



# Endocrinología, Diabetes y Nutrición



## 1 - APLICACIÓN DE TECNOLOGÍAS DE SECUENCIACIÓN MASIVA EN EL ABORDAJE MOLECULAR DE HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

C.E. Bernal Barquero<sup>1</sup>, M. Martín<sup>1</sup>, R.C. Geysels<sup>1</sup>, V. Peyret<sup>1</sup>, P. Papendieck<sup>2</sup>, A.E. Chiesa<sup>2</sup>, M. Signorino<sup>3</sup>, G. Testa<sup>3</sup>, M. Miras<sup>3</sup> y J.P. Nicola<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Argentina. <sup>2</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez. Buenos Aires. Argentina. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología. Hospital de Niños de la Santísima Trinidad. Córdoba. Argentina.

### Resumen

**Introducción:** La causa endocrina prevenible más común (1:2.000-3.000 neonatos) de retraso mental irreversible es el hipotiroidismo congénito (HC), que es la deficiencia funcional de las hormonas tiroideas al nacer. Hoy en día se recomienda realizar el diagnóstico molecular de HC, sin embargo, un gran porcentaje de pacientes con HC (90-95% en pacientes con disgenesia (DIS) y 12-55% en pacientes con dishormonogénesis (DISH)) no tienen una mutación genética identificable.

**Objetivos:** Implementar el diagnóstico molecular de HC mediante la secuenciación de genes candidatos en pacientes con fenotipos definidos y secuenciación de nueva generación (SNG) mediante el análisis de exomas y paneles de genes asociados a la enfermedad, y validar las variantes genéticas encontradas. En función de un fenotipo sugestivo de deficiencia en el transporte de yoduro (DTI) se estudiaron 19 pacientes con diagnóstico de HC permanente con DIS o DISH: 9 a nivel de gen candidato, otros 9 mediante la secuenciación de un panel de genes y 2 por secuenciación de exoma.

**Métodos:** Se aisló DNA genómico de sangre periférica y se secuenció el gen candidato *slc5a5* por el método de Sanger. Un panel de 17 genes se secuenció con la tecnología Ion Torrent, el estudio del exoma fue mediante un secuenciador de Illumina y el análisis de variantes se realizó con el software B-platform. Se hicieron análisis *in silico* e *in vitro* de las variantes encontradas en heterocigosis compuesta.

**Resultados:** Se encontraron 14 variantes nuevas en genes clave para síntesis hormonal tiroidea: 7 para el gen *slc5a5*, 5 en el gen *tg*, 1 en *duox2* y otra en *foxo1*. En el exoma se halló una nueva variante en el gen *pfkfb2*, no asociado antes con la enfermedad. Las bases moleculares del HC aún no están bien definidas. Evidenciamos una eficiencia diagnóstica de DTI del 55% y de HC del 32%.

**Conclusiones:** Estas tecnologías proporcionan nuevas ideas en la patogénesis del HC en pacientes sin diagnóstico etiológico.