**TL 22
ESTUDIO MOLECULAR DE GENES DE LA VÍA RAS/MAPK EN PACIENTES CON CRIPTORQUIDIA AISLADA**

Fernando Rodríguez Convertino1, Carla Vallejos Concha1, Nancy Unanue Morales1, María Isabel Hernández Cárdenas1, Alex Muñoz Gallardo1, Soledad Célis Lagos2, Karen Heath3, María Teresa López Sáez2, Fernando Cassorla Goduloff1
1 Instituto de Investigaciones Materno Infantil - Universidad de Chile, 2 Departamento de Urología Pediátrica - Hospital Clínico San Borja Arriarán, 3 Instituto de Genética Médica y Molecular – Hospital Universitario La Paz - Madrid - España

**Introducción:** La criptorquidia es un hallazgo frecuente en pacientes con RASopatias, las cuales son causadas por alteraciones en genes de la vía Ras/MAPK. Recientes publicaciones sugiere una fuerte asociación entre la criptorquidia y genes de la vía Ras/MAPK.

**Objetivos:** Determinar si pacientes con criptorquidia aislada presentan mutaciones o variaciones en el número de copias en genes de la vía Ras/MAPK.

**Sujetos y Métodos:** Doscientos cuarenta y dos pacientes con criptorquidia fueron reclutados y clasificados en tres grupos de estudio (G1, G2 y G3), de acuerdo a su talla y presencia de fenotipo sugerente de RASopatía. Se extrajo ADN genómico para análisis molecular de los genes PTPN11, SOS1, KRAS, NRAS, HRAS, RAF1, BRAF, MAP2K1 y MAP2K2. El análisis molecular incluyó i) rastreo de mutaciones a través de técnica High ResolutionMelting (HRM) seguido de secuenciación y ii) determinación de variaciones en el número de copias mediante hibridación genómica comparativa (aCGH) y SNPsarray.

**Resultados:** Ciento noventa y cinco pacientes fueron clasificados como criptorquidias aisladas (G1) [Edad (años): 6,4 ±0,3; talla (SDS): 0,3 ±0,09]; 17 como criptorquidias con talla baja, pero sin fenotipo sugerente de RASopatía (G2) [Edad (años): 5,9 ±0,9; talla (SDS): -1,9 ±0,12] y 30 como criptorquidias con fenotipo sugerente de RASopatias (G3) [Edad (años): 6,5 ±0.8; talla (SDS): -1,5 ±0,22]. El análisis molecular del grupo con criptorquidia aislada (G1) mostró una sustitución sinónima (BRAF\_p.Q456Q) en dos pacientes; cuatro sustituciones sin sentido (SOS1\_ p.R497Q, BRAF\_ p.F595L, NRAS\_ p.T50I y MAP2K2\_ p.Y134C) y microduplicaciones del gen RAF1 en tres pacientes. En el caso del grupo G2 se detectó una sustitución sin sentido (BRAF\_p.W619C) en un paciente. Finalmente, la evaluación del grupo G3 permitió la identificación de 5 mutaciones patogénicas (PTPN11\_p.E139D, PTPN11\_p.285L, PTPN11\_p.T468M, SOS1\_p.R552G y HRAS\_p.G12S) previamente asociadas a RASopatias y dos microduplicaciones de RAF1. El análisis de la sustitución sinónima BRAF\_p.Q456Q con el programa ESEfinder 2.0 predice que podría alterar el proceso de edición del mRNA de BRAF. Por otra parte, las sustituciones sin sentido encontradas en el grupo con criptorquidia aislada (G1) han sido asociadas a Síndromes de Noonan y Cardio-facio-cutaneo. Finalmente, microduplicaciones similares de RAF1 han sido descritas en pacientes con rasgos de RASopatias y aplasia testicular.

**Conclusiones:** Reportamos el primer estudio de genes de la vía Ras/MAPK en una cohorte de pacientes con criptorquidia aislada. Estos resultados sugieren que pacientes con criptorquidia aislada pueden presentar alteraciones (mutaciones o variaciones en el número de copias) en genes de la vía Ras/MAPK.

**Financiamiento:** Proyecto Fondecyt 1140450