística ha sido objeto de críticas constantes a lo largo del tiempo, según investigadores estos métodos proporcionan a los estudiantes pocas herramientas necesarias para ser aplicadas en su futura carrera profesional. Esta enseñanza monótona y con poca vinculación a la genética contribuye a incrementar actitudes negativas hacia esta disciplina y aumentar la tasa de desaprobados. Por otra parte, en general se enseñan los conceptos desde un enfoque puramente formal, careciendo de ejemplos del mundo real que los estudiantes puedan relacionar con su futuro trabajo en el campo de la genética. En la Universidad Nacional de Misiones, "Bioestadística y Diseño Experimental" es fundamental para los estudiantes de Licenciatura en Genética. Esta materia abarca desde la estadística descriptiva, inferencial y estadística multivariada. Sin embargo, la tasa de abandono se ha convertido en problemas significativos para la carrera; casi la mitad de los alumnos inscritos no logra regularizar la asignatura, y muchos de ellos no la aprueban en las primeras mesas de examen. Para abordar esta problemática, se buscó colaboración entre la Universidad y el Instituto de Genética Humana (IGeHM). El IGeHM fomenta la educación en genética y aborda temas directamente relacionados con el perfil de un genetista. Esto incluye la investigación sobre enfermedades genéticas como el cáncer. El análisis del riesgo del cáncer implica estimar las probabilidades de ser portador de una variante genética y evaluar los riesgos basados en factores individuales y familiares. El IGeHM recopila datos de pacientes con cáncer generando una variedad de variables relevantes. Este trabajo tuvo como objetivo principal incrementar la tasa de alumnos regulares en Bioestadística y Diseño Experimental y despertar un mayor interés mediante la utilización de datos reales proporcionados por el IGeHM en relación al cáncer. La metodología utilizada fue un enfoque mixto combinando métodos cualitativos y cuantitativos, con un alcance descriptivo y exploratorio. Los datos se obtuvieron de encuestas a estudiantes y análisis de las tasas de aprobación. Según nuestras encuestas la mayoría de los estudiantes tenían un conocimiento nulo o bajo saberes sobre estadística antes de cursar la asignatura (76%), y sólo una minoría ha tenido experiencia con estadísticas relacionadas con la salud y genética (15%). También se observó una falta de comprensión de conceptos estadísticos claves (50%). Esto destaca la necesidad de una enseñanza más efectiva de la estadística en el contexto de la genética. La colaboración con el IGeHM ha sido enriquecedora al proporcionar datos reales relacionados con el cáncer. Esta colaboración ha llevado a una mayor participación de los estudiantes logrando aprendizajes más significativos observados hasta el momento. En conclusión se comprobó que la estrategia fue beneficiosa para mejorar los aprendizajes de la estadística en el contexto de la genética; logrando así contribuir al aumento en la tasa de regulares (11% de aumento), y al enriquecimiento de los dispositivos pedagógicos para lograr aprendizaje más vinculado al mundo real. En este contexto se considera continuar investigando para seguir perfeccionando las estrategias didácticas y así lograr un mayor impacto en el rendimiento de los estudiantes.

Palabras claves: Genética, Estadística Aplicada, Enseñanza de la Estadística.