

Acta Pediátrica *de México*

<https://doi.org/10.18233/apm.v44i2.2676>

Volumen 44 Suplemento 1, 2023

ISSN: 0186-2391

e-ISSN: 2395-8235

MEMORIAS DEL FORO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

19 al 21 de abril de 2023

Coordinadora General: Dra. Sara Frías

La integración de estas memorias fueron realizadas por:

Dra. Emiy Yokoyama Rebollar

Dra. María del Mar Sáez de Ocariz Gutiérrez

Editor emérito*

Dr. Jorge Espino Vela

Editor en jefe

Dr. Felipe Aguilar Ituarte

Editora ejecutiva

Psic. Cinthya Tapia Ponce

Editor técnico

Mtro. Edgar Rivas Zúñiga

Editores Asociados

Dr. Raúl Calzada León

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Dra. Sara Frías Vázquez

Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM, Ciudad de México.

Dra. María del Carmen Sánchez Pérez

Universidad Autónoma Metropolitana, Ciudad de México.

Dr. Mario Acosta Bastidas

Instituto Nacional de Pediatría

Encargados de sección

Artículos originales

Dr. Marcelino Esparza Aguilar

Dr. Gabriel López Velazquez

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Artículo de revisión a propósito de un caso clínico

Dra. Roció Aidée Castillo Díaz

Dr. Miguel Ángel Rodríguez Weber

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Caso de sesión anatomoclínica

Dra. Cecilia Ridaura Sanz

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Artículos de revisión

Dr. Saul Lugo Reyes

Dra. Emiy Yokoyama

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Criterios pediátricos

Dra. Rosalía Garza Elizondo

Dra. Nuria Francisco-Revilla Estivill

Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México.

Comité Editorial y de Arbitraje

Dr. Ricardo Acosta Rodríguez, Hospital Ángeles Torreón, Ciudad de Torreón

Dr. Carlos Baeza Herrera, Hospital General Guadalupe Victoria, Texcoco, Estado de México

Dra. Eulalia Baselga Torres, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Dra. Vanessa Bosch Canto, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Eduardo Bracho Blanchet, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

MD Antonio Gabriel Cabrera, Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine Houston, TX, USA

MD. PhD José Antonio Castro Rodríguez, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile

Dr. Hugo Ceja Moreno, Hospital Civil Fray Antonio Alcalde, Guadalajara, Jalisco, México

Dr. Enrique Chacón Cruz, CEO and Founder of Think Vaccines

MD, PhD Antonio Condino Neto, Institute of Biomedical Sciences, University of Sao Paulo

Dr. Alberto Contreras Verduzco, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Eduardo de la Teja Ángeles, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Luis de la Torre Mondragón, University of Pittsburgh Medical Center at Children's Hospital of Pittsburgh, Pensilvania, USA

Dr. Jesús de Rubens Figueroa, Instituto Nacional de Pediatría, Cd. de México

Dra. Carola Durán McKinster, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Nuria Francisco Revilla Estivill, Hospital Médica Sur, Ciudad de México

Dr. Silvestre Frenk, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Silvestre García de la Puente, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Arturo Gómez Pedrosos Balandrano, Hospital López Mateos ISSSTE, Ciudad de México

Dra. Ariadna González del Ángel, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. José Francisco González Zamora, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Hugo Juárez Olguín, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Ismael Lares Asseff, Instituto Politécnico Nacional, Durango, Durango

Dr. Pablo Lezama del Valle, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

Dr. José Luis Mayorga Butrón, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Diana Molina Valdespino, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Verónica Fabiola Morán Barroso, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

Dr. José Martín Palacios Acosta, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Marcia Rosario Pérez Dosal, Hosp. Gral. Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México

Dr. Manuel Pombo Arias, Universidad de Santiago de Compostela, España

Dr. Rodolfo Rivas Ruiz, Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México

Dr. Iván Rolando Rivera González, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Patricia Saltigeral Simental, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Karla Alejandra Santos Jasso, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Ana Luisa Sesman Bernal, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Mario Soto Ramos, Hosp. Infantil de Especialidades Chihuahua, Chihuahua, México
MD, Ph. D. Ftos Margarita Terán García, University of Illinois at Urbana-Champaign, Chicago, Illinois, USA

Dra. Gabriela Tercero Quintanilla, Hosp. Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

Dra. Atlántida Margarita Raya, Hosp. Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

Dr. Manuel Gil Vargas, Hospital General de Puebla Eduardo Vázquez Navarro, Puebla, México

Dra. Marcela Vela Amieva, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dr. Salvador Villalpando Carrión, Hospital Infantil de México, Ciudad de México

Dra. Dina Villanueva García, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Ciudad de México

Dra. Emiy Yokoyama Rebollar, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Martha Margarita Zapata Tarres, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Dra. Flora Zárate Mondragón, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

Acta Pediátrica de México es el Órgano Oficial del Instituto Nacional de Pediatría. Revista bimestral. Editor responsable: Dr. Felipe Aguilar Ituarte. Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores. La reproducción parcial o total de este número sólo podrá hacerse previa autorización del editor en jefe. Toda correspondencia relacionada con el contenido y suscripciones deberá dirigirse al editor en jefe. Correo electrónico: editor@actapediatrica.org.mx

Acta Pediátrica de México: Certificado de Licitud de Título número 2860. Certificado de Licitud de Contenido número 1833. Registro de Reserva del Derecho de Autor número 04-1986-000000000264-102. Autorizada como Publicación Periódica por Sepomex; Registro núm. PP09-1503. Publicación indizada en Periódica (<http://dgb.unam.mx/periodica.html>), en el Directorio de Revistas Latindex (<http://www.latindex.org>), en la Base de Datos Internacional de EBSCO (MedicLatina) y en Scopus. Publicación realizada, comercializada y distribuida por **Edición y Farmacia SA de CV** (Nieto Editores®). Cerrada de Antonio Maceo 68, colonia Escandón, 11800 Ciudad de México. Teléfono: 5678-2811. Para todo asunto relacionado con las suscripciones dirigirse a: Instituto Nacional de Pediatría, Oficina de Publicaciones Médicas. Insurgentes Sur 3700-C, colonia Insurgentes Cuicuilco. Teléfono directo: 9150-6229; conmutador: 1084 0900, extensión 1112.



Instituto Nacional de Pediatría

Acta Pediátrica de México

CUERPO DE GOBIERNO

Dra. Mercedes Macías Parra
Directora General

Lic. Agustín Arvizu Álvarez
Director de Planeación

Dra. Sara Elva Espinosa Padilla
Directora de Investigación

M. en C. Heriberto Caballero Ortega
Subdirector de Medicina Experimental

Dr. Luis Xóchihua Díaz
Director de Enseñanza

Dra. Marcia Rosario Pérez Dosal
Subdirectora de Investigación Médica

Dra. Amalia Guadalupe Bravo Lindoro
Directora Médica

Dra. Claudia Laura Calderón Jiménez
Jefa Depto. Educación Médica Continua

Lic. Gregorio Castañeda Hernández
**Encargado de la Dirección
de Administración**

COMISIÓN COORDINADORA DEL FORO

Coordinadora General: Dra. Sara Frías

Dra. Alejandra Aquino Andrade

Dr. Gabriel López Velázquez

Dra. Leticia Belmont Martínez

Dra. Julieta G. Mendoza Torreblanca

Dra. Laura Berrón Ruiz

Dr. Alfredo de Jesús Rodríguez Gómez

M. en C. Heriberto Caballero Ortega

Dr. Julio César Rojas Castañeda

Dr. Juan Luis Chávez Pacheco

Dra. Carolina Romo González

Dr. Marcelino Esparza Aguilar

Dra. María del Mar Sáez de Ocariz Gtz.

Dr. Moisés Oscar Fiesco Roa

Dra. Leda Carolina Torres Maldonado

Dr. Saúl Gómez Manzo

Dr. José Antonio Velázquez Aragón

Dr. Alejandro G. González Garay

Dra. Marcela Vela Amieva

Dr. José Francisco González Zamora

Dra. Rosa María Viguera Villaseñor

Dra. Emiy Yokoyama Rebollar

MEMORIAS DEL FORO DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA



INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

19 al 21 de abril de 2023

Coordinadora General: Dra. Sara Frías

Acta Pediátrica de México

Volumen 44, Suplemento 1, 2023

CONTENIDO

CONTENTS

1 JORNADA. MIÉRCOLES 19 DE ABRIL 2023

1 DAY. WEDNESDAY, APRIL 19, 2023

SESIÓN I

Moderadores: Dra. Nancy E. Aguilar Gómez y Dr. Luis Fernando Valenzuela Moreno

- S2** **Detección de daño cromosómico y mutacional en pacientes con anemia de Fanconi**
Silvia Sánchez-Sandoval, Marco A. Mejía-Barrera, Antonio Paz-Martínez, Pedro Reyes-Jiménez, Bertha Molina, Benilde García-de Teresa, Moisés Fiesco-Roa, Angélica Monsiváis-Orozco, Sara Frías
- S4** **Evidencia de nuevos alérgenos de manzana mediante inmunoproteómica**
Angélica Torres-Arroyo, Juan Martínez-Aguilar, Aramiz López-Durán, Gerardo López-Pérez, Sandra Bautista-García, David Mendoza-Hernández, Horacio Reyes-Vivas
- S5** **Aberraciones cromosómicas no clasificadas como indicador de inestabilidad genómica en muestras de sobrevivientes con linfoma de Hodgkin**
Sandra Ramos, Bertha Molina, Sara Frías

SESIÓN II

Moderadores: Dr. Eduardo Espinosa Garamendi y Dr. Edgar Alejandro Medina Torres

- S8** **Genotipificación de *Toxoplasma gondii* en animales centinela de Campeche, México, revelan variantes potencialmente virulentas**
Luis Fernando Valenzuela-Moreno, Claudia Patricia Rico-Torres, Elvira Robles-González, Alonzo Alvar Cruz-Tamayo, Miguel Huchin-Cab, Jonathan Pérez-Flores, Luz Belinda Ortiz-Alegría, Irma Cañedo-Solares, Héctor Luna-Pastén, Carlos Cedillo-Peláez, Lizbeth Xicoténcatl-García, Fernando García-Lacy, Heriberto Caballero-Ortega
- S10** **Capacidad funcional medida con prueba de caminata de 6 minutos y su asociación con el control metabólico en niños con Diabetes mellitus tipo 1**
Nelly F. Altamirano-Bustamante, Rubén Alba-Medina, Laura Camacho-León, Alejandro Gabriel Garay-González, Enrique Carbajal-Ruiz, Alejandro Valderrama-Hernández, Hortencia Montesinos-Correa, Roberto Valero-Izaguirre, Raúl Calzada-León, Myriam M Altamirano-Bustamante

SESSION I

Moderators: Dra. Nancy E. Aguilar Gómez y Dr. Luis Fernando Valenzuela Moreno

- S2** **Detection of chromosomal and mutational damage in patients with Fanconi Anemia**
Silvia Sánchez-Sandoval, Marco A. Mejía-Barrera, Antonio Paz-Martínez, Pedro Reyes-Jiménez, Bertha Molina, Benilde García-de Teresa, Moisés Fiesco-Roa, Angélica Monsiváis-Orozco, Sara Frías
- S4** **Evidence of novel apple allergens using an immunoproteomics approach**
Angélica Torres-Arroyo, Juan Martínez-Aguilar, Aramiz López-Durán, Gerardo López-Pérez, Sandra Bautista-García, David Mendoza-Hernández, Horacio Reyes-Vivas
- S5** **Unclassified chromosomal aberrations as an indicator of genomic instability in samples from survivors with Hodgkin's lymphoma**
Sandra Ramos, Bertha Molina, Sara Frías

SESSION II

Moderators: Dr. Eduardo Espinosa Garamendi y Dr. Edgar Alejandro Medina Torres

- S8** ***Toxoplasma gondii* genotyping in sentinel animals from Campeche, México reveal potentially virulent variants**
Luis Fernando Valenzuela-Moreno, Claudia Patricia Rico-Torres, Elvira Robles-González, Alonzo Alvar Cruz-Tamayo, Miguel Huchin-Cab, Jonathan Pérez-Flores, Luz Belinda Ortiz-Alegría, Irma Cañedo-Solares, Héctor Luna-Pastén, Carlos Cedillo-Peláez, Lizbeth Xicoténcatl-García, Fernando García-Lacy, Heriberto Caballero-Ortega
- S10** **Functional capacity evaluated with 6/minute walk test and its association with metabolic control in children**
Nelly F. Altamirano-Bustamante, Rubén Alba-Medina, Laura Camacho-León, Alejandro Gabriel Garay-González, Enrique Carbajal-Ruiz, Alejandro Valderrama-Hernández, Hortencia Montesinos-Correa, Roberto Valero-Izaguirre, Raúl Calzada-León, Myriam M Altamirano-Bustamante

- S12** La investigación traslacional en su forma más disruptiva: ¿qué aprendimos de *Giardia lamblia* para tratamientos contra el cáncer?
Gabriel López-Velázquez, Sergio Enríquez-Flores, José I. De la Mora-De la Mora, Itzhel García-Torres, Luis A. Flores-López, Cynthia Fernández-Lainez
- S14** Biomarcadores para predecir enfermedades autoinmunes en pacientes con inmunodeficiencias común variable (IDCV)
Ma. Guadalupe Velásquez-Ortíz, Abigail J Saldaña-Solano, Patricia O'Farrill-Romanillos, Selma Scheffer-Mendoza,⁴ Marco A Yamazaki-Nakashimada, Sara E. Espinosa-Padilla, **Laura Berrón-Ruiz**
- S16** Estudio de la expresión de la acetilcolinesterasa (AChE) en linfocitos T normales y en células de leucemia linfoblástica aguda tipo T
Luis Antonio Flores-López, Itzhel García-Torres, Ignacio de la Mora-de la Mora, Gabriel López-Velázquez, Natalia Juliette Muñoz-Palacios, José Luis Gómez-Olivares, Sergio Enríquez-Flores

2 JORNADA. JUEVES 20 DE ABRIL

SESIÓN III

Moderadores: Dr. Sergio Juárez Méndez y Dr. Eduardo López Corella

- S19** Análisis y expansión del fenotipo neurológico en pacientes con anemia de Fanconi
Moisés Fiesco-Roa, Armando Hernández-Rodas, Alfredo de Jesús Rodríguez, Gilberto Gómez-Garza, Sara Frías, Benilde García de Teresa
- S21** Características bioquímicas y moleculares de pacientes con deficiencia de cobalamina tipo C en el Instituto Nacional de Pediatría
Cynthia Fernández-Lainez, Marcela Vela-Amieva, Isabel Ibarra-González, Daniela Mancera-Hernández, Leticia Belmont-Martínez, Sara Guillén-López, Lizbeth López-Mejía, Rosa Itzel Carrillo-Nieto
- S23** Impacto de la pandemia COVID-19 en los factores socioeconómicos familiares de pacientes quirúrgicos intervenidos en el INP
Citlali Ayala-Galván, Ailema J. González-Ortiz, Jorge A. García-Carrillo, Silvia G. Ramírez-Ramírez, Mireya Zamorate-Martínez, Mariana Santos-Cortés, José Francisco González-Zamora
- S25** EPC1 participa en la reparación de enlaces covalentes cruzados en el DNA
Cecilia Ayala-Zambrano, **María del Rocío Juárez-Velázquez**, Benilde García-de Teresa, Sara Frías, Leda Torres, Alfredo Rodríguez
- S27** Asociación entre manifestaciones clínicas y variantes de un solo nucleótido en el gen *vdr* en pacientes con síndrome de Turner
Rehotbevely Barrientos-Rios, Rafael Velázquez-Cruz, José Velázquez-Aragón, Luz María Torres-Espindola, Camilo Villaroel-Cortés, Silvia Sánchez, Sara Frías
- S29** La genotipificación de aislamientos de *toxoplasma gondii* revela cepas atípicas y potencialmente virulentas en México
Claudia Patricia Rico-Torres, Luis Fernando Valenzuela-Moreno, Héctor Luna-Pastén, Carlos Cedillo-

- S12** Translational research in its most disruptive form: what have we learned from *Giardia lamblia* for cancer treatments?
Gabriel López-Velázquez, Sergio Enríquez-Flores, José I. De la Mora-De la Mora, Itzhel García-Torres, Luis A. Flores-López, Cynthia Fernández-Lainez
- S14** Biomarkers to predict autoimmune diseases in patients with common variable immunodeficiencies (CVID)
Ma. Guadalupe Velásquez-Ortíz, Abigail J Saldaña-Solano, Patricia O'Farrill-Romanillos, Selma Scheffer-Mendoza,⁴ Marco A Yamazaki-Nakashimada, Sara E. Espinosa-Padilla, **Laura Berrón-Ruiz**
- S16** Study of the expression of acetylcholinesterase (AChE) in normal T lymphocytes and in T-type acute lymphoblastic leukemia cells
Luis Antonio Flores-López, Itzhel García-Torres, Ignacio de la Mora-de la Mora, Gabriel López-Velázquez, Natalia Juliette Muñoz-Palacios, José Luis Gómez-Olivares, Sergio Enríquez-Flores

DAY 2. THURSDAY, APRIL 20

SESSION III

Moderators: Dr. Sergio Juárez Méndez y Dr. Eduardo López Corella

- S19** Analysis and expansion of the neurological phenotype in patients with Fanconi anemia
Moisés Fiesco-Roa, Armando Hernández-Rodas, Alfredo de Jesús Rodríguez, Gilberto Gómez-Garza, Sara Frías, Benilde García de Teresa
- S21** Molecular and biochemical characteristics of patients with inherited cobalamin disorder type C at the National Institute of Pediatrics
Cynthia Fernández-Lainez, Marcela Vela-Amieva, Isabel Ibarra-González, Daniela Mancera-Hernández, Leticia Belmont-Martínez, Sara Guillén-López, Lizbeth López-Mejía, Rosa Itzel Carrillo-Nieto
- S23** Impact of the COVID-19 pandemic on family socioeconomic factors of surgical patients at the National Institute of Pediatrics
Citlali Ayala-Galván, Ailema J. González-Ortiz, Jorge A. García-Carrillo, Silvia G. Ramírez-Ramírez, Mireya Zamorate-Martínez, Mariana Santos-Cortés, José Francisco González-Zamora
- S25** EPC1 collaborates in the repair of DNA interstrand crosslinks
Cecilia Ayala-Zambrano, **María del Rocío Juárez-Velázquez**, Benilde García-de Teresa, Sara Frías, Leda Torres, Alfredo Rodríguez
- S27** Association between clinical manifestations and single nucleotide variants in the *vdr* gene in patients with Turner syndrome
Rehotbevely Barrientos-Rios, Rafael Velázquez-Cruz, José Velázquez-Aragón, Luz María Torres-Espindola, Camilo Villaroel-Cortés, Silvia Sánchez, Sara Frías
- S29** Genotyping of *toxoplasma gondii* isolates from México reveal atypical and potentially virulent strains
Claudia Patricia Rico-Torres, Luis Fernando Valenzuela-Moreno, Héctor Luna-Pastén, Carlos Cedillo-

Peláez, Dolores Correa, Elizabeth Morales-Salinas,
José Juan Martínez-Maya, Bruna Farias-Alves, Hilda
Fátima Jesús-Pena, Heriberto Caballero-Ortega

SESIÓN IV

Moderadores: Dras. María del Mar Sáez de Ocariz Gutiérrez
y Dra. Cynthia Fernández Lainez

- S32 Farmacocinética poblacional del Midazolam durante la sedación en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor**
Ana María del Carmen Flores-Pérez, Luis Alfonso Moreno-Rocha, Norma Angélica Noguez-Méndez, Juan Luis Chávez-Pacheco, Janett Flores-Pérez, Delfina Ortiz-Marmolejo, Lina Andrea Sarmiento-Argüello, Blanca Ramírez-Mendiola
- S34 Incremento en el gasto energético en reposo, menor masa y fuerza muscular en población pediátrica con VIH: estudio transversal, pareado**
Andrea Franco-Oliva, Beatriz Adriana Pinzón-Navarro, Ximena León-Lara, Martha Cecilia Martínez-Soto, Javier Ordoñez-Ortega, Ana Pardo-Cutiérrez, Martha Guevara-Cruz, Alda Daniela García-Guzmán, Azalia Ávila-Nava, Laura Guevara-Pedraza, Isabel Medina-Vera
- S36 Bullying como predictor de conductas suicidas en adolescentes mexicanos**
Abigail Casas-Muñoz, Ángel Eduardo Velasco-Rojano, Aarón Rodríguez-Caballero, Arturo Loredó-Abdalá
- S38 La exposición *in vitro* a insecticidas modifica la expresión y metilación génica**
María del Pilar Navarrete-Meneses, Consuelo Salas-Labadía, Rocío Juárez-Velázquez, Dafné Moreno-Lorenzana, Fernando Gómez-Chávez, Alberto Olaya-Vargas, Patricia Pérez-Vera
- S40 RIAO como un marcador temprano de falla de célula β y predictor de síndrome metabólico en niños con DM2**
Nelly F Altamirano-Bustamante, María Belén Mosquera-Andrade, Mónica Janeth Castillo-Urías, Miguel Ángel Blanco-Urriarte, Alejandro Gabriel González-Garay, Cristina Revilla-Monsalve, Eulalia Piedad Garrido-Magaña, Raúl Calzada-León, Myriam M Altamirano-Bustamante

3 JORNADA. VIERNES 21 DE ABRIL

SESIÓN V

Moderadores: Dra. María Edith González Serrano y M. en C. Bertha Molina Álvarez

- S43 La respuesta de miRNAs al daño tipo ICL en el DNA**
Ulises E Juárez, Consuelo Salas, Cecilia Ayala-Zambrano, Alfredo Rodríguez, Sara Frías
- S45 Prediciendo la circunferencia de la cintura**
Bryan V Phillips-Farfán

Peláez, Dolores Correa, Elizabeth Morales-Salinas,
José Juan Martínez-Maya, Bruna Farias-Alves, Hilda
Fátima Jesús-Pena, Heriberto Caballero-Ortega

SESSION IV

Moderators: Dras. María del Mar Sáez de Ocariz Gutiérrez
y Dra. Cynthia Fernández Lainez

- S32 Population pharmacokinetics of midazolam during sedation in pediatric patients undergoing minor surgery**
Ana María del Carmen Flores-Pérez, Luis Alfonso Moreno-Rocha, Norma Angélica Noguez-Méndez, Juan Luis Chávez-Pacheco, Janett Flores-Pérez, Delfina Ortiz-Marmolejo, Lina Andrea Sarmiento-Argüello, Blanca Ramírez-Mendiola
- S34 Increased resting energy expenditure, lower muscle mass and strength in the pediatric population with HIV: a cross-sectional, paired study**
Andrea Franco-Oliva, Beatriz Adriana Pinzón-Navarro, Ximena León-Lara, Martha Cecilia Martínez-Soto, Javier Ordoñez-Ortega, Ana Pardo-Cutiérrez, Martha Guevara-Cruz, Alda Daniela García-Guzmán, Azalia Ávila-Nava, Laura Guevara-Pedraza, Isabel Medina-Vera
- S36 Bullying as a predictor of suicidal behavior in mexican adolescents**
Abigail Casas-Muñoz, Ángel Eduardo Velasco-Rojano, Aarón Rodríguez-Caballero, Arturo Loredó-Abdalá
- S38 *In vitro* exposure to insecticides modifies gene expression and methylation**
María del Pilar Navarrete-Meneses, Consuelo Salas-Labadía, Rocío Juárez-Velázquez, Dafné Moreno-Lorenzana, Fernando Gómez-Chávez, Alberto Olaya-Vargas, Patricia Pérez-Vera
- S40 RIAO as an early biomarker of β -cell failure and predictor biomarker of metabolic syndrome in children with type 2 diabetes mellitus**
Nelly F Altamirano-Bustamante, María Belén Mosquera-Andrade, Mónica Janeth Castillo-Urías, Miguel Ángel Blanco-Urriarte, Alejandro Gabriel González-Garay, Cristina Revilla-Monsalve, Eulalia Piedad Garrido-Magaña, Raúl Calzada-León, Myriam M Altamirano-Bustamante

DAY 3. FRIDAY, APRIL 21

SESSION V

Moderators: Dra. María Edith González Serrano y M. en C. Bertha Molina Álvarez

- S43 The miRNAs response after induction of DNA Inter-Strand Crosslinks**
Ulises E Juárez, Consuelo Salas, Cecilia Ayala-Zambrano, Alfredo Rodríguez, Sara Frías
- S45 Predicting waist circumference**
Bryan V Phillips-Farfán

- S46** Aplicación de un método analítico para la cuantificación de buprenorfina en plasma de pacientes pediátricos sometidos a cirugía ortopédica
Liliana Rivera-Espinosa, Edelmira Solorio-López, Eréndira Vicencio-Rosas, Juan Luis Chávez-Pacheco
- S48** Validez de constructo de un instrumento de evaluación de la participación de los padres/cuidadores en las sesiones de intervención temprana
Miriam Figueroa-Olea, Rolando Rivera-González, Patricia Muñoz-Ledo-Rábago, Edith Mariana Álvarez-Gutiérrez
- S50** Fuerza de esqueleto apendicular como marcador de sarcopenia en niños y adolescentes con diabetes mellitus con insatisfacción de la imagen corporal
Nelly F. Altamirano-Bustamante, Alejandro Valde-rrama-Hernández, Ana Daniela Ballesteros, Miguel Ángel Blanco-Uriarte, Hortencia Montesinos-Correa, Chiharu Murata, Raúl Calzada-León, Myriam M. Altamirano-Bustamante
- S52** El paisaje espacial e inmune de los carcinomas de células escamosas de pacientes con anemia de Fanconi
Alfredo de Jesús Rodríguez-Gómez, Pablo Siliceo-Portugal, Ada Junquera-Mencia, Fernando Pérez-Villatoro, Angela Szabo, Ashwini Nagaraj, Luis Ángel Flores-Mejía, Anna Laury, Eunike Velleuer, Anniina Färkkilä

SESIÓN VI

Moderadores: Dra. Esther Lieberman Hernández y M. en C. Silvia R. Sánchez Sandoval

- S55** Hallazgos no descritos y precisiones sobre el fenotipo dermatológico en pacientes con anemia de Fanconi
Andrea Venegas-Andrade, Marimar Sáez-de-Ocariz, Moisés Fiesco-Roa, Sonia Toussaint-Caire, Sara Frías, Benilde García-de Teresa
- S57** ¿Qué distingue a las mujeres con anemia de Fanconi que se embarazan?
Benilde García-de Teresa, Burak Altintas, Moisés Fiesco-Roa, Leda Torres, Pedro Reyes, Bertha Molina, Mónica Aguinaga, Francisco Ibargüengoitia, Alfredo Rodríguez, Neelam Giri, Blanche P Alter, Sara Frías
- S59** Modelo booleano de la elección de la vía de reparación de las rupturas de doble hebra en el DNA
Leda Torres, Cecilia Ayala-Zambrano, Sara Frías, Benilde García-de Teresa, Eugenio Azpeitia, Luis Mendoza, Alfredo Rodríguez
- S61** Las subclases IgG3/IgG2, IgG3/IgG1 e IgA son potenciales biomarcadores de transmisión vertical y de daño clínico en recién nacidos con toxoplasmosis congénita
Irma Cañedo-Solares, Dolores Correa, Héctor Luna-Pastén, Luz Belinda Ortiz-Alegría, Fernando Gómez-Chávez, Lizbeth Xicoténcatl-García, Luisa Díaz-García, Carlos E. Canfield-Rivera

- S46** Application of an analytical method for the quantification of buprenorphine in plasma of pediatric patients undergoing orthopedic surgery
Liliana Rivera-Espinosa, Edelmira Solorio-López, Eréndira Vicencio-Rosas, Juan Luis Chávez-Pacheco
- S48** Construct validity of an instrument for the evaluation of the parents/caregivers participation in early intervention sessions
Miriam Figueroa-Olea, Rolando Rivera-González, Patricia Muñoz-Ledo-Rábago, Edith Mariana Álvarez-Gutiérrez
- S50** Appendicular skeletal strength as a marker of sarcopenia in children and adolescents with diabetes mellitus with dissatisfied body image
Nelly F. Altamirano-Bustamante, Alejandro Valde-rrama-Hernández, Ana Daniela Ballesteros, Miguel Ángel Blanco-Uriarte, Hortencia Montesinos-Correa, Chiharu Murata, Raúl Calzada-León, Myriam M. Altamirano-Bustamante
- S52** The spatial tumor and immune landscape of ffpe squamous carcinomas from patients with fanconi anemia
Alfredo de Jesús Rodríguez-Gómez, Pablo Siliceo-Portugal, Ada Junquera-Mencia, Fernando Pérez-Villatoro, Angela Szabo, Ashwini Nagaraj, Luis Ángel Flores-Mejía, Anna Laury, Eunike Velleuer, Anniina Färkkilä

SESSION VI

Moderators: Dra. Esther Lieberman Hernández y M. en C. Silvia R. Sánchez Sandoval

- S55** New dermatological findings and precisions of skin phenotype in patients with Fanconi anemia
Andrea Venegas-Andrade, Marimar Sáez-de-Ocariz, Moisés Fiesco-Roa, Sonia Toussaint-Caire, Sara Frías, Benilde García-de Teresa
- S57** What distinguishes women with Fanconi anemia who have pregnancies?
Benilde García-de Teresa, Burak Altintas, Moisés Fiesco-Roa, Leda Torres, Pedro Reyes, Bertha Molina, Mónica Aguinaga, Francisco Ibargüengoitia, Alfredo Rodríguez, Neelam Giri, Blanche P Alter, Sara Frías
- S59** A boolean network model of the DNA double-strand break repair pathway choice
Leda Torres, Cecilia Ayala-Zambrano, Sara Frías, Benilde García-de Teresa, Eugenio Azpeitia, Luis Mendoza, Alfredo Rodríguez
- S61** IgG3/IgG2, IgG3/IgG1 and IgA subclasses are potential biomarkers of vertical transmission and clinical damage in newborns with congenital toxoplasmosis
Irma Cañedo-Solares, Dolores Correa, Héctor Luna-Pastén, Luz Belinda Ortiz-Alegría, Fernando Gómez-Chávez, Lizbeth Xicoténcatl-García, Luisa Díaz-García, Carlos E. Canfield-Rivera

1 JORNADA.
MIÉRCOLES 19 DE ABRIL 2023

SESIÓN I

Moderadores: Dra. Nancy E. Aguilar Gómez y
Dr. Luis Fernando Valenzuela Moreno



Detección de daño cromosómico y mutacional en pacientes con anemia de Fanconi

Detection of chromosomal and mutational damage in patients with Fanconi Anemia

Silvia Sánchez-Sandoval,¹ Marco A. Mejía-Barrera,¹ Antonio Paz-Martínez,¹ Pedro Reyes-Jiménez,¹ Bertha Molina,¹ Benilde García-de Teresa,¹ Moisés Fiesco-Roa,¹ Angélica Monsiváis-Orozco,² Sara Frías,^{1,3}

ANTECEDENTES. La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad hereditaria, con inestabilidad cromosómica y predisposición a desarrollar síndrome mielodisplásico (SMD) y leucemia mieloide aguda (LMA). La médula ósea (MO) de algunos pacientes presenta aberraciones cromosómicas clonales (CCA) en los cromosomas 1, 3 y 7, asociadas a SMD/LMA; se desconoce si las aberraciones no clonales (NCCA) aumentan con la edad, al tiempo que aparecen las clonas de 1, 3 y 7. La inestabilidad cromosómica es característica común a cáncer y envejecimiento, por lo que se propone que estos pacientes presentan envejecimiento prematuro.

OBJETIVO. Identificar si las NCCA y CCA incrementan con la edad en pacientes AF y determinar si presentan firmas mutacionales de envejecimiento.

MATERIALES Y MÉTODOS. Muestras de MO y sangre periférica (SP) de 26 pacientes AF. Análisis de cariotipo y FISH en linfocitos en interfase con sondas LSI para 1q25, 3q27, 7q31 y CEP7; DNAg para secuenciación de exoma y determinación del perfil mutacional.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Encontramos que las NCCA en todos los pacientes tienden a incrementar con la edad (Figura 1). Las CCA se encontraron en 7/26 pacientes >8años de edad, >67% de éstas en los cromosomas 1, 3 y/o 7. Otras CCA fueron monosomía 9, del (3p13) y dup (2p25). El FISH en SP sólo detectó una clona presente en MO de un paciente AF. Se encontraron las firmas mutacionales: ID83, DBS78A y SBS96A/SBS96B éstas formadas por las firmas SBS46, SBS5, SBS29, SBS41, SBS1, de las cuales 1 y 5 están asociadas a envejecimiento.

CONCLUSIONES. El estudio de SP no refleja los hallazgos en MO. En todos los pacientes AF hubo NCCA y su frecuencia tiende a aumentar con la edad. Las CCA incluyen cromosomas 1, 3 y 7, lo que indica evolución clonal hacia cáncer. En todos encontramos firmas asociadas a envejecimiento. Los resultados apoyan la hipótesis de envejecimiento prematuro en AF.

PALABRAS CLAVE. anemia de Fanconi, inestabilidad cromosómica, envejecimiento.

Abstract

BACKGROUND. Fanconi anemia (FA) is a hereditary disease with chromosomal instability and a predisposition to developing myelodysplastic syndrome (MDS) and acute myeloid leukemia (AML). The bone marrow (BM) of some FA patients presents clonal chromosome aberrations (CCA) in chromosomes 1, 3, and 7, associated with MDS/AML; however, it is not known whether non-clonal aberrations (NCCA) increase with age, at the same time that clones 1, 3, and 7 appear. Chromosomal instability is a common hallmark of cancer and aging, so it has been proposed that FA patients present premature aging.

OBJECTIVE. To identify if the NCCA and CCA increase with the age of FA patients and to determine if they present mutational signatures of aging.

¹ Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría

² Servicio de Hematología, Instituto Nacional de Pediatría

³ Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Campo de conocimiento:
Clínica

Correspondencia:

sanchezsilvia2000@yahoo.com.mx
ssanchezs@pediatria.gob.mx

MATERIALS AND METHODS. BM and peripheral blood (PB) samples from 26 AF patients. Karyotype analysis and FISH in interphase lymphocytes, with LSI probes for 1q25, 3q27, 7q31, and CEP 7; gDNA extraction for exome sequencing and mutational profiling.

RESULTS AND DISCUSSION. We found NCCA in all FA patients; the frequency of NCCA seems to increase with the age of the patients (Figure 1). CCA was found in 7/26 patients >7 years old. >67% of the ACCs were on chromosomes 1, 3, and/or 7. Other CCAs were monosomy 9, del(3p13) and dup(2p25). FISH in PB only detected one clone present in MO from an AF patient. We found the mutational signatures: ID83, DBS78A and SBS96A/SBS96B, these formed by the signatures SBS46, SBS5, SBS29, SBS41, SBS1, of which 1 and 5 are associated with aging.

CONCLUSIONS. The PB study does not reflect the findings in MO. In all FA patients, there was NCCA, and its frequency increases with age. CCA include chromosomes 1, 3, and 7, indicating clonal evolution toward cancer. In all patients, we found signatures associated with aging, which supports the hypothesis of premature aging in FA.

KEYWORDS. Fanconi anemia, chromosomal instability, aging.

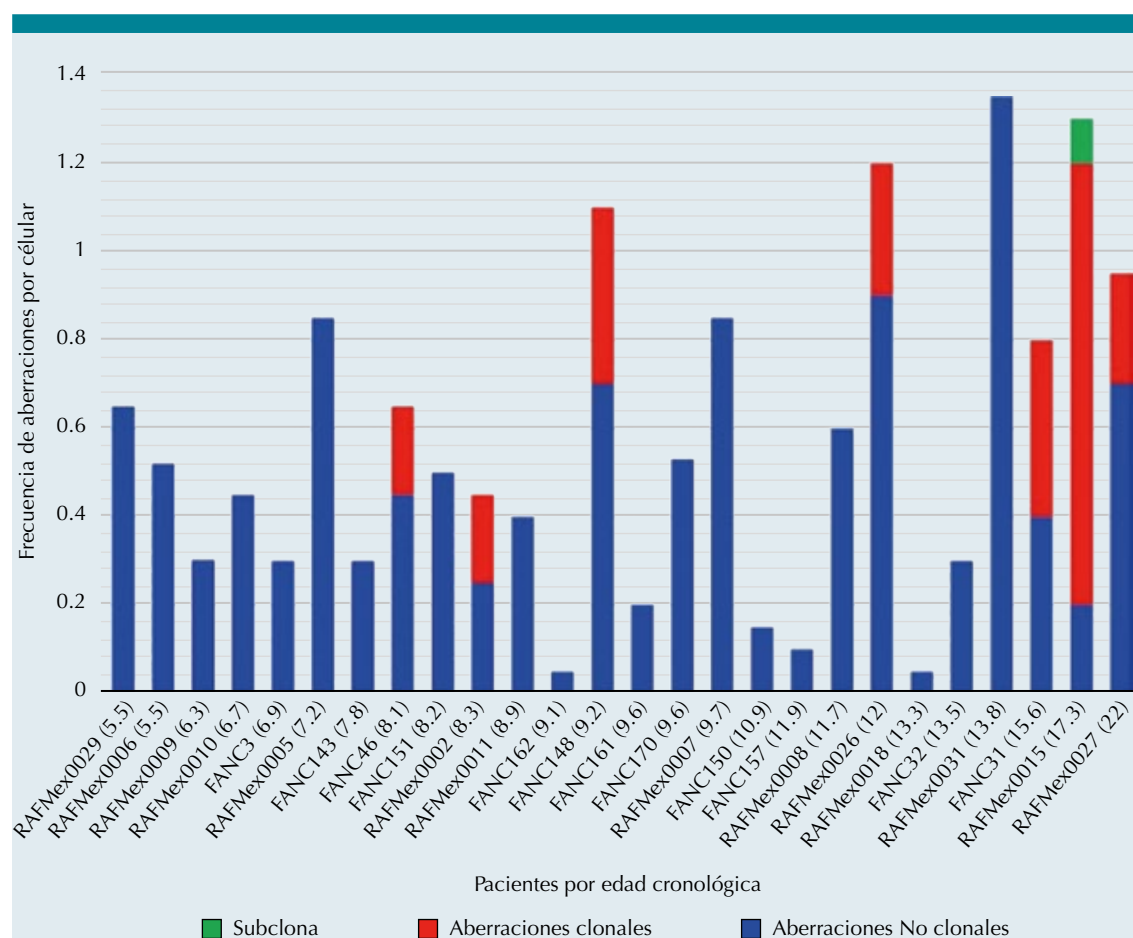


Figura 1. Detección de daño cromosómico y mutacional en pacientes con anemia de Fanconi.

Evidencia de nuevos alérgenos de manzana mediante inmunoproteómica

Evidence of novel apple allergens using an immunoproteomics approach

Angélica Torres-Arroyo,¹ Juan Martínez-Aguilar,² Aramiz López-Durán,³ Gerardo López-Pérez,⁴ Sandra Bautista-García,⁴ David Mendoza-Hernández,^{4(a)} Horacio Reyes-Vivas,^{1(b)}

ANTECEDENTES. Las alergias alimentarias se definen como una reacción adversa con causa inmunológica comprobada después de consumir un alimento particular. Se sabe que la familia de las Rosáceas (manzana, pera, durazno, ciruela, entre otras) promueve alergias mediadas por IgE. En México, existen pocos estudios de las principales proteínas alergénicas contenidas en estas frutas.

OBJETIVO. Identificar por inmunoproteómica nuevos posibles alérgenos presentes en la manzana.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se extrajeron proteínas de manzana (*Malus domestica*) para determinar su perfil proteico por electroforesis 1D y 2D. Se obtuvieron muestras de suero de pacientes con diagnóstico de alergia a manzana. Se realizaron Western en 1D y 2D para identificar por espectrometría de masas proteínas inmunoreactivas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Identificamos 10 proteínas inmunoreactivas, entre ellas, Mal d 1, reportada anteriormente como alérgeno principal de manzana. El resto de las proteínas no han sido reportadas en las bases de datos internacionales (allergen.org y allergome.org).

CONCLUSIONES. El perfil de proteínas causantes de alergia a manzana en población pediátrica mexicana parece ser diferentes a los reportados internacionalmente. Esto destaca la importancia de estudiar alérgenos regionales y obtener información necesaria para desarrollar nuevos kits diagnósticos, mejorando así la precisión del diagnóstico y el tratamiento con inmunoterapia.

PALABRAS CLAVE: Inmunoproteómica, Espectrometría de masas, alergia a manzana

Abstract

BACKGROUND. Food allergies are defined as adverse reactions with an immunologically proven cause after consuming a particular food. It is known that the Rosaceae family (apple, pear, peach, and plump, among others) promotes IgE-mediated allergies. In México, very few studies have been performed to identify the principal allergenic proteins contained in these fruits.

OBJECTIVE. To identify novel potential apple allergens using immunoproteomics.

MATERIAL AND METHODS. We extracted apple (*Malus domestica*) proteins, and their electrophoretic profile in 1D and 2D was done. We obtained serum samples of pediatric patients diagnosed with apple allergy. Finally, we performed 1D and 2D Western blots to identify antigenic proteins by mass spectrometry.

RESULTS AND DISCUSSION. We identified 10 immunoreactive proteins, among them, Mal d 1, which has been reported as the main apple allergen. The rest as not been described before as apple allergens in the international databases (allergen.org and allergome.org).

CONCLUSIONS. The profile of allergens causing apple allergy in our Mexican population seem to be different from those reported internationally, highlighting the importance of studying regional allergens to obtain the background to develop new diagnostic kits and improve both diagnostic accuracy and immunotherapy treatments.

KEYWORDS: Immunoproteomics, Mass spectrometry, apple allergy

¹ Laboratorio de Bioquímica Genética, Subdirección de Investigación, Instituto Nacional de Pediatría

² RAI, Coordinación de Investigación Científica, UNAM-Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

³ Servicio de Ortopedia, Subdirección Médica, Instituto Nacional de Pediatría

⁴ Servicio de Alergia, Subdirección Médica, Instituto Nacional de Pediatría

Campo de conocimiento:
Biomédica

Correspondencia:

drdmendoza@gmail.com

hreyesvivas@yahoo.com.mx

Aberraciones cromosómicas no clasificadas como indicador de inestabilidad genómica en muestras de sobrevivientes con linfoma de Hodgkin

Unclassified chromosomal aberrations as an indicator of genomic instability in samples from survivors with Hodgkin's lymphoma

Sandra Ramos,¹ Bertha Molina,¹ Sara Frías^{1,2}

ANTECEDENTES. El linfoma de Hodgkin (LH) afecta 2-4/100,000 individuos/año. El tratamiento incluye radio/quimioterapia con el esquema clásico ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina), con una tasa de supervivencia de hasta del 95%. En un trabajo previo, en linfocitos de LH antes, durante y después del tratamiento, se observó que la frecuencia de aberraciones cromosómicas fue significativamente menor durante, que después del tratamiento. Es posible que el daño genómico durante el tratamiento sea del tipo aberraciones cromosómicas no clasificadas (ACnC).

OBJETIVO. Identificar ACnC en linfocitos de pacientes con LH antes, durante y después del tratamiento ABVD.

MATERIAL Y MÉTODOS. La población de estudio se integró por 3 grupos de pacientes: I) 5 pacientes LH: antes, durante y después del tratamiento; II) 5 pacientes 2 años y 3 pacientes 10 años después de tratamiento; III) 5 individuos sanos. Todos firmaron consentimiento informado. Se analizaron los linfocitos de sangre periférica en los portaobjetos procesados previamente para M-FISH y se tiñeron con Giemsa. Se analizaron al microscopio y se registraron las ACnC de 3000 núcleos.

RESULTADOS. Todas las muestras analizadas mostraron ACnC. El tipo de ACnC más frecuente fue el micronúcleo cluster (Figura 1). Las frecuencias promedio de los grupos fueron: I) 13.7 ab/3000 nuc, antes; 9.3, durante y 22.5 después del tratamiento. Grupo II) 23.8 y 13.4 ab/3000 nuc; grupo III) 3.7 ab/3000 nuc. Estas frecuencias fueron diferentes ($P < 0.0001$) con respecto al grupo de individuos sanos.

DISCUSIÓN. Los altos niveles de ACnC indican daño genómico no detectado a nivel de mitosis. Estas ACnC abonan a la variación genómica y pueden conducir a caos genómico.

CONCLUSIÓN. La inestabilidad genómica es evidente con ACnC y se confirma que los niveles más altos de daño se presentan después de tratamiento. Las ACnC no identificaron una frecuencia mayor durante tratamiento, posiblemente por muerte celular.

PALABRAS CLAVE: Inestabilidad genómica, Linfoma de Hodgkin, Aberraciones cromosómicas no clasificadas, ABVD.

Abstract

BACKGROUND. Hodgkin's lymphoma (HL) affects 2-4/100,000 individuals/year. Treatment includes radio/chemotherapy, being the classic ABVD scheme (adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine), with a survival rate up to 95%. In a previous work, in LH lymphocytes before, during, and after treatment, it was observed that the frequency of chromosomal aberrations was significantly lower during than after treatment. It is possible that the genomic damage during treatment is of the unclassified chromosomal aberrations (ACnC) type.

¹ Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría

² Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Campo de conocimiento: Biomédica

Correspondencia:

sera_ramos@yahoo.com.mx
sarafrías@iibiomedicas.unam.mx

OBJECTIVE. To identify ACnC in lymphocytes from patients with LH before, during, and after ABVD treatment.

MATERIAL AND METHODS. The study population consisted of 3 groups of patients: I) 5 HL patients: before, during and after treatment; II) 5 patients 2 years and 3 patients 10 years after treatment; III) 5 healthy individuals. All signed informed consent. Peripheral blood lymphocytes were analyzed on slides previously processed for M-FISH and stained with Giemsa. They were analyzed microscopically and the ACnC of 3000 nuclei were recorded.

RESULTS. All samples analyzed showed ACnC. The most frequent type of ACnC was the micronucleus cluster (Figure 1). The average frequencies of the groups were: I) 13.7 ab/3000 nuc, before; 9.3, during and 22.5 after treatment. Group II) 23.8 and 13.4 ab/3000 nuc; group III) 3.7 ab/3000 nuc. These frequencies were different ($P < 0.0001$) with respect to the group of healthy individuals.

DISCUSSION. High levels of ACnC indicate genomic damage not detected at the level of mitosis. These ACnCs contribute genomic variation and may lead to genomic chaos.

CONCLUSION. Genomic instability is evident with ACnC and it is confirmed that the highest levels of damage occur after treatment. ACnC did not identify a higher frequency during treatment, possibly due to cell death.

KEYWORDS: Genomic instability, Hodgkin's lymphoma, Unclassified chromosomal aberrations, ABVD.

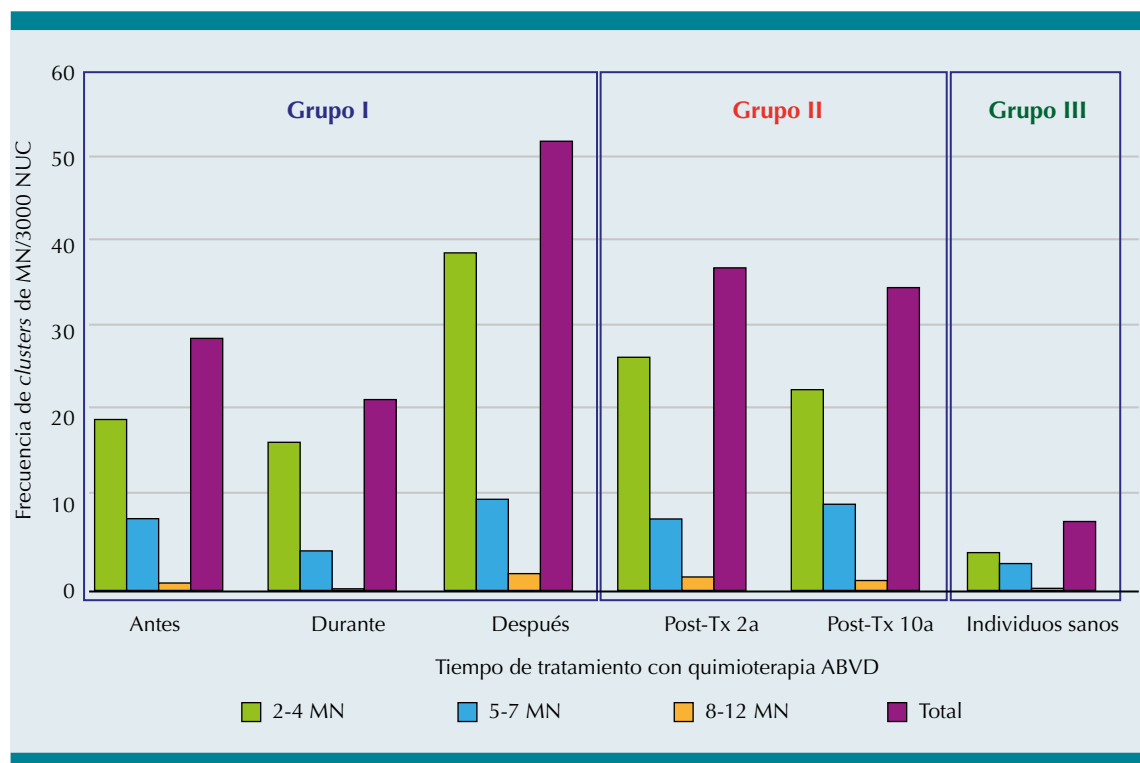
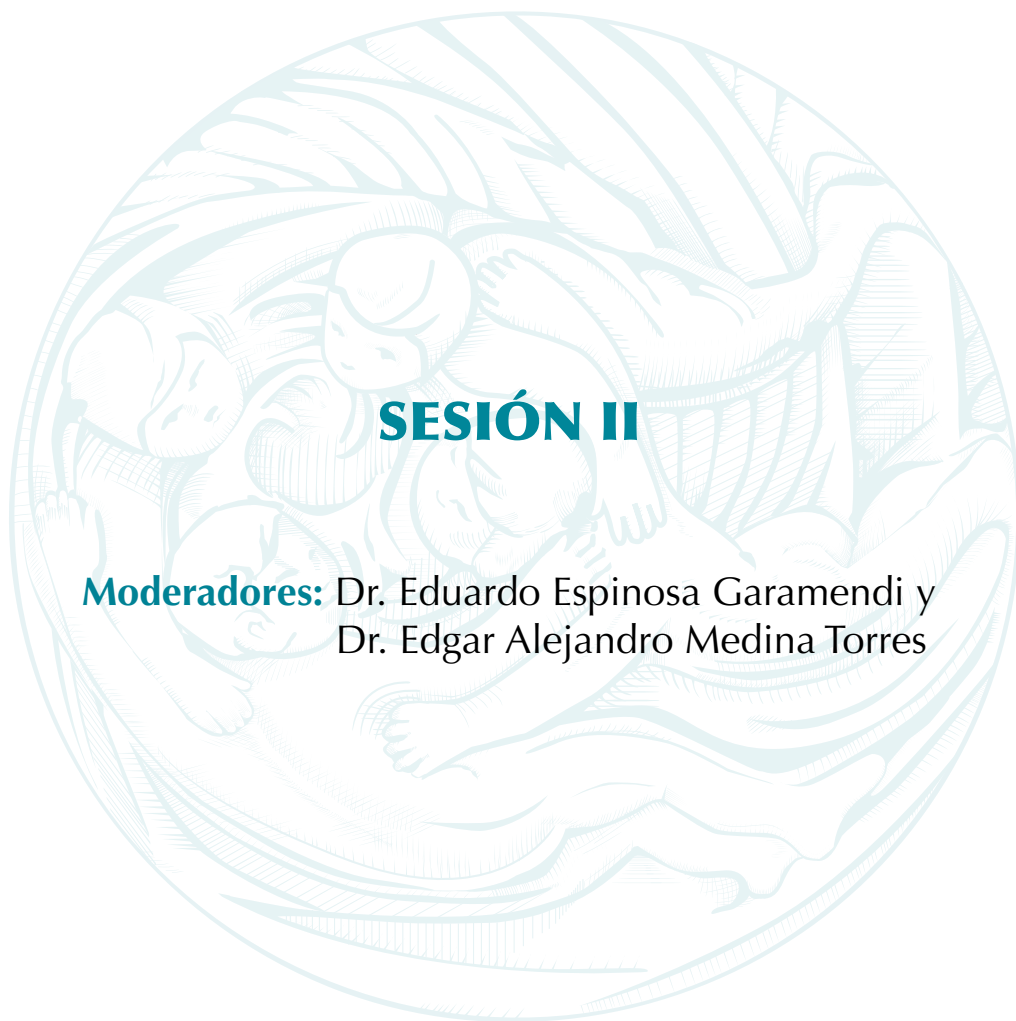


Figura 1. Frecuencia de *clusters* de micronúcleos en la población de estudio.



SESIÓN II

Moderadores: Dr. Eduardo Espinosa Garamendi y
Dr. Edgar Alejandro Medina Torres



Genotipificación de *Toxoplasma gondii* en animales centinela de Campeche, México, revelan variantes potencialmente virulentas

Toxoplasma gondii genotyping in sentinel animals from Campeche, México reveal potentially virulent variants

Luis Fernando Valenzuela-Moreno,¹ Claudia Patricia Rico-Torres,¹ Elvira Robles-González,¹ Alonzo Alvar Cruz-Tamayo,² Miguel Huchin-Cab,² Jonathan Pérez-Flores,³ Luz Belinda Ortiz-Alegría,¹ Irma Cañedo-Solares,¹ Héctor Luna-Pastén,¹ Carlos Cedillo-Peláez,¹ Lizbeth Xicoténcatl-García,¹ Fernando García-Lacy,⁴ Heriberto Caballero-Ortega¹

ANTECEDENTES. Actualmente se han determinado 318 genotipos de *Toxoplasma gondii* en todo el mundo. La región Neotropical es la que tiene mayor variabilidad genética y alta probabilidad de encontrar cepas virulentas. Campeche presenta las condiciones climáticas y bióticas favorables para la reproducción y diseminación del parásito. Hasta el momento no se han reportado genotipos de *T. gondii* en este estado; por lo tanto, su hallazgo en animales centinelas permitirá comprender la dinámica epidemiológica y los genotipos circulantes de la región que pudieran estar afectando a la población humana.

OBJETIVO. Determinar la presencia de *T. gondii* en muestras biológicas de perros callejeros y gallinas de traspatio de Campeche y genotipificar los aislamientos obtenidos.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se capturaron once perros y siete gallinas de Escárcega y Calakmul, respectivamente, para coleccionar muestras de sangre y tejidos. La presencia de IgG anti-*T. gondii* en perros se demostró por serología y el DNA del parásito se detectó mediante PCR en ambas especies. El parásito se aisló usando bioensayos en ratón; las muestras positivas y aislamientos obtenidos se genotipificaron por PCR-RFLP empleando 15 biomarcadores.

RESULTADOS. La detección de anticuerpos IgG anti-*T. gondii* en suero de perros fue del 72.7% y 100% por ELISA y WB, respectivamente. Mediante PCR 6/11 y 1/7 perros y gallinas, respectivamente, fueron positivos. Se obtuvieron cuatro aislamientos, dos de una gallina y dos de un perro. Los dos primeros fueron genotipo ToxoDB #38 y los dos últimos ToxoDB #116. La caracterización de *ROP18/ROP5* predijo que los dos primeros aislamientos serían virulentos y los dos restantes tendrían virulencia indeterminada debido al alelo nuevo de *ROP5*.

CONCLUSIONES. Se determinó una presión infectiva promedio del 67% por *T. gondii* en ambas regiones de Campeche; además se encontraron alelos asociados con virulencia, así como un alelo de *ROP5* endémico. Es necesario realizar ensayos de genotipificación para corroborar estas predicciones.

PALABRAS CLAVE: *Toxoplasma gondii*, genotipificación, virulencia, animales centinela, México

Abstract

BACKGROUND. Currently, at least 318 *Toxoplasma gondii* genotypes have been described worldwide, being the Neotropical region the one with the greatest genetical

¹ Laboratorio de Inmunología Experimental, Subdirección de Medicina Experimental, Instituto Nacional de Pediatría

² Facultad de Ciencias Agropecuarias, Universidad Autónoma de Campeche

³ Departamento de Observación y Estudio de la Tierra, la Atmósfera y el Océano, El Colegio de la Frontera Sur

⁴ Departamento de Medicina, Cirugía y Zootecnia para Equinos, FMVZ, UNAM

Campo de conocimiento:
Biomédica

Correspondencia:
hcaballero_2000@yahoo.com.mx

variability and high probability of finding virulent strains. Campeche State has favorable climate and biotic conditions for the reproduction and dissemination of the parasite. To date, no *T. gondii* genotypes have been described in this state; therefore, its finding in sentinel animals will allow to understand the epidemiological dynamics and circulating genotypes in the region that could be infecting the human population.

OBJECTIVE. To determine *T. gondii* presence in biological samples from stray dogs (*Canis familiaris*) and free-range chickens (*Gallus gallus domesticus*) from Campeche and to genotype the isolates obtained.

MATERIAL AND METHODS. Blood and tissue samples were obtained from eleven stray dogs and seven chickens captured from Escárcega and Calakmul communities, respectively. The presence of anti-*T. gondii* IgG antibodies in dogs were demonstrated by serology. Parasite DNA was detected by PCR in both species. The parasite was isolated by bioassays in mice, and the positive samples and isolates obtained were genotyped by PCR-RFLP using 15 biomarkers.

RESULTS. Anti-*T. gondii* IgG detection in serum from dogs was 72.7% and 100% by ELISA and Western-blot, respectively. By PCR, 6/11 and 1/7 dogs and chickens, respectively, were positive. Four isolates were obtained, two from a chicken, and two from a dog. The first two were genotype ToxoDB #38, and the last two were genotype ToxoDB #116. *ROP18/ROP5* characterization predicted the first two isolates would be virulent, and the remaining two, of an undetermined virulence due to the finding of a new allele of *ROP5*.

CONCLUSIONS. The mean *T. gondii* infective pressure was 67% in both municipalities of Campeche; furthermore, virulence associated alleles were found in addition to a new endemic *ROP5* allele. Phenotyping assays are needed to corroborate these genetic predictions.

KEYWORDS: *Toxoplasma gondii*, genotyping, virulence, sentinel animals, México

Capacidad funcional medida con prueba de caminata de 6 minutos y su asociación con el control metabólico en niños con Diabetes *mellitus* tipo 1

Functional capacity evaluated with 6/minute walk test and its association with metabolic control in children

Nelly F. Altamirano-Bustamante,¹ Rubén Alba-Medina,¹ Laura Camacho-León,¹ Alejandro Gabriel Garay-González,¹ Enrique Carbajal-Ruiz,¹ Alejandro Valderrama-Hernández,¹ Hortencia Montesinos-Correa,¹ Roberto Valero-Izaguirre,¹ Raúl Calzada-León,¹ Myriam M Altamirano-Bustamante²

ANTECEDENTES. La Diabetes mellitus (DM) afecta la calidad de vida, los pacientes de edades tempranas corren mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares.

OBJETIVO. Describir la prueba de caminata de 6 minutos en niños y adolescentes con DM y los factores asociados.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio transversal en pacientes con DM 1 a quienes se les realizó prueba de caminata de 6 minutos consignando metros recorridos, delta de frecuencia cardíaca (FC), tensión arterial (TA) y síntomas de disnea o fatiga. Registramos los factores clínicos, bioquímicos asociados con control glucémico y complicaciones crónicas. Este estudio está anclado a proyecto aprobado por los Comités del INP. Utilizamos el software STATA 15.

RESULTADOS. Presentamos 50 pacientes con DM1 (50% femeninas), con edad promedio de 9.3 años y HbA1c 9.1%. De acuerdo con control glucémico los dividimos en buen control (15 pacientes con HbA1c < 8 %) y en mal control (35 pacientes con HbA1c ≥ 8%). No encontramos diferencias significativas en edad, síntomas ni en los metros recorridos [458.8 m (66% esperado) vs 450.5 m (68% esperado)]. El grupo de mal control glucémico tuvieron TA sistólica ($p=0.04$) y diastólica más altas ($p=0.007$) con cambios significativos post prueba en la TA diastólica 0.12 [(IC 95% -0.21 a -0.02), $p=0.01$] con tendencia a mayor incremento en la FC postprueba 0.07 (IC 95% -0.014 a 0.16), $p=0.09$ y mayor relación triglicéridos/colesterol HDL ($p=0.02$).

CONCLUSIONES. Los pacientes con DM1 tienen baja capacidad funcional logrando sólo el 67% de los metros esperados. Los pacientes con mal control glucémico tienen respuesta cronotrópica deteriorada y mayor frecuencia de obesidad, dislipidemia y microalbuminuria positiva.

PALABRAS CLAVE: capacidad funcional, prueba de caminata 6 metros, diabetes mellitus tipo 1

Abstract

BACKGROUND. Diabetes Mellitus (DM) affects the quality of life by higher risk at early ages of presenting cardiovascular events.

OBJECTIVE. To describe the 6-minute walk test in children and teenagers with DM and associated factors.

MATERIAL AND METHODS. A cross-sectional study in patients with DM1 who underwent a 6-minute walk test recording meters walked, heart rate delta (HR), blood pressure (BP), and symptoms of dyspnea or fatigue. We recorded clinical and biochemi-

¹Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México

²Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, Ciudad de México, México

Campo de conocimiento:
Clínica

Correspondencia:
glutation2020@gmail.com

cal factors associated with glycemic control and chronic complications. This study is anchored to a project approved by the INP Committees. We used STATA 15 software.

RESULTS. We presented 50 patients with DM1 (50% female), with mean age 9.3 years and HbA1c 9.1%. According to glycemic control, we divided them into good control (15 patients with HbA1c $\leq$ 8%) and poor control (35 patients with HbA1c $\geq$ 8%). We found no significant differences in age, symptoms nor meters walked [458.8 m (66% expected) vs 450.5 m (68% expected)]. The poor glycemic control group had higher systolic pressure ($p = 0.04$) and diastolic BP ($p = 0.007$) with significant post-test changes in diastolic BP 0.12 [95% CI -0.21 to -0.02], $p=0.01$] with the trend to greater increase in post-test HR 0.07 (95% CI -0.014 to 0.16), $p=0.09$ and higher triglyceride/HDL cholesterol ratio ($p=0.02$).

CONCLUSIONS. Patients with DM1 have low functional capacity achieving only 67% of the expected meters. Patients with poor glycemic control have impaired chronotropic response and higher frequency of obesity, dyslipidemia, and positive microalbuminuria.

KEYWORDS: Functional capacity, 6-meter walk test, type 1 diabetes mellitus

La investigación traslacional en su forma más disruptiva: ¿qué aprendimos de *Giardia lamblia* para tratamientos contra el cáncer?

Translational research in its most disruptive form: what have we learned from *Giardia lamblia* for cancer treatments?

Gabriel López-Velázquez,¹ Sergio Enríquez-Flores,¹ José I. De la Mora-De la Mora,¹ Itzhel García-Torres,¹ Luis A. Flores-López,¹ Cynthia Fernández-Lainez²

ANTECEDENTES. El parásito que produce la giardiásis es *Giardia lamblia*, esta enfermedad afecta principalmente a niños. Las características del parásito *Giardia* permiten entender procesos fisiopatológicos de organismos superiores. El estudio racional de la triosafosfato isomerasa de *Giardia* (GITIM) nos explica los mecanismos de inactivación enzimática a través de la modificación de cisteínas. Este conocimiento se trasladó al modelo de cáncer para proponer nuevas terapias más económicas, célula-específicas y seguras.

OBJETIVO. Demostrar que el conocimiento adquirido con *Giardia* puede trasladarse hacia propuestas terapéuticas contra el cáncer.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio retrospectivo, descriptivo y, sobre todo, disruptivo con análisis cualitativo de la evidencia. Se analizó la evidencia molecular y celular de las características de la TIM y cómo se pueden ensamblar en un razonamiento lógico para proponer nuevas estrategias en otros tipos celulares. Estudiamos la estructura y función de dichas proteínas y propusimos analogías estructurales que son el fundamento multifuncional de una variedad de estrategias terapéuticas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. La GITIM se inactiva de manera específica, mediante compuestos modificadores de cisteínas como los inhibidores de la bomba de protones. Esto es porque dichas moléculas tienen acceso a cisteínas que soportan la estructura y función de GITIM. Su afectación es a nivel energético y de acumulación de metilgloxal. La triosafosfato isomerasa de humano (HsTIM) es "inmune" a estos compuestos porque ellos no tienen acceso a las cisteínas importantes de esta enzima. En el cáncer, la HsTIM sufre cambios estructurales que la hacen parecida a la GITIM, lo cual abre una puerta en HsTIM que da acceso a los compuestos modificadores de cisteínas, como ocurre en GITIM.

CONCLUSIONES. Los mecanismos de muerte celular involucrados en la afectación de GITIM, mediante compuestos modificadores de cisteínas, son análogos a los presentes en HsTIM de algunos tipos de cáncer, haciéndola susceptible de usarse como blanco terapéutico.

PALABRAS CLAVE: triosafosfato isomerasa, *Giardia*, cáncer, desamidación, tioles

Abstract

BACKGROUND. *Giardia lamblia* is the parasite that causes giardiasis. This disease strongly affects children. The characteristics of *Giardia* allow us to understand the pathophysiological processes of higher organisms. The rational study of *Giardia* triosephosphate isomerase (GITIM) allows us to understand the mechanisms of enzymatic inactivation by modifying cysteines¹. This knowledge was translated to the cancer model² to propose new, more economical, cell-specific, safe therapies.

¹ Laboratorio de Biomoléculas y Salud Infantil

² Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz
Instituto Nacional de Pediatría

Campo de conocimiento:
Biomédica

Correspondencia:
glv_1999@ciencias.unam.mx

OBJECTIVE. Demonstrate that the knowledge acquired with *Giardia* can be transferred to therapeutic proposals against cancer.

MATERIAL AND METHODS. Retrospective, descriptive study, with qualitative analysis of the evidence and, above all, disruptive. Molecular and cellular evidence of the characteristics of TIM and how they can be assembled in logical reasoning to propose new strategies in other cell types was analyzed. We study the structure and function of these proteins. Thus, we proposed structural analogies that are the multifunctional foundation of various therapeutic strategies.

RESULTS AND DISCUSSION. GITIM is inactivated in a species-specific manner by cysteine-modifying compounds such as proton pump inhibitors. This is because such molecules have access to cysteines that support the structure and function of GITIM. Its affectation is at the energy level and the accumulation of methylglyoxal. Human triosephosphate isomerase (HsTIM) is "immune" to these compounds because they do not have access to the important cysteines of this enzyme. In cancer, HsTIM undergoes structural changes that make it GITIM-like, which opens a gate in HsTIM that gives access to cysteine-modifying compounds, as occurs in GITIM.

CONCLUSIONS. The cell death mechanisms involved with GITIM by means of cysteine-modifying compounds are like those present in HsTIM from some types of cancer, making it suitable for use as a therapeutic target.

KEYWORDS: triosephosphate isomerase, *Giardia*, cancer, deamidation, thiols

Biomarcadores para predecir enfermedades autoinmunes en pacientes con inmunodeficiencias común variable (IDCV)

Biomarkers to predict autoimmune diseases in patients with common variable immunodeficiencies (CVID)

Ma. Guadalupe Velásquez-Ortíz,¹ Abigail J Saldaña-Solano,² Patricia O'Farrill-Romanillos,³ Selma Scheffer-Mendoza,⁴ Marco A Yamazaki-Nakashimada,⁴ Sara E. Espinosa-Padilla,⁵ **Laura Berrón-Ruiz**⁵

ANTECEDENTES. La Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV) se caracteriza por una producción defectuosa de anticuerpos y una mayor incidencia de infecciones bacterianas recurrentes, trastornos inflamatorios, autoinmunitarios y cáncer. El 29% de los pacientes con IDCV tienen manifestaciones autoinmunes, la mayoría citopenias autoinmunes, éstas tienen un impacto negativo en la supervivencia.

OBJETIVO. Determinar biomarcadores específicos, sensibles y que de manera rápida tengan suficiente relevancia clínica para poder predecir procesos autoinmunes.

MATERIAL Y MÉTODOS. En 58 pacientes con IDCV y 37 testigos se determinó por citometría de flujo la expresión de BAFFR, células de memoria T CD4+ CD45RO+, células Treg (Treg) (CD4+, CD25+, CD127_{bajo}), células T foliculares (TfH) (CD4+ CD45-CXCR5+) y células B CD21_{bajo} (CD19+, CD38- CD21-).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Se dividieron a los pacientes en dos grupos: con autoinmunidad n=22 y sin autoinmunidad n=36. En el análisis comparativo, los pacientes con IDCV con autoinmunidad tuvieron una expresión baja de BAFFR y Treg ($p=0.0241$, $p=0.0219$, respectivamente), así como una alta expresión de las células TfH, células de memoria de T CD4+CD45RO+ y células B CD21_{bajo} ($p=0.05$, $p=0.0118$ y $p=0.05$, respectivamente). La expresión baja de BAFFR correlaciona con un score más alto de severidad clínica, así como entre más baja es la expresión de BAFFR más alto el porcentaje de las células B CD21_{bajo} ($r=0.5371$, $p=0.0262$; $r=0.298$ $p=0.0271$, respectivamente). Un bajo porcentaje de células Treg correlaciona con alto porcentaje de las células T CD4+CD45RO+ y un alto porcentaje de células B CD21_{bajo} ($r=-0.4636$, $p=0.044$; $r=0.4557$, $p=0.0189$, respectivamente).

CONCLUSIONES. Los hallazgos encontrados en el análisis del fenotipo inmunológico de los pacientes con IDCV, muestran la expresión de proteínas (BAFFR) y subpoblaciones de células T y B (TfH, Treg, CD21_{bajo}) en sangre periférica, que podrían ayudar como biomarcadores para predecir si un paciente puede tener una afectación autoinmune en el momento del diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Inmunodeficiencia Común Variable (IDCV), Enfermedad autoinmune, Células B CD21_{bajo}, Receptor del factor de activación de la célula B (BAFFR), subpoblaciones de células T

Abstract

BACKGROUND. Common Variable Immunodeficiency (CVID) is characterized by defective antibody production and increased incidence of recurrent bacterial infections, inflammatory and autoimmune disorders, and cancer. 29% of patients with CVID have

¹ Posgrado en Ciencias Biológicas UNAM, Ciudad Universitaria, México

² División de Ciencias Biológicas y de la Salud (Medicina), Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco (UAM)

³ Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI, IMSS

⁴ Servicio de Inmunología y Alergia, Instituto Nacional de Pediatría

⁵ Unidad de Investigación en Inmunodeficiencias, Instituto Nacional de Pediatría

Campo de conocimiento:
Biomédica

Correspondencia:
lberronruiz@yahoo.com.mx

autoimmune manifestations, most of them autoimmune cytopenias; these autoimmune manifestations have a negative impact on survival.

OBJECTIVE. To determine specific, sensitive biomarkers that quickly have enough clinical relevance to be able to predict autoimmune processes.

MATERIAL AND METHODS. In 58 patients with CVID and 37 controls, the expression of BAFFR, CD4+ CD45RO+ memory T cells, Treg cells (Treg) (CD4+, CD25+, CD127_{low}), follicular T cells (TfH) (CD4+ CD45- CXCR5+) and CD21_{low} B cells (CD19+, CD38- CD21-), were determined by flow cytometry.

RESULTS AND DISCUSSION. Patients were divided into two, with autoimmunity n=22 and without autoimmunity n=36; in the comparative analysis, patients with CVID with autoimmunity had a low expression of BAFFR and Treg ($p=0.0241$, $p=0.0219$, respectively); as well as high expression of TfH cells, CD4+CD45RO+ memory T cells, and CD21_{low} B cells ($p=0.05$, $p=0.0118$, and $p=0.05$, respectively). Low BAFFR expression correlated with a higher clinical severity score, as the lower the BAFFR expression, the higher the percentage of CD21_{low} B cells ($r=0.5371$, $p=0.0262$; $r=0.298$, $p=0.0271$, respectively). A low percentage of Treg cells correlated with a high percentage of CD4+CD45RO+ T cells and a high percentage of CD21_{low} B cells ($r=-0.4636$, $p=0.044$; $r=0.4557$, $p=0.0189$, respectively).

CONCLUSIONS. The findings in the analysis of the immunological phenotype of patients with IDCV, show the expression of proteins (BAFFR) and subpopulations of T and B cells (TfH, Treg, CD21_{low}) in peripheral blood; that could help as biomarkers to predict whether a patient may have an autoimmune condition at the time of diagnosis.

KEYWORDS: Common Variable Immunodeficiency (CVID), autoimmunity disease, CD21_{low} B cells, cells, B-cell activating factor receptor (BAFFR), subpopulations T cells

Estudio de la expresión de la acetilcolinesterasa (AChE) en linfocitos T normales y en células de leucemia linfoblástica aguda tipo T

Study of the expression of acetylcholinesterase (AChE) in normal T lymphocytes and in T-type acute lymphoblastic leukemia cells

Luis Antonio Flores-López,^{1,2} Itzhel García-Torres,¹ Ignacio de la Mora-de la Mora,¹ Gabriel López-Velázquez,¹ Natalia Juliette¹ Muñoz-Palacios,³ José Luis Gómez-Olivares,³ Sergio Enríquez-Flores¹

ANTECEDENTES. La Leucemia Linfoblástica Aguda tipo T (LLA-T) es un tipo de cáncer infantil con mal pronóstico y la búsqueda de nuevas terapias para su tratamiento es importante. Los linfocitos poseen un sistema colinérgico que incluye a acetilcolina (ACh) y a acetilcolinesterasa (AChE). La AChE hidroliza a ACh permitiendo regular la proliferación celular. La AChE presenta formas moleculares generadas por los transcritos AChE-H, AChE-T y AChE-R. Es importante estudiar la relación entre la expresión de AChE y la regulación de la proliferación celular, para ello se realizó el análisis de la expresión de AChE en linfocitos T normales y en células T leucémicas.

OBJETIVO. Determinar las diferencias en la expresión de la acetilcolinesterasa en linfocitos T normales y en células de leucemia linfoblástica aguda tipo T.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se obtuvieron leucocitos de donantes sanos y los linfocitos T se purificaron con anti-CD3 unido a perlas magnéticas. Se utilizó la línea celular de LLA-T Jurkat E6-1. Se determinó la expresión de AChE por RT-PCR utilizando *primers* para AChE-H, AChE-T y AChE-R. La actividad de AChE se midió con el método de Ellman. Las formas moleculares de AChE se determinaron por sedimentación en gradientes de sacarosa.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Los transcritos en linfocitos T normales correspondieron a AChE-H, y en células leucémicas a AChE-H y AChE-T. Los transcritos AChE-H dieron origen a dímeros y monómeros anclados a la membrana plasmática y los transcritos AChE-T produjeron tetrámeros hidrofílicos. La actividad específica de AChE en células leucémicas está disminuida un 40% con respecto a los linfocitos T normales. La alteración en la expresión de AChE podría conducir al aumento en los niveles de ACh.

CONCLUSIONES. En la célula leucémica ocurre una desregulación de la expresión de AChE que se ve reflejado en sus transcritos y sus respectivas formas moleculares afectando su función enzimática.

PALABRAS CLAVE: Cáncer, colinérgico, leucemia, expresión

Asbtract

BACKGROUND. Type T Acute Lymphoblastic Leukemia (T-ALL) is a type of childhood cancer with a poor prognosis and the search for new therapies for its treatment is important. Lymphocytes possess a cholinergic system that includes acetylcholine (ACh) and acetylcholinesterase (AChE). AChE hydrolyzes ACh allowing regulation of cell

¹ Laboratorio de Biomoléculas y Salud Infantil, Instituto Nacional de Pediatría

² CONACyT-Instituto Nacional de Pediatría, Laboratorio de Biomoléculas y Salud Infantil

³ División de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa

Campo de conocimiento:
Biomédica

Correspondencia:
luisbiolepx@gmail.com

proliferation. AChE presents molecular shapes generated by the AChE-H, AChE-T and AChE-R transcripts. It is important to study the relationship between the expression of AChE and the regulation of cell proliferation, for which the analysis of the expression of AChE in normal T lymphocytes and in leukemic T cells was performed.

OBJECTIVE. To determine the differences in the expression of acetylcholinesterase in normal T lymphocytes and in T-type acute lymphoblastic leukemia cells.

MATERIAL AND METHODS. Leukocytes were obtained from healthy donors and T lymphocytes were purified with anti-CD3 attached to magnetic beads. The T-ALL Jurkat E6-1 cell line was used. AChE expression was determined by RT-PCR using primers for AChE-H, AChE-T and AChE-R. AChE activity was measured using the Ellman method. The molecular shapes of AChE were determined by sedimentation in sucrose gradients.

RESULTS AND DISCUSSION. The transcripts in normal T lymphocytes corresponded to AChE-H, and in leukemic cells to AChE-H and AChE-T. AChE-H transcripts gave rise to plasma membrane-anchored dimers and monomers, and AChE-T transcripts produced hydrophilic tetramers. The specific activity of AChE in leukemic cells is decreased by 40% compared to normal T lymphocytes. The alteration in the expression of AChE could lead to the increase in ACh levels.

CONCLUSIONS. A deregulation of AChE expression occurs in leukemic cells, which is reflected in their transcripts and their respective molecular shapes, affecting their enzymatic function.

KEYWORDS: Cancer, cholinergic, leukemia, expression

2 JORNADA.
JUEVES 20 DE ABRIL

SESIÓN III

Moderadores: Dr. Sergio Juárez Méndez y
Dr. Eduardo López Corella



Análisis y expansión del fenotipo neurológico en pacientes con anemia de Fanconi

Analysis and expansion of the neurological phenotype in patients with Fanconi anemia

Moisés Fiesco-Roa,^{1,2} Armando Hernández-Rodas,¹ Alfredo de Jesús Rodríguez,^{1,3} Gilberto Gómez-Garza,¹ Sara Frías,^{1,3} Benilde García de Teresa¹

ANTECEDENTES. La anemia de Fanconi (AF) tiene una incidencia de 1/1,000,000 de personas y una alta frecuencia de alteraciones del desarrollo físico. Las alteraciones neurológicas (AN) no han sido sistemáticamente evaluadas en AF y pueden apoyar la sospecha diagnóstica de esta enfermedad.

OBJETIVO. Caracterizar, a través de la *Human Phenotype Ontology*, las AN en un grupo de pacientes mexicanos con AF y contrastarlas con la literatura.

MATERIAL Y MÉTODOS. Después de una revisión de la literatura se clasificaron las AN en AF. Se evaluaron expedientes médicos de pacientes mexicanos con AF y, cuando fue posible, se realizó una reevaluación radiológica y clínica de los casos para identificar AN.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Identificamos 662 casos confirmados con AF en la literatura, 10% con alguna AN; 21 AN estructurales (ANE) y 3 AN funcionales (ANF). Se evaluaron 26 expedientes radiológicos de pacientes mexicanos con AF; 80.2% tuvo alguna ANE, concordando con reportes previos (61-90%). Se describieron 10 ANE diferentes en nuestros pacientes, que es la mitad de lo publicado; aunque, 5 de éstas no habían sido previamente descritas. Se mostró evidencia de ANF tras revisión de expedientes o evaluación clínica en 37.5% de los casos, proporción similar al 32.5% descrito en la literatura. En pacientes mexicanos encontramos 8 ANF diferentes frente a solo 3 en la literatura. (cuadro 1)

CONCLUSIONES. La frecuencia de AN en los pacientes mexicanos con AF fue similar a la literatura, pero el espectro fue diferente. Las ANE incluyeron malformaciones, displasias, anomalías vasculares y edema; mientras que las ANF incluyeron alteraciones de la marcha, de nervios periféricos, cognitivas, debilidad y convulsiones. Este estudio demuestra la heterogeneidad fenotípica de AN en AF y la importancia de la evaluación neurológica de esta enfermedad para la identificación de AN no consignadas previamente.

PALABRAS CLAVE: anemia de Fanconi, fenotipo, neurológico

Abstract

BACKGROUND. Fanconi anemia (FA) has an incidence of 1/1,000,000 worldwide and a high risk of physical abnormalities. Neurological alterations (NA) have not been systematically evaluated in FA and may support diagnostic suspicion of this disease.

OBJECTIVE. To characterize the NA in a group of Mexican patients with FA using the Human Phenotype Ontology and compare them against literature.

MATERIAL AND METHODS. Through a review of the literature, we classified NA. We evaluated medical records of Mexican patients with FA, and we performed a radiological and clinical evaluation to identify NA.

RESULTS AND DISCUSSION. We identified 662 confirmed cases with FA in the literature, 10% informed any NA; twenty-one structural NA (SNA) and three functional NA (FNA) (Table 1). We evaluated twenty-six radiological records of Mexican

¹ Instituto Nacional de Pediatría

² Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de México

³ Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Campo de conocimiento:
Clínica

Correspondencia:

fiescoroa@facmed.unam.mx
b.garciadeteresa@gmail.com

patients; 80.2% had any SNA, like previous reports (61-90%). Ten different SNA were described in our patients, it was half of those published, although five of these had not been previously described (table 1). Any evidence of FNA was found through record or clinical evaluation in 37.5% of cases, a similar proportion to the 32.5% described in the literature. We found eight different FNA in Mexican patients compared to only three in the literature. (Table 1)

CONCLUSIONS. The frequency of NA in Mexican patients with FA was similar to the literature, but the spectrum was different. The SNA included malformations, dysplasias, vascular anomalies, and edema; while FNA comprised gait anomalies, peripheral nerve disturbances, cognitive impairment, weakness, and seizures. This study shows the phenotypic heterogeneity of AN in FA and the importance of neurological assessment in describing previously unreported abnormalities.

KEYWORDS: Fanconi anemia, phenotype, neurological

Tabla 1. Comparación de alteraciones neurológicas estructurales y funcionales según la Human Phenotype Ontology

Revisión de la literatura (662 pacientes)		Pacientes Mexicanos (52 pacientes)	
Alteraciones Neurológicas Estructurales		Alteraciones Neurológicas Estructurales	
Anomalia	Número HPO	Anomaly	Número HPO
1. Morfología anormal de los ventrículos cerebrales	HP:0002118	1. Morfología anormal de los ventrículos cerebrales	HP:0002118
2. Ventriculomegalia	HP:0002119	2. Ventriculomegalia	HP:0002119
3. Anomalia de la vasculatura cerebral	HP:0100659	3. Anomalia de la vasculatura cerebral	HP:0100659
4. Atrofia cortical cerebral	HP:0002120	4. Cerebral cortical atrophy	HP:0002120
5. Quiste aracnoideo	HP:0100702	5. Quiste aracnoideo	HP:0100702
6. Anomalia de la morfología del cuerpo calloso	HP:0001273		
7. Aplasia/hipoplasia del cuerpo calloso	HP:0007370		
8. Ausencia de hipófisis	HP:0010626		
9. Ausencia del septum pellucidum	HP:0001331		
10. Hipoplasia septum pellucidum	HP:0030282		
11. Hipoplasia de hipófisis anterior	HP:0010627		
12. Aplasia o hipoplasia del vermis cerebelar	HP:0006817		
13. Aplasia o hipoplasia del cerebelo	HP:0007360		
14. Malformación de Arnold-Chiari	HP:0002308		
15. Malformación de Dandy-Walker	HP:0001305		
16. Mielinización retrasada	HP:0012448		
17. Neurohipófisis ectópica	HP:0011755		
18. Hipoplasia del puente	HP:0012110		
19. Hipoplasia del clívus	HP:0010558		
20. Hipoplasia olivopontocerebelar	HP:0006955		
21. Quiste pituitario	HP:0410278		
		6. Hipoplasia de neurohipófisis	HP:0011757
		7. Edema cerebral	HP:0002181
		8. Gliosis	HP:0002171
		9. Enfermedad vascular cerebral isquémica	HP:0002140
		10. Enfermedad vascular cerebral trombótica	HP:0001727
Alteraciones neurológicas funcionales			
1. Déficit de atención e hiperactividad	HP:0007018	1. Déficit de atención e hiperactividad	HP:0007018
2. Discapacidad intelectual	HP:0001249	2. Discapacidad intelectual	HP:0001249
3. Discapacidad del desarrollo psicomotor	HP:0012758	3. Discapacidad del desarrollo psicomotor	HP:0012758
		4. Parálisis del nervio facial	HP:0006824
		5. Alteraciones de la marcha	HP:0001288
		6. Debilidad muscular generalizada	HP:0003324
		7. Paraplegia/paraparesis	HP:0010551
		8. Convulsiones	HP:0001250

HPO: Human Phenotype Ontology

Características bioquímicas y moleculares de pacientes con deficiencia de cobalamina tipo C en el Instituto Nacional de Pediatría

Molecular and biochemical characteristics of patients with inherited cobalamin disorder type C at the National Institute of Pediatrics

Cynthia Fernández-Lainez,¹ Marcela Vela-Amieva,¹ Isabel Ibarra-González,² Daniela Mancera-Hernández,³ Leticia Belmont-Martínez,¹ Sara Guillén-López,¹ Lizbeth López-Mejía,¹ Rosa Itzel Carrillo-Nieto¹

ANTECEDENTES. La deficiencia de cobalamina tipo C (dCbl C) es una enfermedad genética causada por la presencia de variantes patogénicas del gen *MMACHC*. El perfil bioquímico de la dCbl C se caracteriza por elevación sanguínea de propionilcarnitina (C3) y aciduria metilmalónica combinada con homocisteinemia. La genotipificación de los pacientes es útil para el tratamiento personalizado. En México, estos pacientes están poco estudiados.

OBJETIVO. Describir el espectro molecular y bioquímico de pacientes con dCbl C.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio retrospectivo de pacientes con diagnóstico de dCbl C. Se analizaron el genotipo y las concentraciones al diagnóstico de los marcadores bioquímicos. También se realizó un análisis multivariado de los perfiles de aminoácidos y acilcarnitinas.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Se incluyeron 5 pacientes en el estudio. Se encontraron cuatro diferentes variantes, de las cuales, tres fueron de tipo pérdida de sentido y una duplicación que corrió el marco de lectura. La variante más frecuente fue la c.(271DupA) o p.(Arg91KfsX14), misma que fue identificada en 5/10 alelos. Se encontraron cinco diferentes genotipos. El promedio de los marcadores bioquímicos fue de 10.3 mM para la C3, 1.1 y 6.02 para los cocientes C2/C2 y C3/C16, respectivamente, y 61.7 mM para la homocisteína, todos los pacientes presentaron aciduria metilmalónica. El análisis multivariado mostró marcada elevación de las acilcarnitinas de cadena larga. Dicha elevación podría deberse a una preferencia por la utilización de los ácidos grasos como fuente de energía, aunque se requiere de estudios posteriores para elucidar esta hipótesis.

CONCLUSIONES. El espectro molecular de los pacientes con dCbl C es heterogéneo, con una predominancia de la variante c.(271DupA) o p.(Arg91KfsX14). Además de las elevaciones de C3 y homocisteína, las inesperadas elevaciones de las acilcarnitinas de cadena larga, pueden ser de indicio de una falla energética que deba ser tomada en cuenta para el seguimiento de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Acidurias orgánicas, aciduria metilmalónica, defectos del metabolismo del propionato, propionilcarnitina, homocisteína

Abstract

BACKGROUND. Cobalamin type C deficiency (dCbl C) is a genetic disease caused by the presence of pathogenic variants in *MMACHC* gene. The biochemical profile of dCbl C is characterized by blood elevation of propionylcarnitine (C3) and methylmalonic aciduria combined with homocysteinemia¹. Patients genotyping is useful for a personalized therapy². In Mexico dCbl C patients are poorly studied.

¹Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Subdirección de Medicina Experimental, Instituto Nacional de Pediatría

²Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

³Servicio Social Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Campo de conocimiento:
Clínica

Correspondencia:

lainezcynthia@hotmail.com

OBJECTIVE. To describe the biochemical and molecular spectrum of patients with dCbl C.

MATERIAL AND METHODS. Retrospective study of patients with diagnosis of dCbl C. The genotype and concentration of the biochemical markers were analyzed. A multivariate analysis of amino acids and acylcarnitines profiles was also performed.

RESULTS AND DISCUSSION. Five dCbl C patients were included in the study. The mutational spectrum showed four different variants, three missense and one frameshift duplication. The most frequent variant was c.(271DupA) or p.(Arg91KfsX14), identified in 5/10 alleles. Five different genotypes were found. The mean of the biochemical markers was 10.3 mM for C3, 1.1 for C3/C2 ratio, 6.02 for C3/C16 ratio and 61.7 mM for homocysteine, all the patients had methylmalonic aciduria. The multivariate analysis showed a marked elevation of long chain acylcarnitines. Such elevation could be due to a preference for fatty acid utilization as an energy source; however, further studies are required to elucidate this hypothesis.

CONCLUSIONS. The molecular spectrum of dCbl C patients is heterogeneous, with a predominance of c.(271DupA) or p.(Arg91KfsX14) variant. Besides the elevations of C3 and homocysteine, the unexpected elevations of long chain acylcarnitines would indicate an energetic impairment that should be considered for the follow up of the patients.

KEYWORDS: Organic acidurias, methylmalonic aciduria, propionate metabolism defects, propionylcarnitine, homocysteine

Impacto de la pandemia COVID-19 en los factores socioeconómicos familiares de pacientes quirúrgicos intervenidos en el INP

Impact of the COVID-19 pandemic on family socioeconomic factors of surgical patients at the National Institute of Pediatrics

Citlali Ayala-Galván,¹ Ailema J. González- Ortiz,¹ Jorge A. García-Carrillo,² Silvia G. Ramírez-Ramírez,² Mireya Zamorate-Martínez,² Mariana Santos-Cortés,¹ José Francisco González-Zamora¹

ANTECEDENTES. El acceso a la atención quirúrgica es parte de la "Cobertura Universal de Salud". La asequibilidad y el costo financiero de la atención impactan en las condiciones socioeconómicas familiares. Hay evidencia del deterioro de las condiciones socioeconómicas vinculadas a la pandemia COVID-19 en México. No identificamos evidencia científica sobre las condiciones socioeconómicas de la población quirúrgica infantil que acude a centros de tercer nivel de atención.

OBJETIVO. Identificar cambios temporales en los factores socioeconómicos de los sujetos sometidos a un procedimiento quirúrgico mayor de enero de 2014 a diciembre 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio observacional retrospectivo, que incluyó los registros de los estudios socioeconómicos institucionales de los sujetos sometidos a una intervención quirúrgica de primera vez. El registro se realizó por mes y año. Se incluyeron variables: Características demográfica (5), procedimiento (2), socioeconómicas (6). Se describieron por frecuencia (%) y P50 y rango (RIC). Las comparaciones se realizaron por Chi² y KW y p for trends (P= <0.05).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Se incluyeron 16,988 sujetos, en el periodo 2014-21. Predominó el sexo masculino (57.8%), escolares (29.79%), de la zona centro (90.50%) y bajo grado de marginación (81.71%) todos presentaron cambios significativos en el tiempo. El puntaje de la escala socioeconómica con P50 (min-max) fue 29 (2-89), se observaron cambios significativos en el tiempo (p=0.0001). Los apartados de ingreso familiar (p=0.0001); tipo de vivienda (p=0.0001) y salud familiar (p=0.0001), presentaron cambios significativos en el tiempo.

CONCLUSIONES. La población que recibió atención quirúrgica durante el periodo analizado se caracteriza por vivir en la zona centro del país con bajo grado de marginación. Se identificó un bajo puntaje en la escala socioeconómica de acuerdo con la población objetivo de la institución, observándose un deterioro en el ingreso familiar, características de la vivienda y salud familiar, que coinciden con el periodo de pandemia COVID-19.

PALABRAS CLAVE: Factores socioeconómicos, Cirugía, Pandemia Covid-19

Abstract

BACKGROUND. Access to surgical care is part of "Universal Health Coverage". Affordability and financial cost of care impact family socioeconomic conditions. There is evidence of deteriorating economic and social conditions linked to the COVID-19 pandemic in Mexico. We did not identify scientific evidence on the socioeconomic conditions of the pediatric surgical population attending tertiary care centers.

¹Centro de Investigación Traslacional, Subdirección de Investigación Médica, Instituto Nacional de Pediatría
²Departamento de Trabajo Social, Subdirección de consulta externa, Instituto Nacional de Pediatría

Campo de conocimiento:
Ciencias sociales

Correspondencia:
jf.gonzalezamora@gmail.com

OBJECTIVE. To identify temporal changes in the socioeconomic factors of subjects undergoing a major surgical procedure from January 2014 to December 2021.

MATERIAL AND METHODS. Retrospective observational study, which included records of institutional socioeconomic studies of subjects undergoing surgery for the first time. The registry was performed by month and year. Variables included: demographic characteristics (5), procedure (2), socioeconomic (6). They were described by frequency (%) and P50, and range (RIC). Comparisons were performed by Chi2, KW y p for trends ($P = <0.05$).

RESULTS AND DISCUSSION. A total of 16,988 subjects were included in the period 2014-21. Predominantly male (57.8%), school children (29.79%), from the central zone (90.50%), and low degree of marginalization (81.71%) all presented significant changes over time. The socioeconomic scale score with P50 (min-max) was 29 (2-89), significant changes were observed over time ($p=0.0001$). The family income ($p=0.0001$); type of housing ($p=0.0001$) and family health ($p=0.0001$), presented significant changes over time.

CONCLUSIONS. The population that received surgical care during the period analyzed is characterized by living in the central zone of the country with a low degree of marginalization. A low score on the socioeconomic scale was identified according to the institution's target population, showing a deterioration in family income, housing characteristics, and family health, coinciding with the COVID-19 pandemic period.

KEYWORDS: Socioeconomic factors, Surgery Covid-19 pandemic

EPC1 participa en la reparación de enlaces covalentes cruzados en el DNA

EPC1 collaborates in the repair of DNA interstrand crosslinks

Cecilia Ayala-Zambrano,^{1,2} María del Rocío Juárez-Velázquez,^{3,4} Benilde García-de Teresa,¹ Sara Frías,^{1,5} Leda Torres,¹ **Alfredo Rodríguez^{3,5}**

ANTECEDENTES. La vía FA/BRCA repara los enlaces covalentes cruzados (ICL) en el DNA, generando rupturas de doble hebra (DSB) como intermediarios de reparación. Las DSB son reparadas de manera fidedigna utilizando recombinación homóloga (HR). La acetiltransferasa NuA4, un complejo proteico ensamblado gracias a EPC1, acetila las histonas H4K16 y la H2AK15, lo cual promueve la HR e inhibe la activación de vías de reparación no fidedignas. Las células deficientes en la vía FA/BRCA (células AF), presentan disminución en la expresión del gen *EPC1*, lo que propiciaría la reparación del DSB utilizando vías no fidedignas.

OBJETIVO. Comparar la actividad de EPC1 después de la exposición a ICLs en células AF y células silvestres.

MATERIALES Y MÉTODOS. Mediante CRISPR/Cas se generaron líneas celulares *EPC1*^{-/-} en células de tipo silvestre y células AF. Se evaluó el ensamblaje del complejo NuA4 en ausencia de EPC1 y su participación en la reparación de ICL utilizando ensayos de ligación por proximidad, de supervivencia y de reparación del DNA (aberraciones cromosómicas, reporteros fluorescentes de reparación del DNA, western blot e inmunofluorescencia). La normalidad de los datos fue evaluada con la prueba D'Agostino & Pearson y la diferencias entre grupos con ANOVA y pruebas Post-Hoc.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. En ausencia de EPC1 se disminuye el ensamblaje del complejo NuA4, aumenta la cantidad de DNA dañado, se disminuye el reclutamiento a cromatina de RAD51, el principal efector de HR, y aumenta el reclutamiento de RAD52, el efector de la vía alternativa de reparación conocida como SSA (*single strand annealing*, por sus siglas en inglés).

CONCLUSIÓN. La proteína EPC1 promueve la HR durante la reparación de ICLs.

PALABRAS CLAVE: EPC1, NuA4, vía FA/BRCA, Reparación de DNA.

Abstract

BACKGROUND. The FA/BRCA pathway repairs DNA interstrand crosslinks (ICLs), generating double-strand breaks (DSBs) as DNA repair intermediates. DSBs are accurately repaired through homologous recombination (HR). The NuA4 acetyltransferase complex, acetylates the H4K16 and H2AK15 histones, is assembled through EPC1, thus promoting HR and inhibiting the activation of alternative low-fidelity DNA repair pathways. Cells deficient for the FA/BRCA pathway (FA cells) have reduced *EPC1* expression levels, which would promote the repair of DSBs through low-fidelity DNA repair pathways.

OBJECTIVE. To compare the activity of EPC1 after exposure to ICLs in FA and wild type cells.

MATERIAL AND METHODS. Using CRISPR, we generated *EPC1*^{-/-} cell lines from wild-type and FA cells. We evaluated the ensemble of the NuA4 complex in the absence of EPC1 and its participation during ICL repair using proximity ligation assays, survival assays, and DNA repair assays (chromosome aberrations, DNA repair fluorescent reporter assays, western blot, and immunofluorescence). Data normality was assessed with the D'Agostino & Pearson test and differences among groups with ANOVA and Post-Hoc posttests.

¹ Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría

² Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México

³ Laboratorio de Falla Medular y Carcinogénesis, Instituto Nacional de Pediatría

⁴ Laboratorio de Genética y Cáncer, Instituto Nacional de Pediatría

⁵ Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Campo de conocimiento:
Biomédica

Correspondencia:

alfredo.rodriguez@iibiomedicas.unam.mx

RESULTS AND DISCUSSION. Absence of EPC1 prevents the assembly of the NuA4 complex, increases the amount of DNA damage, reduces the recruitment to chromatin of RAD51, the main HR effector, and increases the recruitment of RAD52, the effector of the alternative low fidelity pathway known as single-strand annealing (SSA).

CONCLUSION. The EPC1 protein promotes HR during ICL repair.

KEYWORDS: EPC1, NuA4, FA/BRCA pathway, DNA repair

Asociación entre manifestaciones clínicas y variantes de un solo nucleótido en el gen *vdr* en pacientes con síndrome de Turner

Association between clinical manifestations and single nucleotide variants in the *vdr* gene in patients with Turner syndrome

Rehotbevely Barrientos-Rios,¹ Rafael Velázquez-Cruz,² José Velázquez-Aragón,¹ Luz María Torres-Espindola,¹ Camilo Villaroel-Cortés,⁴ Silvia Sánchez,¹ Sara Frias^{1,3}

ANTECEDENTES. El Síndrome de Turner (ST) es una alteración cromosómica, causado por la pérdida total o parcial en Xp, del segundo cromosoma X. Algunas de sus características clínicas deterioran la calidad de vida, como la densidad mineral ósea (DMO) baja y afecciones ortopédicas (AO). Actualmente se ha identificado que variantes de un solo nucleótido (VSN) en genes asociados a estas características pueden influir en la severidad las mismas, como VSN en el gen *VDR* y su asociación con DMO baja en las pacientes con ST.

OBJETIVO. Identificar si existe asociación estadística entre cinco características clínicas y VSN en el gen *VDR*, en pacientes con ST.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se obtuvo DNAg de 99 pacientes con ST. Se genotipificaron las variantes rs10783219 (T/A), rs4516035 (T/C), rs731236 (C/T), y rs7975232 (G/T) en el gen *VDR*, mediante el ensayo KASP (LGC Genomics). Se analizó asociación entre el genotipo y 1. Niveles séricos de la vitamina D (NSVD), 2. Malformaciones de corazón, 3. AO, 4. Tiroiditis y 5. DMO baja; se realizó predicción de haplotipos con el programa Haploview 4.1.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Se encontró asociación entre la VSN rs731236 con DMO baja y AO, $P=0.00598$ y $P=0.01968$, respectivamente. Se identificaron dos haplotipos asociados a características clínicas en las pacientes: TGTT asociado a AO ($P=0.0175$) y TTTC asociado a NSVD ($P=0.0127$). Respecto al rs731236, se confirmó su asociación con DMO baja, pero también encontramos su asociación con AO. El estudio de haplotipos también mostró asociaciones con estas dos características clínicas; lo anterior no reportado previamente en la literatura.

CONCLUSIONES. Nuestros resultados sugieren que los VSNs en el gen *VDR* pueden contribuir a la variabilidad clínica en pacientes con ST y de manera importante, que este gen está relacionado con la presencia de AO, lo cual podría abonar al conocimiento de AO y osteopenia en estas pacientes.

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Turner, gen *VDR*, Variantes de un solo Nucleótido (VSN)

Abstract

BACKGROUND. Turner Syndrome (TS) is a chromosomal disorder caused by the total or partial loss in Xp of the second X chromosome. Some of its clinical characteristics impair quality of life, such as low bone mineral density (BMD) and orthopedic conditions (OA); Currently, single nucleotide variants (SNV) in genes associated with these characteristics have been identified that influence their severity, such as SNV in the *VDR* gene and their association with low BMD in patients with TS.

OBJECTIVE. To identify if there is association between five clinical characteristics and SNV in the *VDR* gene, in patients with TS.

¹ Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría

² Instituto Nacional de Medicina Genómica

³ Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

⁴ Departamento de Genética humana, Instituto Nacional de Pediatría.

Campo de conocimiento: Clínica

Correspondencia:

rehotbevely@gmail.com
sarafrías@iibiomedicas.unam.mx

MATERIAL AND METHODS. DNA was obtained from 99 patients with TS. Variants rs10783219 (T/A), rs4516035 (T/C), rs731236 (C/T), and rs7975232 (G/T) in the VDR gene were genotyped using the KASP assay (LGC Genomics). The association between the genotype and 1. Serum levels of vitamin D (NSVD), 2. Heart malformations, 3. OA, 4. Thyroiditis and 5. Low BMD was analyzed; Haplotype prediction was performed with the Haploview 4.1 program.

RESULTS AND DISCUSSION. An association was found between the VSN rs731236 with low BMD and OA, $P=0.00598$ and $P=0.01968$, respectively. Two haplotypes associated with clinical characteristics were identified in the patients: TGT associated with AO ($P=0.0175$) and TTTC associated with NSVD ($P=0.0127$).

REGARDING rs731236, its association with low BMD was confirmed, but we also found its association with AO. The haplotype study also showed associations with these two clinical features; this has not been previously reported in the literature.

CONCLUSIONS. Our results suggest that the SNVs in the VDR gene may contribute to clinical variability in patients with TS and, importantly, that this gene is related to the presence of OA, which could contribute to the knowledge of OA and osteopenia in these patients.

KEYWORDS: Turner syndrome, VDR gene, Single Nucleotide Variants (SNV)

La genotipificación de aislamientos de *Toxoplasma gondii* revela cepas atípicas y potencialmente virulentas en México

Genotyping of *toxoplasma gondii* isolates from México reveal atypical and potentially virulent strains

Claudia Patricia Rico-Torres,¹ Luis Fernando Valenzuela-Moreno,¹ Héctor Luna-Pastén,¹ Carlos Cedillo-Peláez,¹ Dolores Correa,² Elizabeth Morales-Salinas,³ José Juan Martínez-Maya,³ Bruna Farias-Alves,⁴ Hilda Fátima Jesús-Pena⁴ Heriberto Caballero-Ortega¹

ANTECEDENTES. La genotipificación de *Toxoplasma gondii* es crucial para estudiar la patogénesis de las cepas que circulan mundialmente. La caracterización de genes de virulencia revela que algunos loci de las proteínas de las roptrias (ROPs) del parásito desempeñan un papel importante en la virulencia de *T. gondii* en el modelo murino. ROP18 está implicada en la fosforilación e inactivación de GTPasas relacionadas a la inmunidad (IRGs), ROP5 regula y facilita la actividad de ROP18. ROP17, junto con ROP18 y ROP5 forman un complejo y contribuyen a la inactivación de IRGs, mientras que ROP16 modula la producción de citocinas.

OBJETIVO. Genotipificar aislamientos de *T. gondii* provenientes de diversos huéspedes de las regiones Neártica y Neotropical de México.

MATERIAL Y MÉTODOS. Ocho aislamientos de *T. gondii* se tipificaron con 16 marcadores mediante Mn-PCR-RFLP, 15 marcadores por microsatélites y secuenciación. Además, una red filogenética fue construida para determinar la relación entre los aislamientos mexicanos con los reportados a nivel mundial.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Se obtuvieron tres y cinco aislamientos de las regiones Neotropical y Neártica, respectivamente. Seis genotipos diferentes se encontraron por PCR-RFLP, predominando el genotipo #28. Siete genotipos se determinaron por microsatélites, dos fueron idénticos en los 15 marcadores. En los loci de virulencia se encontraron tres combinaciones, dos se predice ser altamente virulentas en ratones. La red filogenética demostró la formación de tres grupos, uno en la rama clonal tipo I, otro en la tipo III y otro en una rama independiente.

CONCLUSIÓN. Los aislamientos incluidos en este estudio demuestran la gran diversidad genética de *T. gondii* en México, siendo el genotipo ToxoDB #28 el más frecuente; 2/3 y 2/5 aislamientos de alta virulencia en ratones se encontraron en las regiones Neotropical y Neártica, respectivamente, por lo que será importante determinar su fenotipo para predecir su presentación clínica en seres humanos.

PALABRAS CLAVE: *Toxoplasma gondii*; genotipificación; PCR-RFLP; microsatélites; virulencia.

Abstract

BACKGROUND. Genotyping of *Toxoplasma gondii* is crucial to study the pathogenesis of strains circulating worldwide. Characterization of virulence genes reveals that some loci of the parasite rhoptry proteins (ROPs) play an important role in *T. gondii* virulence in the murine model. ROP18 is involved in the phosphorylation and inactivation of immune-related GTPases (IRGs), ROP5 regulates and facilitates ROP18 activity. ROP17, along with ROP18 and ROP5 form a complex and contribute to the inactivation of IRGs, while ROP16 modulates cytokine production.

¹ Laboratorio de Inmunología Experimental, Subdirección de Medicina Experimental, Instituto Nacional de Pediatría

² Centro de Investigación en Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac México

³ Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México ⁴Laboratório de Doenças Parasitárias, Universidade de São Paulo, Brasil

Campo de conocimiento: Biomédico

Correspondencia:

hcaballero_2000@yahoo.com.mx
hfpena@usp.br

OBJECTIVE. To genotype isolates of *T. gondii* from diverse hosts in the Nearctic and Neotropical regions of Mexico.

MATERIAL AND METHODS. Eight *T. gondii* isolates were genotyped with 16 markers by Mn-PCR-RFLP, 15 markers by microsatellites and sequencing. To determine the relationship between Mexican isolates and those reported worldwide, a phylogenetic network was built using the PCR-RFLP markers.

RESULTS AND DISCUSSION. Five and three isolates from the Nearctic and Neotropical regions, respectively, were obtained. Six different genotypes were found by PCR-RFLP, genotype #28 predominating. Seven genotypes were determined by microsatellites, two were identical in the 15 markers. In virulence loci three combinations were found, two are predicted to be highly virulent in mice. The phylogenetic network showed the formation of three groups, one in branch of the type I clonal, one in the type III and one in an independent branch.

CONCLUSION. The isolates included in this study demonstrate the great genetic diversity of *T. gondii* in Mexico, being the ToxoDB #28 genotype the most frequent. 2/3 and 2/5 highly virulent isolates in mice were found in the Neotropical and Nearctic region, respectively, so it will be important to determine their phenotype to predict their clinical presentation in human beings.

KEYWORDS: *Toxoplasma gondii*, genotyping, PCR-RFLP, microsatellites, virulence



SESIÓN IV

Moderadores: Dras. María del Mar Sáez de Ocariz
Gutiérrez y Dra. Cynthia Fernández Lainez



Farmacocinética poblacional del Midazolam durante la sedación en pacientes pediátricos sometidos a cirugía menor

Population pharmacokinetics of midazolam during sedation in pediatric patients undergoing minor surgery

Ana María del Carmen Flores-Pérez,¹ Luis Alfonso Moreno-Rocha,² Norma Angélica Noguez-Méndez,³ Juan Luis Chávez-Pacheco,¹ Janett Flores-Pérez,¹ Delfina Ortiz-Marmolejo,⁴ Lina Andrea Sarmiento-Argüello,⁴ Blanca Ramírez-Mendiola¹

ANTECEDENTES. El Midazolam (MDZ) es utilizado para sedación en cirugías y en pacientes pediátricos, se requiere cuidado en su dosificación para evitar toxicidad y posibles efectos adversos en esta población.

OBJETIVO. Determinar el comportamiento farmacocinético del Midazolam de la marca genérica (PiSA® Farmacéutica) para lograr una sedación adecuada, en una cohorte de pacientes pediátricos sometidos a cirugías menores en el Instituto Nacional de Pediatría.

MATERIALES Y MÉTODO. Estudio descriptivo, observacional, prospectivo y longitudinal, incluyó pacientes de ambos sexos, de 2 a 17 años, ASA I y ASA II, con administración intravenosa de MDZ previo a la cirugía y con firma de consentimiento y/o asentimientos informados. Se tomaron 3 muestras sanguíneas aleatorias en diferentes tiempos de 5 a 120 min, simultáneamente se midió la sedación mediante el Índice Biespectral (BIS), se registraron los posibles efectos adversos del MDZ. El análisis farmacocinético-farmacodinámico (PK/PD), se realizó usando Monolix Suite™ mediante un ajuste bicompartimental con eliminación de primer orden.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Las concentraciones del MDZ y valores de BIS se ajustaron a un modelo poblacional PK/PD Emax sigmoideo, se determinaron las concentraciones en el sitio de efecto y el efecto predicho. Se observó que el BIS y las concentraciones del MDZ, gráficamente presentaron un bucle de histéresis en sentido antihorario, indicando un posible retraso en la distribución del fármaco entre el compartimento central y la biofase.

CONCLUSIONES. Se estableció la relación PK/PD del MDZ al administrar una dosis intravenosa de 0.05 mg/kg en pacientes pediátricos, programados para cirugías menores. A fin de optimizar los esquemas de dosificación en pacientes pediátricos, se recomienda mayor investigación de la farmacocinética y farmacodinamia en el área de la anestesiología.

PALABRAS CLAVE: Midazolam, farmacocinética poblacional, modelo PK-PD, pediatría, cirugías menores

Abstract

BACKGROUND. Midazolam (MDZ) is used for sedation in surgery and in pediatric patients, care is required in its dosing to avoid toxicity and possible adverse effects in this population.

¹ Laboratorio de Farmacología, Instituto Nacional de Pediatría

² Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia, UAM-Xochimilco

³ Laboratorio de Biofarmacia, UAM-Xochimilco

⁴ Departamento de Anestesiología, Instituto Nacional de Pediatría

Campo de conocimiento:
Clínico

Correspondencia:
afloresp@pediatria.gob.mx

OBJECTIVE. To determine the pharmacokinetic behavior of the generic brand midazolam (PiSA® Pharmaceuticals) in a cohort of pediatric patients undergoing minor surgery at the National Institute of Pediatrics to achieve adequate sedation.

MATERIALS AND METHOD. A descriptive, observational, prospective, and longitudinal study, including patients of both sexes, aged 2 to 17 years, ASA I and ASA II, with intravenous administration of MDZ prior to surgery and with the signature of consent and/or informed assent. Three random blood samples were taken at different times from 5 to 120 min; simultaneously, sedation was measured by Bispectral Index (BIS), possible adverse effects of MDZ were recorded. Pharmacokinetic-pharmacodynamic (PK/PD) analysis was performed using Monolix Suite™ by bicompartmental adjustment with first-order elimination.

RESULTS AND DISCUSSION. MDZ concentrations and BIS values were fitted to a population Emax sigmoidal PK/PD model, and effect site concentrations and predicted effect were determined. It was observed that the concentrations of MDZ and BIS graphically exhibited a counterclockwise hysteresis loop, indicating a possible delay in drug distribution between the central compartment and the biophase.

CONCLUSIONS. The PK/PD ratio of MDZ was established when administering an intravenous dose of 0.05 mg/kg in pediatric patients undergoing minor surgeries. To optimize dosing schedules in pediatric patients, further research on pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesiology is recommended.

KEYWORDS: Midazolam, population pharmacokinetics, PK-PD model, pediatrics, minor surgeries

Incremento en el gasto energético en reposo, menor masa y fuerza muscular en población pediátrica con VIH: estudio transversal, pareado

Increased resting energy expenditure, lower muscle mass and strength in the pediatric population with HIV: a cross-sectional, paired study

Andrea Franco-Oliva,¹ Beatriz Adriana Pinzón-Navarro,² Ximena León-Lara,⁵ Martha Cecilia Martínez-Soto,⁶ Javier Ordoñez-Ortega,³ Ana Pardo-Gutiérrez,¹ Martha Guevara-Cruz,⁷ Alda Daniela García-Guzmán,⁴ Azalia Ávila-Nava,⁸ Laura Guevara-Pedraza,⁹ Isabel Medina-Vera¹

ANTECEDENTES. Las anomalías metabólicas son comunes en pacientes con infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), desde el catabolismo proteico hasta la lipodistrofia y dislipidemia que son asociadas al uso de terapia antirretroviral; otra anomalía es el aumento del gasto energético en reposo (GER), se ha informado un hipermetabolismo (>10% del GER) en pacientes adultos con VIH. En población pediátrica no existe suficiente evidencia.

OBJETIVO. Comparar el GER entre el paciente pediátrico con infección por VIH y el niño sano.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio transversal, pareado, se incluyeron 78 participantes (6-18 años de edad), 39 en el grupo de VIH y 39 en el grupo de niños sanos (pareados por IMC, sexo y edad). Se midió el GER por calorimetría indirecta, composición corporal por impedancia bioeléctrica y se realizó evaluación dietética, dinamometría y se midió el nivel de actividad física (AF).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. En el grupo de niños con VIH se observó mayor GER (1254.4334.7 vs 1124.7±321 kcal, p=0.013), con una media incrementada de 8% (3.1-20.9), cuando se analizó por compartimentos metabólicamente activos como masa celular corporal o masa libre de grasa el incremento de GER fue desde 23.4% hasta 27.5%. Se observó una menor masa musculoesquelética (14.7±6.3 vs 16.9±6.8 kg, p=0.003) y menor fuerza de agarre (13.7±7.6 vs 18.9 ± 8.3 kg, p<0.0001) en comparación con el grupo de niños sanos. No hubo diferencias en el nivel de AF y calidad de la dieta, aunque el grupo de VIH tuvo un menor consumo de calorías (1660±557 vs 2092±591, p=0.001). El efecto catabólico de las citocinas proinflamatorias, podrían explicar el incremento de GER y la depleción muscular en esta población.

CONCLUSIONES. En pacientes pediátricos con infección por VIH se observó un mayor GER y una menor masa y fuerza musculoesquelética, a pesar de no haber diferencia en el nivel de AF.

PALABRAS CLAVE: gasto energético en reposo, pediatría, VIH, masa musculoesquelética, dinamometría

Abstract

BACKGROUND. Metabolic abnormalities are common in patients with Human Immunodeficiency Virus (HIV) infection, from protein catabolism to lipodystrophy

¹ Departamento de Metodología de la Investigación

² Servicio de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica

³ Departamento de Infectología Pediátrica

⁴ Servicio de Oncología Médica, Instituto Nacional de Pediatría

⁵ Institute of Immunology, Hannover Medical School, Alemania

⁶ Departamento de Gastroenterología, HRAEZ

⁷ Departamento de Fisiología de la Nutrición, INCMNSZ

⁸ Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán

⁹ Universidad Anáhuac México

Campo de conocimiento:
Clínica

Correspondencia:
isabelj.medinav@gmail.com

and dyslipidemia that are associated with the use of antiretroviral therapy; Another abnormality is increased resting energy expenditure (REE), hypermetabolism (>10% of REE) has been reported in adult HIV patients. There is insufficient evidence in the pediatric population.

OBJECTIVE. To compare the REE between the pediatric patient with HIV infection and the healthy child.

MATERIAL AND METHODS. Cross-sectional, paired study, 78 participants (6-18 years of age) were included, 39 in the HIV group and 39 in the group of healthy children (matched by BMI, sex, and age). REE was measured by indirect calorimetry, body composition by bioelectrical impedance, and dietary evaluation, dynamometry, and physical activity (PA) level were measured.

RESULTS AND DISCUSSION. In the group of children with HIV, a higher GER was observed (1254.4 ± 334.7 vs 1124.7 ± 321 kcal, $p=0.013$), with a mean increase of 8% (3.1-20.9), when analyzed by metabolically active compartments such as body cell mass or fat-free mass, the REE increase was from 23.4% to 27.5%. Lower musculoskeletal mass (14.7 ± 6.3 vs 16.9 ± 6.8 kg, $p=0.003$) and lower grip strength (13.7 ± 7.6 vs 18.9 ± 8.3 kg, $p<0.0001$) were observed compared to the group of healthy children. There were no differences in the level of PA and quality of the diet, although the HIV group had a lower calorie intake (1660 ± 557 vs 2092 ± 591 , $p=0.001$). The catabolic effect of proinflammatory cytokines could explain the increase in GER and muscle depletion in this population.

CONCLUSIONS. In pediatric patients with HIV infection, a higher REE and lower musculoskeletal mass and strength were observed, despite there being no difference in the level of PA.

KEYWORDS: resting energy expenditure; pediatrics; HIV; musculoskeletal mass; dynamometry.

Bullying como predictor de conductas suicidas en adolescentes mexicanos

Bullying as a predictor of suicidal behavior in mexican adolescents

Abigail Casas-Muñoz,¹ Ángel Eduardo Velasco-Rojano,¹ Aarón Rodríguez-Caballero,¹ Arturo Loredó-Abdalá,¹

ANTECEDENTES. Durante los últimos 10 años se ha reportado asociación entre *bullying* y el desarrollo de conductas suicidas. En países de altos ingresos, el *bullying* aumenta la probabilidad de estas conductas entre 2 y 4 veces.

OBJETIVO. Identificar si el *bullying* predice conductas suicidas en adolescentes mexicanos.

MATERIAL Y MÉTODOS. Mediante una encuesta en línea a adolescentes escolarizados de 20 Estados de la República, se aplicó el Cuestionario Internacional de Experiencias Adversas en la Infancia (ACE-IQ), para medir nueve tipos de *bullying* y dos conductas suicidas (ideación e intento de suicidio) a través de dos preguntas del instrumento *Youth Self Report* (YSR). Se realizó una regresión logística binaria para predecir las conductas suicidas (se reportan como OR). El estudio fue aprobado por los Comités de Investigación y Ética en Investigación institucionales. Se obtuvo consentimiento y asentimiento informados. Todas y todos los participantes recibieron información para la autogestión de ayuda y se canalizó a las y los participantes en riesgo a un servicio de atención psicológica en línea.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Participaron 7325 adolescentes, 40% hombres y 60% mujeres, con una edad promedio de 16 años (D.E.=1.78). El 36.72% de los adolescentes refirió experimentar alguna forma de *bullying* y el 13% conductas suicidas. La regresión logística binaria generó un modelo significativo con los siguientes predictores de conductas suicidas, golpes físicos (OR= 1.66), burlas por orientación sexual (OR= 3.44), burlas por apariencia física (OR= 2.04) y discriminación (OR= 1.48). Los resultados por sexo fueron similares excepto en los golpes físicos y las burlas por orientación sexual, que fueron mayores para las mujeres (OR = 3.81 y 2.04 respectivamente), que para los hombres (OR = 3.27 y 1.79 respectivamente).

CONCLUSIÓN. Cuatro formas de *bullying* predijeron las conductas suicidas en patrones diferenciales por sexo, esto requiere atención interseccional y perspectiva de género.

PALABRAS CLAVE: *Bullying*, Adolescentes, suicidio

Abstract

BACKGROUND. During the last ten years, an association between bullying and the development of suicidal behaviors has been reported. In high-income countries, bullying increases the probability of these behaviors between 2 and 4 times.

OBJECTIVE. To identify if bullying predicts suicidal behavior in Mexican adolescents.

MATERIAL AND METHODS. Through an online survey of school adolescents from 20 States of the Republic, the International Questionnaire of Adverse Childhood Experiences (ACE-IQ) was applied to measure nine types of bullying and two suicidal behaviors (suicide ideation and attempted suicide) through two questions of the Youth Self Report (YSR) instrument. Binary logistic regression was performed to predict suicidal behaviors (reported as OR). The institutional Research and Research Ethics Committees approved the study. Informed consent and assent were obtained. All the participants received information for self-help management, and the participants at risk were referred to an online psychological care service.

¹Centro de Estudios Avanzados sobre Violencia y su Prevención CEAVI-P, Instituto Nacional de Pediatría

Campo de conocimiento:
Ciencias sociales

Correspondencia:
abycas.md@gmail.com
ceavi@pediatria.gob.mx

RESULTS AND DISCUSSION. A total of 7,325 adolescents participated, 40% men and 60% women, with a mean age of 16 (S.D.=1.78). 36.72% of adolescents reported experiencing some form of bullying, and 13% had suicidal behavior. Binary logistic regression generated a significant model with the following predictors of suicidal behavior: physical beatings (OR= 1.66), teasing for sexual orientation (OR= 3.44), teasing for physical appearance (OR= 2.04), and discrimination (OR= 1.48). The results by gender were similar except for physical beatings and bullying based on sexual orientation, which was higher for women (OR = 3.81 and 2.04, respectively) than for men (OR = 3.27 and 1.79, respectively).

CONCLUSION. Four forms of bullying predicted suicidal behaviors in differential patterns by sex, and this requires intersectional attention and a gender perspective.

KEYWORDS: Bullying, Adolescents, Suicide

La exposición *in vitro* a insecticidas modifica la expresión y metilación génica

In vitro exposure to insecticides modifies gene expression and methylation

María del Pilar Navarrete-Meneses¹, Consuelo Salas-Labadía,¹ Rocío Juárez-Velázquez,¹ Dafné Moreno-Lorenzana,¹ Fernando Gómez-Chávez,² Alberto Olaya-Vargas,³ Patricia Pérez-Vera¹

ANTECEDENTES. La evidencia biológica que sustenta la asociación epidemiológica entre la exposición a insecticidas y mayor riesgo de desarrollar cáncer hematológico en niños y en adultos es limitada y controversial.

OBJETIVO. Estudiar *in vitro* si la exposición a malatión y permetrina induce cambios en la expresión y metilación génica en tejidos hematopoyéticos.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se analizaron mediante microarreglos de RNA y DNA (Agilent) cambios en la expresión y metilación génica en células mononucleares de sangre periférica (PBMCs) y de médula ósea (BMMCs) expuestas *in vitro* a malatión (33×10^{-6} g/l) o permetrina (39×10^{-6} g/l) o a DMSO a las 0, 24 y 48 h. Mediante Gene-Spring-GX14.9 se detectaron genes que tuvieron un *fold change* mayor a 2.0. Se realizó análisis de sobre-representación mediante prueba de Fisher, considerando significativa una $p < 0.05$ con el programa Panther Pathways. La metilación se analizó con Workbench-7.0 considerando el valor de Z en regiones promotoras.

RESULTADOS. Se observó mayor cantidad de genes desregulados con la exposición a malatión en BMMCs. Se encontró sobre-representación de genes que codifican canales iónicos, citocinas, quimiocinas y factores de transcripción. Las vías mayormente sobre-representadas en BMMCs expuestas a malatión fueron las de cadherinas, inflamación mediada por citocinas y quimiocinas, Wnt, Notch, respuesta a estrés oxidativo, EGF y TGFβ. Las vías con mayor representación en células tratadas con permetrina fueron PI3K, p53, Wnt, y vía de interleucinas. Algunos genes desregulados fueron: *PCDH15*, *ADAM11*, *IL6*, *TNF*, *MEIS1*, *WNT1*, *CXCL8*, *OSM*, *TGF*, *IFIT1*, *ROS1*, *KIT*, y *ALK*. El malatión indujo hipermetilación e hipometilación y la permetrina sólo indujo hipometilación de regiones promotoras.

CONCLUSIONES. El malatión y la permetrina son capaces de inducir cambios en la expresión génica a través de modificaciones en la metilación del DNA y otros mecanismos que deben estudiarse. Estos eventos podrían contribuir a la etiología del cáncer.

PALABRAS CLAVE: Malatión, Permetrina, Cáncer, Expresión génica, Metilación

Abstract

BACKGROUND. The biological evidence that supports the epidemiological association between insecticide exposure and increased risk of hematological cancer in children and adults is limited and controversial.

OBJECTIVE. To study *in vitro* whether exposure to malathion and permethrin induce changes in gene expression and methylation in hematopoietic tissues.

MATERIAL AND METHODS. Changes in gene expression and methylation were analyzed using RNA and DNA microarrays (Agilent) in peripheral blood (PBMCs) and bone marrow (BMMCs) mononuclear cells exposed *in vitro* to malathion (33×10^{-6} g/l) or permethrin (39×10^{-6} g/l) or DMSO at 0, 24, and 48 h. Gene-Spring-GX14.9 detected genes that had a fold change greater than 2.0. Overrepresentation analysis was performed using Fisher's test, considering a $p < 0.05$ significant with the Panther

¹ Laboratorio de Genética y Cáncer. Instituto Nacional de Pediatría

² Laboratorio de Enfermedades Osteoarticulares e Inmunológicas. Instituto Politécnico Nacional

³ Unidad de Trasplante de Células Hematopoyéticas y Terapia Celular, Instituto Nacional de Pediatría

Campo de conocimiento: Biomedicina

Correspondencia:

peachnavarrete@gmail.com
pperezvera@yahoo.com.mx

Pathways program. Methylation was analyzed with Workbench-7.0 considering the Z value in promoter regions.

RESULTS. A greater number of deregulated genes was observed with exposure to malathion in BMMCs. An overrepresentation of genes encoding ion channels, cytokines, chemokines, and transcription factors was found. Some over-represented pathways in BMMCs exposed to malathion were cadherin pathways, cytokine- and chemokine-mediated inflammation, Wnt, Notch, oxidative stress response, EGF, and TGFB. The pathways with the highest representation in cells treated with permethrin were PI3K, p53, Wnt, and the interleukin pathway. Some deregulated genes were: *PCDH15*, *ADAM11*, *IL6*, *TNF*, *MEIS1*, *WNT1*, *CXCL8*, *OSM*, *TGF*, *IFIT1*, *ROS1*, *KIT*, and *ALK*. Malathion induced hypermethylation and hypomethylation, and permethrin only induced hypomethylation of promoter regions.

CONCLUSIONS. Malathion and permethrin can induce changes in gene expression through changes in DNA methylation and other mechanisms that must be studied. These events could contribute to the etiology of cancer.

KEYWORDS: Malathion; permethrin, cancer, gene expression, methylation

RIAO como un marcador temprano de falla de célula β y predictor de síndrome metabólico en niños con DM2

RIAO as an early biomarker of β -cell failure and predictor biomarker of metabolic syndrome in children with type 2 diabetes mellitus

Nelly F Altamirano-Bustamante,¹ María Belén Mosquera-Andrade,¹ Mónica Janeth Castillo-Urías,¹ Miguel Ángel Blanco-Uriarte,¹ Alejandro Gabriel González-Garay,¹ Cristina Revilla-Monsalve,² Eulalia Piedad Garrido-Magaña,² Raúl Calzada-León,¹ Myriam M Altamirano-Bustamante²

ANTECEDENTES. El diagnóstico de DM2 se realiza tardíamente asociado con depósitos de amilina. RIAO < 3.02 $\mu\text{g/mL}$ es biomarcador de falla de célula β ; pero no se ha identificado con los factores asociados al diagnóstico de la DM2.

OBJETIVO. Identificar la asociación de factores con el valor sérico de RIAO < 3.02 $\mu\text{g/mL}$ al diagnóstico de la DM2 como pronóstico para el desarrollo de complicaciones crónicas en niños y adolescentes.

MATERIAL Y MÉTODOS. Cohorte histórica. Revisamos los expedientes de pacientes con DM2 con determinación de RIAO. Registramos factores asociados con complicaciones crónicas (peso, talla, IMC, glucosa, HbA1c, perfil de lípidos, AST, ALT, creatinina, ácido úrico y microalbuminuria) al diagnóstico y durante el seguimiento en la Clínica de Diabetes del INP de 2013 a 2020. Analizamos la asociación con el valor de RIAO mediante el cálculo de razón de momios e IC al 95% y por análisis de regresión logística su probabilidad de presentar el desenlace utilizando el programa STATA v15.1. Evaluado y aprobado por los Comités del INP y del IMSS.

RESULTADOS. Presentamos 17 pacientes con DM2 con RIAO de 2.21 $\mu\text{g/mL}$ (1.01 a 6.25). Dividimos a los pacientes por el valor de RIAO en dos grupos: RIAO menor de 3.02 $\mu\text{g/mL}$ y RIAO mayor o igual de 3.02 $\mu\text{g/mL}$. Por análisis de múltiples vías observamos que los pacientes del grupo de RIAO menor de 3.02 $\mu\text{g/mL}$ tenían un mayor IMC, menor colesterol de HDL, mayor elevación de enzimas hepáticas y de ácido úrico frente al grupo con RIAO > 3.02 $\mu\text{g/mL}$ al diagnóstico y persistía durante la evolución.

CONCLUSIONES. Emerge el papel de RIAO como biomarcador pronóstico, al demostrar que es capaz de identificar pacientes pediátricos con DM2 con alto riesgo cardiovascular. Abre la posibilidad de que el 100% de los mexicanos se pueden beneficiar de un diagnóstico oportuno.

PALABRAS CLAVE: biomarcador, RIAO, diabetes mellitus tipo 2, falla de célula β , síndrome metabólico

Abstract

INTRODUCTION. The diagnosis of type 2 DM is made late and associated with amylin deposits. RIAO < 3.02 $\mu\text{g/mL}$ is a biomarker of β -cell failure, but it has not been identified with the factors associated with the diagnosis of T2DM.

¹ Instituto Nacional de Pediatría

² Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Ciudad de México, México

Campo de conocimiento:
Biomédica

Correspondencia:
glutation2020@gmail.com

OBJECTIVE. Identify the factors associated with the serum level of RIAO $<3.02 \mu\text{g/mL}$ at the diagnosis of DM2 as a predictor of the development of chronic complications in children and adolescents.

MATERIALS AND METHODS. Historical cohort. The DM2 patients with determinations of RIAO records were reviewed. We recorded factors associated with chronic complications (weight, height, [IMZ], glucose, HbA1c, lipid profile, AST, ALT, creatinine, uric acid, [microalbuminuria]) at the diagnosis and during the monitoring at the INP Diabetes Clinic from 2013 to 2020. We calculate measures of central tendency and dispersion. We analyze the association between the different factors with the RIAO value by calculating the ratio of odds ratio and confidence interval at 95% and by logistic regression analysis its probability of presenting the outcome using the STATA v15.1 program. Evaluated and approved by the INP and IMSS Committees.

RESULTS. We presented 17 patients with DM2 with RIAO of $2.21 \mu\text{g/mL}$ (1.01 a 6.25). We divided the patients by the RIAO value into two groups: RIAO less than $3.02 \mu\text{g/mL}$ and RIAO higher than or equal to $3.02 \mu\text{g/mL}$. By multi-way analysis, we observed that patients in the group with RIAO less than $3.02 \mu\text{g/mL}$ had a higher BMI, lower HDL cholesterol, and higher elevation of liver enzymes and uric acid compared to the group with RIAO $> 3.02 \mu\text{g/mL}$ at diagnosis and persisted during evolution.

CONCLUSIONS. The role of the RIAO as a predictor indicator emerge by showing that it can identify pediatric patients with DM2 at high cardiovascular risk. It opens the possibility that 100% of Mexicans can benefit from a timely diagnosis.

KEYWORDS: Biomarker, RIAO, type 2 diabetes mellitus, β -cell failure, metabolic syndrome

3 JORNADA.
VIERNES 21 DE ABRIL

SESIÓN V

Moderadores: Dra. María Edith González Serrano y
M. en C. Bertha Molina Álvarez



La respuesta de miRNAs al daño tipo ICL en el DNA

The miRNAs response after induction of DNA INTER-STRAND CROSSLINKS

Ulises E Juárez,¹ Consuelo Salas,¹ Cecilia Ayala-Zambrano,² Alfredo Rodríguez,^{1,3} Sara Frías,^{1,3}

ANTECEDENTES. Las uniones covalentes intercatenarias (ICL) son las lesiones más dañinas para el DNA, la falla de su reparación provoca inestabilidad genómica. Para hacer frente al daño al DNA, la célula ha desarrollado una compleja red de señalización/regulación conocida como respuesta al daño al DNA (DDR). Uno de los mecanismos poco estudiados de la regulación de la DDR son los miRNAs, RNAs no codificantes que actúan como importantes reguladores de la expresión génica en muchos procesos biológicos, incluyendo la apoptosis y la reparación del DNA.

OBJETIVO. Determinar el patrón de expresión de miRNAs en la fase temprana de la DDR en respuesta a ICLs.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se indujeron ICLs en fibroblastos primarios normales con 8-Metoxipsoraleno + Luz Ultravioleta (8-MOP+UVA). Se extrajo el RNA total y se utilizó para realizar NGS para miRNAs. Se obtuvieron los perfiles de expresión de miRNAs diferencialmente expresados (DEG), con esta información se dedujeron redes de regulación génica utilizando miRNet 2.0. Posteriormente se realizó la inhibición de dos miRNAs por CRISPR/Cas en la línea celular RPE. El efecto de su pérdida sobre la eficiencia en la DDR se evaluó mediante análisis de aberraciones cromosómicas, inmunofluorescencia para γH2AX y ciclo celular.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Encontramos que hubo 20 miRNAs con expresión a la baja y 23 miRNAs sobre expresados en respuesta a ICLs (variación >0,5, $p < 0,05$). La inferencia de una red reguladora mostró que algunos genes diana de estos miRNAs están implicados en senescencia, apoptosis, ciclo celular y DDR. La inhibición por CRISPR/Cas de has-miR-423-5p y has-miR-23a-3p, indujo un aumento de la expresión del factor de transcripción oncogénico c-MYC y volvió a las células sensibles a los agentes inductores de ICL, además de inducir el paro del ciclo celular.

CONCLUSIONES. Nuestros resultados indican que has-miR-423-5p y has-miR-23a-3p son críticos para tener una adecuada DDR.

PALABRAS CLAVE: miRNAs, Respuesta al daño al DNA, Uniones covalentes intercatenarias

Abstract

BACKGROUND. The interstrand crosslinks (ICL) are the most damaging lesions for DNA. ICL repair failures cause genomic instability. To cope with DNA damage, the cell has evolved a complex signaling/regulation network known as the DNA damage response (DDR). One of the mechanisms that have barely been studied of DDR regulation is miRNAs. These small non-coding RNA molecules can act as important regulators of gene expression in many biological processes, including apoptosis and DNA repair.

OBJECTIVE. To determine the expression pattern of miRNAs in the early phase of the DDR in response to ICLs.

MATERIAL AND METHODS. ICLs were induced in normal primary fibroblasts with 8-Methoxypsoralen + Ultraviolet Light (8-MOP+UVA). Total RNA was extracted after treatment and used to perform NGS for miRNAs. Expression profiles of miRNAs with

¹ Instituto Nacional de Pediatría, México

² Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas del Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

³ Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Campo de conocimiento: Biomédica

Correspondencia:

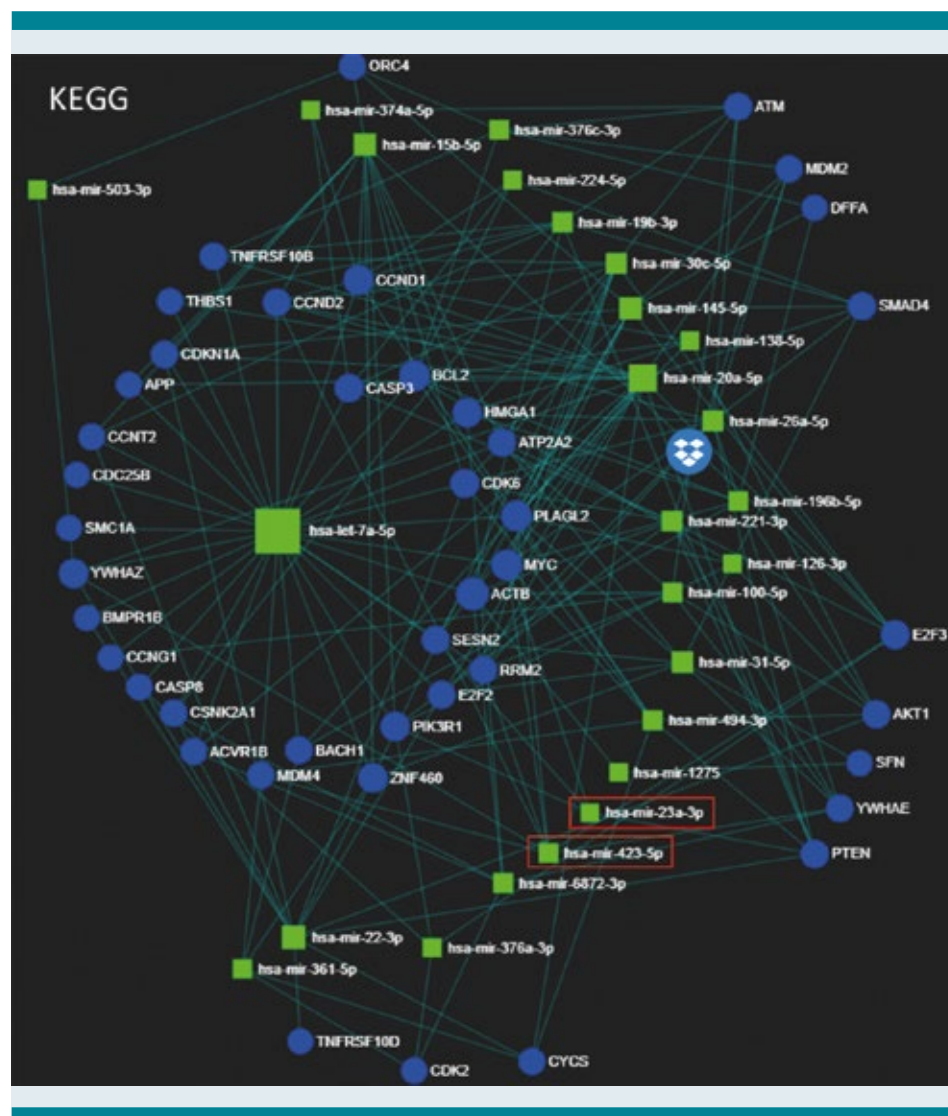
ehatlujf@gmail.com
sarafrías@iibiomedicas.unam.mx

differential expression (DEG) were obtained, and regulation networks were deduced using miRNet 2.0. Subsequently, the inhibition of two miRNAs by CRISPR/Cas was performed in the RPE cell line; the effect of its loss on DDR efficiency was evaluated by chromosome aberration analysis, immunofluorescence for γ H2AX, and cell cycle.

RESULTS AND DISCUSSION. We found 20 miRNAs under expressed and 23 miRNAs overexpressed in response to ICLs (variance >0.5 , $p < 0.05$). The inference of a regulatory network showed that some target genes of these miRNAs are involved in senescence, apoptosis, the cell cycle, and DDR. CRISPR/Cas genetic inhibition of has-miR-423-5p and has-miR-23a-3p induced increased expression of the oncogenic transcription factor c-MYC and rendered cells sensitive to ICL-inducing agents, in addition to inducing cell cycle arrest.

CONCLUSIONS. Our results indicate that has-miR-423-5p and has-miR-23a-3p are critical for having an adequate DDR.

KEYWORDS: miRNAs DNA damage response, Interstrand cross links



Prediciendo la circunferencia de la cintura

Predicting waist circumference

Bryan V Phillips-Farfán,¹

ANTECEDENTES. La obesidad, típicamente definida por el índice de masa corporal (IMC), tiene efectos negativos para la salud. Sin embargo, el IMC es deficiente para predecir los riesgos adversos asociados a la obesidad. Se han propuesto diferentes índices utilizando variables antropométricas (p. ej., circunferencia de la cintura, CC) como remedio. De hecho, la CC es un buen predictor de enfermedades. No obstante, las bases de datos frecuentemente carecen de esta información, se recopiló por autoinforme o está incompleta. Por esto, es necesario predecir la CC con la mayor precisión posible e imparcialmente.

OBJETIVO. Predecir la circunferencia de la cintura con la mayor precisión posible, usando algoritmos de aprendizaje automático y bases de datos disponibles públicamente.

MATERIAL Y MÉTODOS. Los datos se obtuvieron de ENSANUT y se limpiaron, incluyendo la eliminación de valores atípicos. Varios algoritmos fueron evaluados por validación cruzada. Se seleccionó un algoritmo y se ajustaron sus hiper-parámetros. El algoritmo ajustado fue probado con datos ENSANUT más recientes, mediante validación cruzada.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. El algoritmo ajustado predijo la circunferencia de la cintura con un coeficiente de determinación (R^2) de 0.819 ± 0.006 . La validación arrojó una R^2 de 0.834 ± 0.009 .

CONCLUSIÓN. El algoritmo ajustado predijo correctamente la CC con solo cuatro variables: masa, altura, edad (en meses) y sexo. El algoritmo permite utilizar bases de datos donde la CC no se midió, está incompleta o no es confiable. Métodos similares deberían ser útiles para predecir otras variables de interés, como el riesgo de enfermedad.

PALABRAS CLAVE: Obesidad, Aprendizaje automático, Algoritmo regresor

Abstract

BACKGROUND. Obesity, typically defined by the body mass index (BMI), has well known negative health effects. However, the BMI has serious shortcomings in predicting the adverse risks associated to obesity. Different indexes using anthropometric variables (i.e. waist circumference, WC) have been proposed as a remedy. Indeed, WC is a good disease predictor. However, databases often lack this information, it was collected via self-report or is incomplete. Thus, an unbiased way to predict WC as accurately as possible is needed. Herein, this was done using publicly available databases and machine learning algorithms.

OBJECTIVE. To predict waist circumference as accurately as possible.

MATERIAL AND METHODS. The database was obtained and cleaned-up, including outlier removal. Several algorithms were evaluated by cross validation. An algorithm was selected and its hyperparameters were tuned. The tuned algorithm was evaluated with a different more recent database by cross validation.

RESULTS AND DISCUSSION. The tuned algorithm predicted waist circumference with a determination coefficient (R^2) of 0.819 ± 0.006 . External validation yielded an R^2 of 0.834 ± 0.009 . The most important predictors were mass and height.

CONCLUSION. The tuned algorithm correctly predicted waist circumference from only four features: mass, height, age (in months) and sex. The algorithm enables the use of data where WC was not measured, is incomplete or unreliable. Similar methods should be useful in predicting other parameters of interest, such as disease risk.

KEYWORDS: Obesity, Machine learning, Regressor algorithm

¹Laboratorio de Nutrición Experimental, Subdirección de Medicina Experimental, Instituto Nacional de Pediatría

Campo de conocimiento:
Biomédica

Correspondencia:

bvphillips@yahoo.com

Aplicación de un método analítico para la cuantificación de buprenorfina en plasma de pacientes pediátricos sometidos a cirugía ortopédica

Application of an analytical method for the quantification of buprenorphine in plasma of pediatric patients undergoing orthopedic surgery

Liliana Rivera-Espinosa,¹ Edelmira Solorio-López,¹ Eréndira Vicencio-Rosas,² Juan Luis Chávez-Pacheco¹

ANTECEDENTES. La buprenorfina (BPN) es un opioide semisintético derivado de la tebaína.

OBJETIVO. Cuantificar BPN en plasma de pacientes pediátricos para caracterizar las concentraciones plasmáticas en pacientes pediátricos sometidos a cirugía ortopédica.

MATERIALES Y MÉTODOS. Se desarrolló y validó un método analítico para la cuantificación de BPN mediante un estudio farmacocinético poblacional, para caracterizar las concentraciones plasmáticas alcanzadas en las primeras 4 horas postcirugía. Se prepararon calibradores y controles de calidad de BPN de 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 y 10000 pg/mL y controles de calidad de 2500, 5000 y 7500 pg/mL. La preparación de la muestra se realizó por extracción líquido-líquido y su separación por UPLC-MS/MS, utilizando una columna C18 de 2,1 x 50 mm a 40 °C, automuestreador a 15 °C, fase móvil de ácido fórmico 0,15% y acetonitrilo (55:45 v/v), flujo de 0.15 mL/min. El espectrómetro de masas se utilizó con electropulverización positiva (ESI+). Los analitos de interés se midieron en modo SRM (Selected Reaction Monitoring), la transición iónica fue m/z1+ 468,2> 395,9 para BPN y para el E.I 201.14> 94.66. El método se aplicó en el análisis de muestras plasmáticas provenientes de 99 niños (2-10 años, ASA I y II), sometidos a cirugía ortopédica, que recibieron BPN IV 2 mcg/kg. Se recolectó sangre de 1-240 min.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. El método fue lineal para BPN de 1000 a 10000 pg/mL. Las concentraciones sanguíneas de BPN mostraron que existen al menos 2 tipos de metabolizadores, los que alcanzan concentraciones en el rango de 25 a 962 pg/mL y los que van de 1031 a 1870 pg/mL, por lo que existe variabilidad metabólica.

CONCLUSIÓN. El método analítico demostró ser altamente sensible para la cuantificación de BPN en plasma y se observa que en población pediátrica hay al menos 2 tipos de metabolizadores.

PALABRAS CLAVE: Buprenorfina, Analgesia, Plasma: UPLC-MS/MS

Abstract

BACKGROUND. Buprenorphine (BPN) is a semisynthetic opioid derived from thebaine.

OBJECTIVE. To quantify BPN in plasma of pediatric patients to characterize plasma concentrations in pediatric patients undergoing orthopedic surgery.

¹Laboratorio de Farmacología, Subdirección de Medicina Experimental del Instituto Nacional de Pediatría

²Departamento de Anestesiología, Hospital Regional de Alta Especialidad "Bicentenario de la Independencia", ISSSTE, Tultitlán de Mariano Escobedo, México

Campo de conocimiento:
Biomédica

Correspondencia:
lili_rives@yahoo.com

MATERIAL AND METHODS. An analytical method for the quantification of BPN was developed and validated using a population pharmacokinetic study to characterize plasma concentrations reached in the first 4 hours post-surgery. BPN calibrators and quality controls of 1000, 2000, 4000, 6000, 8000 and 10000 pg/mL and quality controls of 2500, 5000 and 7500 pg/mL were prepared. Sample preparation was by liquid-liquid extraction and separation by UPLC-MS/MS, using a 2.1 x 50 mm C18 column at 40 °C, autosampler at 15 °C, mobile phase of 0.15% formic acid and acetonitrile (55:45 v/v), flow rate 0.15 mL/min. The mass spectrometer was used with positive electrospray (ESI+). The analytes of interest were measured in SRM (Selected Reaction Monitoring) mode, the ionic transition was m/z 468.2 > 395.9 for BPN and for E.I 201.14 > 94.66. The method was applied in the analysis of plasma samples from 99 children (2-10 years old, ASA I and II), undergoing orthopedic surgery, who received IV BPN 2 mcg/kg. Blood was collected from 1-240 min.

RESULTS AND DISCUSSION. The method was linear for BPN from 1000 to 10000 pg/mL. Blood concentrations of BPN showed that there are at least 2 types of metabolizers, those reaching concentrations in the range of 25 to 962 pg/mL and those ranging from 1031 to 1870 pg/mL, so there is metabolic variability.

CONCLUSION. The analytical method proved to be highly sensitive for the quantification of BPN in plasma and it is observed that in the pediatric population there are at least 2 types of metabolizers.

KEYWORDS: Buprenorphine, Analgesia, Plasma, UPLC-MS/MS

Validez de constructo de un instrumento de evaluación de la participación de los padres/cuidadores en las sesiones de intervención temprana

Construct validity of an instrument for the evaluation of the parents/caregivers participation in early intervention sessions

Miriam Figueroa-Olea,¹ Rolando Rivera-González,¹ Patricia Muñoz-Ledo-Rábago,² Edith Mariana Álvarez-Gutiérrez²

ANTECEDENTES. El instrumento tiene como propósito evaluar la participación de los cuidadores, entendida como el grado de involucramiento dentro de las sesiones de intervención temprana e identificar dificultades y áreas de oportunidad.

OBJETIVO. Determinar la validez de constructo del instrumento: "Evaluación de la Participación Materna en sesiones de Intervención Temprana".

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio psicométrico de diseño y validación de pruebas. Análisis confirmatorio de 100 registros del instrumento, aplicados a una muestra heterogénea probabilística de cuidadores principales de niños entre 0 a 4 años que acudieron a los grupos de intervención del área de Cuidado Integral. Análisis de consistencia interna global y por dominio.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Se determinó inicialmente un alpha global de 0.94 y por áreas Motivación 0.7905; Interacción 0.8873; Habilidad 0.6537, y Conocimiento 0.7930. El análisis factorial sugirió eliminar tres indicadores y desplazar a cuatro. El análisis confirmatorio mostró un alpha global de 0.9356; Motivación 0.7885; Interacción 0.8855; Habilidad 0.7304, y Conocimiento 0.8022. Algunos indicadores las aportaciones estadísticas fueron diferentes a las esperadas, en relación con el marco teórico. La práctica clínica y la experiencia profesional contribuyeron a la toma de decisiones respecto a la permanencia y desplazamiento de los indicadores, su distribución en las categorías y su utilidad.

CONCLUSIONES. La Evaluación de la Participación Materna muestra adecuados parámetros de validez de constructo por consistencia interna.

PALABRAS CLAVE: Interacción madre-hijo, sensibilidad, responsividad

Abstract

BACKGROUND. The purpose of the instrument is to evaluate the participation of caregivers, understood as the degree of involvement within the early intervention sessions and to identify difficulties and areas of opportunity.

OBJECTIVE. To determine the construct validity of the instrument "Evaluation of Maternal Participation in Early Intervention sessions".

MATERIAL AND METHODS. Psychometric study of test design and validation. Confirmatory analysis of 100 records of the instrument, applied to a probabilistic hetero-

¹ Centro de Investigación en el Neurodesarrollo, Instituto Nacional de Pediatría

² Universidad Autónoma Metropolitana-X

Campo de conocimiento: Clínica

Correspondencia:
rolandorivera66@gmail.com

geneous sample of primary caregivers of children between 0 and 4 years of age who attended the intervention groups of the Comprehensive Care area. Global and domain internal consistency analysis,

RESULTS AND DISCUSSION. Initially, a global alpha of 0.94 was determined and by Motivation areas 0.7905; Interaction 0.8873; Skill 0.6537, and Knowledge 0.7930. The factor analysis suggested eliminating three indicators and displacing four. The confirmatory analysis showed a global alpha of 0.9356; Motivation 0.7885; Interaction 0.8855; Skill 0.7304, and Knowledge 0.8022. Some indicators the statistical contributions were different from those expected, in relation to the theoretical framework. clinical practice and professional experience contributed to decision-making regarding the permanence and displacement of the indicators, their distribution in the categories, and their usefulness.

CONCLUSIONS. The Evaluation of Maternal Participation shows adequate parameters of construct validity due to internal consistency.

KEYWORDS: Mother-child interaction, sensitivity, responsiveness

Fuerza de esqueleto apendicular como marcador de sarcopenia en niños y adolescentes con Diabetes *mellitus* con insatisfacción de la imagen corporal

Appendicular skeletal strength as a marker of sarcopenia in children and adolescents with Diabetes *mellitus* with dissatisfied body image

Nelly F. Altamirano-Bustamante,¹ Alejandro Valderrama-Hernández,¹ Ana Daniela Ballesteros,² Miguel Ángel Blanco-Uriarte,¹ Hortencia Montesinos-Correa,¹ Chiharu Murata,¹ Raúl Calzada-León,¹ Myriam M. Altamirano-Bustamante³

ANTECEDENTES. La disminución de la fuerza muscular es más temprana que la pérdida de masa muscular. Medir la fuerza muscular es una manera efectiva en el abordaje diagnóstico de sarcopenia en adolescentes con DM con insatisfacción de la imagen corporal.

OBJETIVO. Describir la fuerza de esqueleto apendicular (FEA) en adolescentes con DM y los factores asociados.

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio transversal en adolescentes con DM. Registramos variables demográficas, auxológicas y bioquímicas. La Insatisfacción de la Imagen Corporal (IIC) se realizó por la silueta de Stunkard. La FEA (suma de kg de magro de piernas y brazos/talla m²), la composición corporal y la densidad mineral ósea (DMO) corporal total, columna lumbar y en cuello femoral (CF) se determinó por DXA (dual energy X-ray absorptiometry). El proyecto está anclado a proyecto evaluado y aprobado por los Comités de Investigación y Ética del INP. Utilizamos el paquete estadístico JMP 11.

RESULTADOS. Presentamos 28 pacientes (42% masculinos), 20 pacientes con DM1 y 8 con DM2, edad promedio de 14.3 años y HbA1c de 8.4 %. La FEA en mujeres fue significativamente más baja en DM1 (5.17 ± 1.16 kg/m² vs 7.17 ± 1.87 kg/m², $p = 0.049$), en hombres con DM2 era menor (6.35 ± 1.11 kg/m² vs 7.17 ± 0.76 kg/m², $p = 0.047$). La FEA correlacionó positivamente con edad, índice de masa libre de grasa, circunferencia de pierna, DMO CF y osteocalcina. Encontramos correlación negativa con IIC, HbA1c, colesterol-HDL y relación cintura/cadera.

CONCLUSIONES. Las adolescentes femeninas con DM1 y los adolescentes masculinos con DM2 tienen menor FEA. Los adolescentes con IIC tienen menor FEA asociada con menor DMO CF. Es imperativo medir la FEA como marcador de sarcopenia e indicador de la salud ósea en adolescentes con DM a través de intensificar el cambio terapéutico de estilo de vida.

PALABRAS CLAVE: sarcopenia, fuerza muscular, fuerza de esqueleto apendicular, diabetes mellitus, insatisfacción de la imagen corporal

Abstract

BACKGROUND. The decline of muscle strength is greater than the loss in muscle mass. Measure of muscle strength is an effective way to assess diagnosis of sarcopenia and physical health in adolescent with diabetes mellitus with body satisfaction discomfort.

¹ Instituto Nacional de Pediatría

² Escuela Nacional de Antropología e Historia

³ Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS, Ciudad de México, México

Campo de conocimiento:
Clínica

Correspondencia:
glutation2020@gmail.com

OBJECTIVE. To describe the appendicular skeleton strength (ASS) and the associate factors in adolescent with diabetes mellitus.

MATERIAL AND METHODS. Cross-sectional study in puberal patients (9 to 18 years) with DM. By means of clinical records review, we corroborated demographic, auxology and biochemical variables as well as the presence or not of complications. Body Satisfaction Discomfort (BSD) was evaluated using Stunkard silhouettes. BMD, corporal composition and ASS across the whole body (WB), lumbar spine (LS) and hip was measured using dual energy X-ray absorptiometry (DXA). We utilized the statistical software package of JMP 11.

RESULTS. 28 patients were analyzed, 42% male, 20 patient with T1DM and 8 with T2DM, mean age 14.3 years, BMI Z score 0.36, HbA1c $8.4 \pm 2.35\%$. ASS in female patients with type 1 DM was significantly lower (5.17 ± 1.16 vs 7.17 ± 1.87 kg/m², $p = 0.049$), while the male patients with type 2 diabetes had lower ASS (6.35 ± 1.11 vs 7.17 ± 0.76 , $p = 0.047$): The ASS in all the patients had positive correlations with the index free fat mass, leg circumference, age, BMD of femoral neck and osteocalcin. We observe negative correlation with BSD, HbA1c. HDL-C and waist/hip ratio.

CONCLUSIONS. Girls with type 1 diabetes and boys with type 2 DM have lower ASS. Patients with BSD we identified lower ASS associate with lower mineral density in the femoral neck. This justifies the importance of measuring ASS as an indicator of sarcopenia associated with lower BMD and BSD in patients with DM to evaluate bone health and intervention on healthy lifestyle habits.

KEYWORDS: sarcopenia, muscular strength, appendicular skeleton strength, diabetes mellitus, body Satisfaction Discomfort

El paisaje espacial e inmune de los carcinomas de células escamosas de pacientes con anemia de Fanconi

The spatial tumor and immune landscape of ffpe squamous carcinomas from patients with fanconi anemia

Alfredo de Jesús Rodríguez-Gómez,^{1,2} Pablo Siliceo-Portugal,^{1,2} Ada Junquera-Mencia,³ Fernando Pérez-Villatoro,³ Angela Szabo,³ Ashwini Nagaraj,³ Luis Ángel Flores-Mejía,^{1,2} Anna Laury,³ Eunike Velleuer,⁴ Anniina Färkkilä^{5,6}

INTRODUCCIÓN. La anemia de Fanconi (AF) es un síndrome de falla medular con al riesgo extremadamente alto de desarrollar carcinomas de células escamosas (SCC). La implementación de proteómica espacial con resolución unicelular en tumores embebidos en parafina (FFPE) constituye una revolución para el estudio de los tumores sólidos con un impacto excepcional en enfermedades raras como la AF.

OBJETIVO. Implementar proteómica espacial con resolución unicelular en tumores FFPE para estudiar la composición tumoral de los SCC de AF durante la progresión carcinogénica.

MATERIALES Y MÉTODOS. Utilizamos un panel de anticuerpos para perfilar espacialmente con resolución unicelular el microambiente tumoral de 11 muestras de SCC (lengua, cavidad oral, hipofaringe, vulva, clítoris y ano) de pacientes con AF. Utilizamos inmunofluorescencia cíclica múltiple (tCyclIF) para obtener imágenes de los SCC. Un patólogo anotó regiones de interés (ROIs): bajo grado, alto grado y carcinoma invasivo. Analizamos más de 1,500,000 células, incluyendo células tumorales e inmunes, y sus estados funcionales. Para comparaciones pareadas se usó t-de Student, y para comparaciones entre grupos la ANOVA y pruebas post-hoc.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Identificamos heterogeneidad en la proporción de células tumorales, inmunes y estromales en los tumores. La progresión tumoral de los SCC de AF mostró incremento en la expresión de MYC, reducción en la expresión de p53, incremento de infiltración inmune, agotamiento de las células T CD8+, e incremento de los niveles del ligando PDL1, especialmente en células tumorales no proliferantes Ki67⁻.

CONCLUSIONES. Este es el primer esfuerzo para entender la composición de los SCC de AF con proteómica espacial y resolución unicelular. Detectamos que en los SCC de AF, a mayor progresión de la enfermedad, existe mayor infiltración por células inmunes. El estudio de las enfermedades raras con predisposición a tumores se beneficiará ampliamente del uso de muestras de FFPE conservadas en los archivos patológicos de los hospitales.

PALABRAS CLAVE: carcinoma de células escamosas, FFPE, proteómica espacial, anemia de Fanconi, enfermedades raras

¹ Laboratorio de Falla Medular y Carcinogénesis, Instituto Nacional de Pediatría

² Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones, Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

³ Research Program in Systems Oncology, University of Helsinki, Helsinki, Finland

⁴ Centre for Child and Adolescent Health, HELIOS Klinikum, Krefeld, Alemania

⁵ Department of Obstetrics and Gynecology, Helsinki University Hospital, Helsinki, Finlandia ⁶ iCAN Digital Precision Cancer Medicine Flagship, Helsinki, Finlandia

Campo de conocimiento:
Biomédica

Correspondencia:

alfredo.rodriguez@iibiomedicas.unam.mx

Abstract

INTRODUCTION. Fanconi anemia (FA) is a bone marrow failure syndrome with an extremely high predisposition to develop squamous cell carcinomas (SCC). The study of solid tumors is being revolutionized by the implementation of spatial proteomics with single cell resolution using archived FFPE-embedded tumors, remarkably impacting rare diseases, such as FA.

OBJECTIVE. To implement single cell spatial proteomics in FFPE-embedded tumors for studying the FA-SCC tumor composition along the carcinogenic progression.

MATERIAL AND METHODS. We used an antibody panel to perform single-cell spatial profiling of the tumor microenvironment of 11 SCC samples (tongue, oral cavity, hypopharynx, vulva, clitoris and anus) from patients with FA. We used highly-multiplexed tissue cyclic immunofluorescence (tCycIF) imaging in FFPE embedded SCCs. Pathologist's annotations were used to detect regions of interest (ROIs): low grade, high grade and invasive carcinoma stages. We annotated and analyzed over 1,500,000 single-cells in the context of their spatial tumor architecture, including tumor cells, immune cells, and their functional states. Paired comparisons were made with Student t-test, and among groups with ANOVA and post-hoc tests.

RESULTS AND DISCUSSION. We identified heterogeneity in the proportion of tumor, immune and stromal cells composition across tumors. Tumor progression of FA-SCC was characterized by increased MYC expression, reduced p53 expression, increased immune cell infiltration accompanied by CD8+ T cell exhaustion, and increased PDL1 ligand levels, especially in non-proliferating tumor Ki67⁻ cells.

CONCLUSIONS. This is the first effort to understand the composition of FA SCC using single cell spatial proteomics. FA-SCC are highly immune infiltrated as the disease progresses. The study of rare diseases with tumor predisposition will benefit from usage of FFPE samples archived in the hospitals' pathologic archives.

KEYWORDS: squamous cell carcinomas, FFPE, spatial proteomics, Fanconi anemia, rare diseases



SESIÓN VI

Moderadores: Dra. Esther Lieberman Hernández y
M. en C. Silvia R. Sánchez Sandoval



Hallazgos no descritos y precisiones sobre el fenotipo dermatológico en pacientes con anemia de Fanconi

New dermatological findings and precisions of skin phenotype in patients with Fanconi anemia

Andrea Venegas-Andrade,¹ Marimar Sáez-de-Ocariz,¹ Moisés Fiesco-Roa,^{1,2} Sonia Toussaint-Caire,³ Sara Frías,^{1,4} Benilde García-de Teresa,¹

ANTECEDENTES. La anemia de Fanconi (AF) es una enfermedad genética poco frecuente con alto riesgo de falla medular, anomalías del desarrollo físico y cáncer. Las alteraciones dermatológicas se ven en el 97% de las personas con AF tras exploración intencionada.

OBJETIVO. Analizar el fenotipo dermatológico de pacientes con AF del Registro de Anemia de Fanconi de México (RAFMex).

MATERIAL Y MÉTODOS. Estudio observacional, analítico, transversal y prospectivo mediante examen dermatológico estandarizado de pacientes del RAFMex.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. De junio 2021 a abril 2022 se evaluaron 23 pacientes con una mediana de edad de 8 años, 43.5% masculinos y 17.4% con trasplante de células hematopoyéticas. En todos los pacientes se observaron anomalías dermatológicas, en contraste con <40% reportado en estudios retrospectivos. La frecuencia, mediana y rango de las anomalías más frecuentes fueron: máculas hipopigmentadas (100%, 3 [1-13]), máculas café con leche (95.6%, 9 [0-50]), hiperpigmentación periorificial (91.3 %), neoformaciones papulares hiperpigmentadas (73,9 %, 7 [0-128]) y ≥ 15 nevos melanocíticos (39.1 %, 8 [0-67]). La frecuencia de las neoformaciones tuvo una correlación positiva con la edad ($r=0.5$, $p<0.05$). Aunque estos tumores habían sido previamente descritos como efélides, la evaluación histopatológica reveló acantosis epidérmica con hiperqueratosis, crestas interpapilares agrandadas y queratinocitos con abundante citoplasma eosinofílico. Las neoformaciones fueron encontradas en sitios de fricción. Las características de las manchas hiper e hipopigmentadas contrastan importantemente con otras genodermatosis, ya que presentan límites irregulares y mal definidos.

CONCLUSIONES. Todos los pacientes evaluados presentaron ≥ 8 hallazgos en la piel, siendo los cambios pigmentarios los más frecuentes. La presencia de hiperpigmentación periorificial, neoformaciones de aspecto papular y una elevada frecuencia de nevos melanocíticos no se habían descrito previamente en AF. Estos hallazgos y las características de las manchas hipo e hiperpigmentadas se colocan como una herramienta útil en el diagnóstico diferencial con otras genodermatosis.

PALABRAS CLAVE: anemia de Fanconi, fenotipo, dermatología

Abstract

BACKGROUND. Fanconi anemia (FA) is an infrequent genetic disease with a high risk of bone marrow failure, developmental physical abnormalities, and cancer. Dermatological abnormalities, mainly pigmentation changes, have been described in 97% of patients with FA when intentionally explored.

¹ Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

² Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Universidad Nacional Autónoma de México

³ Hospital General Manuel Gea González, Ciudad de México

⁴ Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Campo de conocimiento:
Clínica

Correspondencia:

mariadelmar71@prodigy.net.mx
b.garciadeteresa@gmail.com

OBJECTIVE. To describe and analyze the dermatological characteristics of patients with FA from the Fanconi Anemia Registry of Mexico (RAFMex).

METHODS AND MATERIALS. An observational, analytical, cross-sectional, and prospective study was carried out through standardized dermatological examination of patients included in the RAFMex.

RESULTS Y DISCUSSION. From June 2021 to April 2022, 23 patients with a median age of 8 years were evaluated, 43.5% were males and 17.4% had hemopoietic cell transplantation. All patients had dermatological findings with a median number of 43 (range 8-176). The frequency, median number, and range of the most frequent anomalies are the following: hypopigmented macules (100%, 3 [1-13]), café-au-lait macules (95.6%, 9 [0-50]), periorificial hyperpigmentation (91.3%), hyperpigmented papule-like tumors in flexion surfaces and dorsal wrist (73.9%, 7 [0-128]), and ≥ 15 melanocytic nevi (39.1%, 8 [0-67]). The number of hyperpigmented papule-like tumors had a positive correlation with age ($r=0.5$, $p<0.05$). Although these tumors had previously been described as ephelides (1), histopathological evaluation showed epidermal acanthosis with hiperkeratosis and enlarged rete-ridges, and queratinocytes with abundant eosinophilic cytoplasm. The neoformations were observed on skin continuously exposed to friction. The characteristics of hyperpigmented and hypopigmented spots contrast significantly with other genodermatoses since they have irregular and poorly defined limits.

CONCLUSIONS. All the patients evaluated had ≥ 8 findings on the skin, pigmentary changes being the most frequent. The presence of periorificial hyperpigmentation, papular-like neoformations, and a high frequency of melanocytic nevi has not been previously described in FA. These findings and the features of hypopigmented and hyperpigmented spots may be a useful tool in the differential diagnosis with other genodermatoses.

KEYWORDS: Fanconi anemia, phenotype, dermatology

¿Qué distingue a las mujeres con anemia de Fanconi que se embarazan?

What distinguishes women with Fanconi anemia who have pregnancies?

Benilde García-de Teresa,¹ Burak Altintas,² Moisés Fiesco-Roa,¹ Leda Torres,¹ Pedro Reyes,¹ Bertha Molina,¹ Mónica Aguinaga,³ Francisco Ibargüengoitia,³ Alfredo Rodríguez,⁴ Neelam Giri,² Blanche P Alter,² Sara Frías^{1,4}

ANTECEDENTES. Una característica de las mujeres con anemia de Fanconi (AF) es la subfertilidad, en la literatura se han reportado aproximadamente 50 embarazos. Esto sugiere que hay un subgrupo de mujeres con AF con pronóstico reproductivo favorable.

OBJETIVO. Analizar fenotipo y genotipo de mujeres con AF que concibieron.

MATERIAL Y MÉTODOS. Revisión de expedientes de mujeres con AF que concibieron participantes en el Registro de anemia de Fanconi de México (RAFMex) y la cohorte del Instituto Nacional de Cáncer de EE.UU (NCI) y de reportes publicados que incluyen genotipo, así como análisis funcional de una variante patogénica (VP).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Evaluamos datos de 17 mujeres con AF que concibieron (1=RAFMex, 14=NCI, 2=literatura). Estas mujeres tuvieron una presentación hematológica atenuada respecto a otros pacientes. La proporción de pacientes que desarrolló alguna neoplasia y la edad a la que ocurrió fue similar a lo previamente reportado. Todas las mujeres que concibieron tuvieron alguna anomalía física, como era de esperarse la alteración radial fue la más frecuente pero sorprende que ninguna tuvo alteraciones renales ni cardíacas (Tabla 1). La ventana de fertilidad reducida en estas pacientes fue por menopausia temprana (Tabla 2). En los 13 casos genotipificados la VP estuvo en el gen *FANCA*, repartidos equitativamente entre predicción de genotipos hipomorfos y nulos. La predicción de genotipo nulo, se confirmó por ausencia de proteína *FANCA* y fenotipo celular AF clásico al analizar células de una paciente.

CONCLUSIONES. Las mujeres con AF que han concebido pertenecen a un subgrupo con genotipo *FANCA*, fenotipo físico atenuado y curso hematológico leve. La capacidad de embarazarse parecería estar ligada a algún tipo de protección no sólo del fenotipo físico, sino específicamente, de la región aorta-gónada-mesonefros donde convergen durante el desarrollo las células hematopoyéticas, germinales y las que darán lugar a estructura cardíaca y renal.

PALABRAS CLAVE: anemia de Fanconi, fertilidad

Abstract

BACKGROUND. Women with Fanconi anemia (FA) have reduced fertility. Around 50 pregnancies have been reported in the literature suggesting that a subgroup of women with FA have a favorable reproductive prognosis.

OBJECTIVE. To analyze phenotype and genotype in women with FA who conceived.

MATERIAL AND METHODS. Retrospective review of medical records of women with FA who had pregnancies. The participants were women with FA in the Mexican registry (RAFMex), the National Cancer Institute (NCI) cohort (1) and published cases with genotype data (2,3), with functional analysis of pathogenic variant (PV) in one case.

¹Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México

²Clinical Genetics Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, Rockville, Maryland, USA

³Instituto Nacional de Perinatología, Ciudad de México

⁴Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

Campo de conocimiento:
Clínica

Correspondencia:

b.garciadeteresa@gmail.com
sarafrias@iibiomedicas.unam.mx

RESULTS AND DISCUSSION. We evaluated data from 17 women with FA (1= RAFMex, 14=NCI, 2=literature) who conceived. These women had an attenuated hematologic presentation when compared to other patients with FA. The percentage of patients who developed cancer and the age at which they did was similar to what has previously been reported. All the women had at least one physical abnormality; as expected, the more frequent abnormalities were radial defects, but it was surprising that none had renal nor cardiac abnormalities (Table 1). The reduced fertility window in these patients was the result of an early menopause (Table 2). Genotype was available in 13 cases all of whom had PV in *FANCA*, genotypes were equally distributed between null and hypomorphic. The null genotype prediction was confirmed by the absence of the *FANCA* protein and a clear cellular FA phenotype in cells from one of the patients.

CONCLUSIONS. Women with FA who have conceived belong to a subgroup with *FANCA* genotype, attenuated physical phenotype and a mild hematologic course. Conception capacity appears to be dependent on some sort of protection not only of the physical phenotype, but particularly of the aorta-gonad-mesonephros region where hematopoietic stem cells, germ cells and those that will give rise to the renal and cardiac structures coincide during embryogenesis.

KEYWORDS: Fanconi anemia, fertility

Tabla 1. Contraste del fenotipo entre pacientes con AF que concibieron y la cohorte del NCI

	Pacientes que concibieron n=17	Cohorte NCI (1) n=198	valor de p (p<0.05)
Edad mediana al diagnóstico de AF	18 (10-60)	5a 5m (0-59a 6m)	
Edad mediana de inicio de manifestaciones hematológicas	18a 9m (8-32)	NR	
Proporción con falla medular	14 (82%)	170 (85.9%)	0.7180
Proporción con falla medular severa	7 (50%)	124 (73.9%)	0.0087
Proporción de Trasplante de Células Progenitoras Hematopoyéticas	4 (23%)	103 (51%)	0.1654
Edad mediana de TCPH	35.5 (21-43)	9.1 (1a 6m-46a 6m)	
Mediana de alteraciones físicas	3 (1-6)	NR	
Proporción con alteración vertebral	3 (19%)	44 (22%)	>0.9999
Proporción con alteración anal	0 (0%)	12 (6%)	0.6050
Proporción con alteración cardíaca	0 (0%)	51 (25.7%)	0.0145
Proporción con fistula traqueo-esof	1 (6%)	10 (5.1%)	0.6050
Proporción con atresia esofágica	0 (0%)	22 (11.1%)	0.2279
Proporción con alteración renal	0 (0%)	70 (35.3%)	0.0018
Proporción con alteración radial	8 (47%)	117 (59.1%)	0.4432
Proporción con hidrocefalia	0 (0%)	10 (5.1%)	>0.9999
Proporción con VACTERL-H	0 (0%)	52 (26.2%)	0.0146
Proporción que desarrolló cancer	4 (23.5%)	48 (24.4%)	>0.9999
Edad mediana de primer cancer	32 (29-34)	31 (2-58)	

NR: no reportado

Comparación de frecuencias por prueba exacta de Fisher de dos colas

Tabla 2. Características gineco-obstétricas de pacientes con AF

	Pacientes que concibieron n=17	Cohorte NCI (4)	Población general
Edad mediana de menarca	13 (11-15)	11.5- 14	11.9*
Edad mediana de primer embarazo	24a 6m (19-32)	NR	27.1^
Edad mediana de menopausia	38 (30-46)	29 (24-36)	51 [~]
Total de embarazos	30		
Total de nacidos vivos	23		
Total pérdidas gestacionales	7		

NR: no reportado

*CDC cdc.gov/nchs, ^OECD oe.cd/fdb, [~]Mayo clinic

Modelo booleano de la elección de la vía de reparación de las rupturas de doble hebra en el DNA

A boolean network model of the DNA double-strand break repair pathway choice

Leda Torres,¹ Cecilia Ayala-Zambrano,^{1,2} Sara Frías,^{1,3} Benilde García-de Teresa,¹ Eugenio Azpeitia,⁴ Luis Mendoza,⁵ Alfredo Rodríguez^{3,6}

ANTECEDENTES. La reparación de rupturas de doble hebra (DSB) en el DNA es fundamental para mantener la integridad genómica. Las DSB pueden repararse por recombinación homóloga (HR), o vías alternativas propensas a error como la unión de extremos no homólogos (cNHEJ), la unión de extremos por microhomología (MMEJ) o el alineamiento de hebra sencilla (SSA), las cuales subyacen múltiples patologías, entre ellas el cáncer y los síndromes de inestabilidad cromosómica. Los modelos computacionales son una herramienta que permite comprender procesos complejos, como la reparación de DSB.

OBJETIVO. Generar un modelo predictivo computacional de tipo Booleano sobre la elección de la vía de reparación de las DSB.

MATERIAL Y MÉTODOS. Realizamos una investigación bibliográfica exhaustiva para identificar los componentes de las vías de reparación de las DSB y sus interacciones, incluimos los mecanismos de HR, cNHEJ, MMEJ y SSA. Reconstruimos la red, escribimos las reglas lógicas del modelo Booleano y simulamos las interacciones entre sus componentes utilizando BoolNet. Simulamos la respuesta a DSB en condiciones silvestres y mutantes de los componentes de la red. Validamos experimentalmente la predicción principal.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. Generamos un modelo compuesto por 22 nodos y 159 interacciones (Figura 1). El modelo recapitula la reparación por HR observada en células silvestres en respuesta a DSB; también recupera comportamientos clínicamente relevantes de mutantes en *BRCA1/BRCA2*, de acuerdo con la literatura. El modelo predice que la pérdida del complejo TIP60 y su actividad de acetilación de histonas conduce a la activación de SSA en respuesta a DSB. La validación experimental demostró que TIP60 previene la activación de RAD52, el ejecutor del SSA.

CONCLUSIONES. Nuestro modelo Booleano ayuda a comprender la elección de la vía de reparación de DSB y predice la función de TIP60, como inhibidor de la vía SSA.

PALABRAS CLAVE: Rupturas de doble hebra, modelo Booleano, recombinación homóloga, unión de extremos no homólogos, alineamiento de una sola hebra.

Abstract

BACKGROUND. The repair of DNA Double Strand Breaks (DSB) is fundamental for maintaining the integrity of the genome. DSBs can be repaired by homologous recombination (HR), or alternative error-prone repair pathways, such as non-homologous end-joining (NHEJ), the microhomology-mediated end-joining (MMEJ) and single strand annealing (SSA), which underlie multiple pathologies, including cancer and chromosome instability syndromes. Computational models are tools that allow to understand complex processes, such as DSB repair.

OBJECTIVE. To generate a predictive computational Boolean network model on the DSB repair pathway choice.

¹Laboratorio de Citogenética, Instituto Nacional de Pediatría

²Posgrado en Ciencias Biológicas, Universidad Nacional Autónoma de México

³Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

⁴Centro de Ciencias Matemáticas, Universidad Nacional Autónoma de México

⁵Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México

⁶Laboratorio de Falla Medular y Carcinogénesis, Instituto Nacional de Pediatría

Campo de conocimiento: Biomédica

Correspondencia:

alfredo.rodriguez@iibiomedicas.unam.mx
ledatorres@gmail.com

MATERIAL AND METHODS. We performed extensive bibliographic research to identify the components of the DSB repair pathways and their interactions, including the mechanisms mediated by HR, cNHEJ, MMEJ and SSA. We reconstructed the network, developed the logical rules of the Boolean model, and simulated the interactions among the components of the network using BoolNet. We simulated the response to DSB in wild type conditions and in mutants of the network components. We experimentally validated the main prediction.

RESULTS AND DISCUSSION. We reconstructed a model with 22 nodes and 159 interactions (Figure 1). The model recapitulates the HR-mediated DSB repair in wild type cells and recovers the clinically relevant behaviors of BRCA1/BRCA2 mutants, according to the literature. The model predicts that loss of the TIP60 complex and its histone acetylation activity leads to activation of SSA in response to DSB. Our experimental validation showed that TIP60 prevents the activation of RAD52, the SSA executor.

CONCLUSIONS. Our Boolean network model is helpful for understanding the DSB repair pathway choice. Our model predicts that TIP60 is an SSA inhibitor.

KEYWORDS: Double strand break, Boolean network model, homologous recombination, non-homologous end-joining, single strand annealing

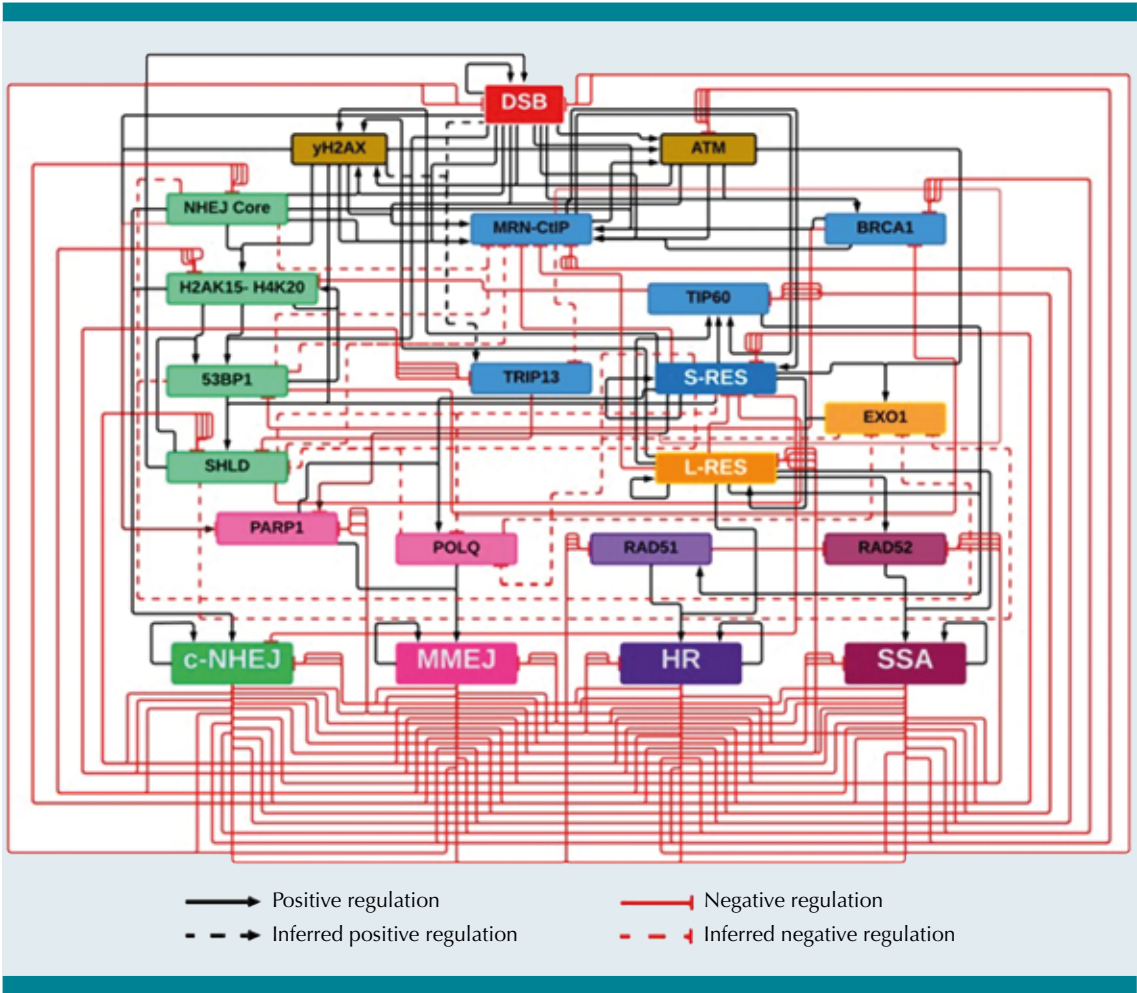


Figura 1. Modelo Booleano de la elección de la vía de reparación de DSB.
Figure 1. Boolean model of the DSB repair pathway choice.

Las subclases IgG3/IgG2, IgG3/IgG1 e IgA son potenciales biomarcadores de transmisión vertical y de daño clínico en recién nacidos con toxoplasmosis congénita

IgG3/IgG2, IgG3/IgG1 and IgA subclasses are potential biomarkers of vertical transmission and clinical damage in newborns with congenital toxoplasmosis

Irma Cañedo-Solares,¹ Dolores Correa,² Hector Luna-Pastén,¹ Luz Belinda Ortiz-Alegría,¹ Fernando Gómez-Chávez,³ Lizbeth Xicoténcatl-García,¹ Luisa Díaz-García,⁴ Carlos E Canfield-Rivera⁵

ANTECEDENTES. *Toxoplasma gondii* puede transmitirse durante el embarazo y causar lesiones al feto. En personas inmunocompetentes la respuesta inmune específica es crucial para el control de la infección. Paradójicamente, algunos anticuerpos de las subclases IgG e IgA que son protectores, en casos de infección congénita se han asociado con transmisión vertical del parásito y con signos clínicos en lactantes infectados congénitamente. Las subclases IgG pueden ser potenciales biomarcadores de diagnóstico-pronóstico en la toxoplasmosis congénita (TC).

OBJETIVO. Asociar el perfil de subclases de IgG e IgA anti-*T. gondii* en suero de binomios madre/hijo con infección congénita y con signos clínicos.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se emplearon sueros de 40 binomios madre/hijo, de los cuales 27 madres fueron transmisoras y 13 no transmitieron la infección. La presencia y niveles de cada subclase de IgG e IgA se determinaron mediante ELISA. Las lesiones de los lactantes se clasificaron de acuerdo con la gravedad y la diseminación de la infección. Los datos se analizaron mediante un modelo de regresión logística.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN. La proporción de binomios positivos a IgG2, IgG3, IgG4 e IgA en el grupo con TC fue mayor que en el grupo sin transmisión. Cabe resaltar que la proporción y niveles de IgG3 fueron mayores en madres transmisoras cuyos hijos presentaron enfermedad grave. La IgG1, IgG3 e IgA materna se asociaron con enfermedad más grave y diseminada. La presencia conjunta de IgG3/IgG2 materna muestra mayor asociación con transmisión vertical que las subclases por separado.

CONCLUSIONES. Las subclases IgG3/IgG2 e IgG3/IgG1 anti-*T. gondii* presentes en suero materno son potenciales marcadores de TC y mayor gravedad de la enfermedad en lactantes, respectivamente. La IgA en lactantes predice mayor gravedad de la enfermedad. La identificación de estas inmunoglobulinas en suero materno ayudará a una intervención clínica temprana en población infantil evitando secuelas.

PALABRAS CLAVE: subclases IgG, toxoplasmosis congénita, transmisión vertical

Abstract

INTRODUCTION. *Toxoplasma gondii* can be transmitted during pregnancy and could cause damage to the fetus. In immunocompetent individuals, the specific im-

¹ Laboratorio de Inmunología Experimental, Subdirección de Medicina Experimental, Instituto Nacional de Pediatría

² Dirección de Investigación / Centro de Investigación en Ciencias de la Salud, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Anáhuac, México

³ Laboratorio de Enfermedades Osteoarticulares e Inmunológicas, Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, ENMyH-IPN, México

⁴ Departamento de Metodología de la Investigación, Instituto Nacional de Pediatría, México

⁵ Facultad de Economía y Negocios, Universidad Anáhuac, México

Campo de conocimiento:
Clínico

Correspondencia:
casoli2001@gmail.com

mune response is crucial for infection control. Paradoxically, some antibodies of the IgG subclasses and IgA that are protective, in cases of congenital infection they have been associated with vertical transmission of the parasite and with clinical signs in congenitally infected infants. IgG subclasses may be potential diagnostic-prognostic biomarkers in congenital toxoplasmosis (CT).

OBJECTIVE. To associate anti-*T. gondii* IgG subclasses and IgA profile in serum from mother/child pairs with congenital infection and with clinical signs.

MATERIAL AND METHODS. Sera from 40 mother/child pairs were used, of which, 27 mothers were transmitters and 13 did not transmit the infection. The presence and levels of each IgG subclasses and IgA were determined by ELISA. Infant lesions were classified according to the severity and dissemination of the infection. Data were analyzed using a logistic regression model.

RESULTS AND DISCUSSION. The proportion of positive pairs for IgG2, IgG3, IgG4 and IgA in the CT group was higher than in the group without transmission. It should be noted that the proportion and levels of IgG3 were higher in transmitting mothers whose children presented severe disease. Maternal IgG1, IgG3 and IgA were associated with more severe and disseminated disease. The combined presence of maternal IgG3/IgG2 shows a greater association with vertical transmission than the subclasses separately.

CONCLUSION. The IgG3/IgG2 and IgG3/IgG1 anti-*T. gondii* present in maternal serum are potential markers of CT and of higher disease severity in infants, respectively. IgA in children predicts greater disease severity. The identification of these immunoglobulins in maternal serum will help to early clinical intervention in the child.

KEYWORDS: IgG subclasses, congenital toxoplasmosis, vertical transmission

Normas para autores

Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas (N Engl J Med 1997;336:309-15).

Requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas (Normas de Vancouver)

Acta Pediátrica de México es el órgano oficial del Instituto Nacional de Pediatría, una publicación bimestral que tiene como propósito fundamental la divulgación de evidencia científica y de información generada como producto de investigación original básica, clínica, epidemiológica y social en el campo de la pediatría, que permita generar y mejorar los modelos de atención a la salud durante la infancia y la adolescencia.

Sus objetivos específicos son estimular la reflexión y actualización en el conocimiento del médico pediatra sobre los cambios que continuamente se generan en la promoción de la salud, prevención, diagnóstico oportuno y tratamiento integral de enfermedades que afectan a los niños y que pueden tener repercusión durante su vida adulta. Es también objetivo de Acta Pediátrica de México, ser un instrumento para que los investigadores puedan exponer sus resultados y se convierta en un vínculo entre investigadores básicos y clínicos.

La revista publica los siguientes tipos de manuscritos: Editoriales, Artículos originales, Casos clínicos de interés especial, Casos clínicos de la sesión anatómo-patológica del Instituto Nacional de Pediatría, Artículos de Revisión, Criterios pediátricos y Cartas al editor.

Los textos publicados en cada una de las secciones son puestos a consideración de un comité editorial, conformado por reconocidos médicos e investigadores de México y el resto del mundo, el cual evalúa la pertinencia, calidad, originalidad y relevancia del artículo. Todos los manuscritos que son puestos a consideración para ser publicados en el Acta Pediátrica de México son sometidos a un proceso de revisión por pares.

Acta Pediátrica de México se encuentra indizada en EBSCO (MediCLatina), Scopus, Latindex. Su distribución es a nivel nacional e internacional entre profesionales e investigadores en diferentes campos de la pediatría.

Criterios de evaluación y selección de artículos

Acta Pediátrica de México se publica en forma impresa y en línea (www.actapediatrica.org.mx) en español e inglés, o solamente en este último idioma, cuando sea el original de la publicación. La traducción del español al inglés será cubierta por un equipo profesional de traductores de publicaciones médicas asociados a la revista, pero si los autores así lo requieren, podrán realizar por su cuenta y costo, una revisión de estilo del inglés.

Los criterios de selección que se utilizan en Acta Pediátrica de México son la solidez científica del trabajo y la originalidad, así como la actualidad y oportunidad de la información. Tienen prioridad los artículos originales con resultados de investigación sobre los reportes de casos clínicos de interés especial y los artículos de revisión. Estos últimos, se reciben preferentemente por invitación directa de la revista, aunque serán evaluados por el Comité Editorial, aquellos artículos que revisen un tema importante de la pediatría y tengan excepcional calidad.

Los trabajos que el Consejo de Editores considera pertinentes se someten al proceso de revisión por pares. El proceso completo implica:

- Todos los textos deberán ser registrados en nuestra plataforma OJS, disponible en la siguiente liga: <http://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/user/register>.
- Una vez recibido el material, se realizará una primera revisión —que queda en manos del Comité Editorial—, en la que se determina la importancia y relevancia del trabajo; si el manuscrito corresponde a la línea editorial; si se apega a las normas y criterios generales de publicación de Acta Pediátrica de México.
- El proceso de revisión y arbitraje de todo artículo sometido para publicación en Acta Pediátrica de México es por pares —se encomienda cuando menos a dos especialistas—, a partir del cual

el Comité Editorial elaborará un dictamen. Éste puede ser de aceptación, rechazo, o condicionamiento a realizar las modificaciones sugeridas por los revisores. Toda decisión se comunica por escrito exclusivamente al autor de correspondencia, en un plazo de 6 a 8 semanas a partir de la fecha en que se recibe el original. Si el trabajo resulta condicionado, la nueva versión deberá enviarse en el plazo que se le indique, pero en ningún caso podrá exceder de 30 días naturales. Pasado este lapso, el autor deberá, si así lo desea, iniciar nuevamente el trámite de sometimiento del artículo.

- Realizadas las modificaciones por parte de los autores, éstas serán revisadas por los especialistas asignados, y la respuesta de aprobación final no excederá de 2 semanas.
- Una vez aprobado el artículo por parte del Comité Editorial y los revisores, éste será programado para su publicación.

Especificaciones de las secciones

Editorial. Los textos publicados serán por invitación expresa del Comité Editorial de Acta Pediátrica de México y se deberá procurar no exceder de 800 palabras. Se recibirán artículos editoriales que se sometan en forma espontánea. Sin embargo, la aceptación de estos se hará a criterio del Editor en Jefe de la revista.

Artículos originales. En esta sección se publican resultados de proyectos de investigación básica, clínica, epidemiológica en el campo de la pediatría, cuyo contenido no haya sido publicado en otros medios (impresos o electrónicos). La extensión de los artículos idealmente no deberá exceder de las 4000 palabras y contar con máximo 5 ilustraciones, cuadros o gráficos.

Cuando por su importancia, la extensión del artículo o el número de ilustraciones supere la recomendación de Acta Pediátrica de México, el autor deberá enviar una carta justificándolo.

Casos clínicos de interés especial. En esta sección se publican aquellos casos que por su actualidad, tema, diagnóstico, tratamiento y resolución, presenten una línea relevante, poco explorada u original en el ámbito de la pediatría. El número de palabras no deberá exceder de 2000 ni contar con más 3 ilustraciones, cuadros o gráficos.

Artículos de revisión. Los artículos publicados en esta sección serán preferentemente solicitados por encargo del Comité Editorial y en base a un calendario anual —publicado en el primer bimestre del año—. Se evaluará cualquier artículo de este tipo que sea sometido al comité, pero sólo se publicarán aquellos que por su calidad editorial e importancia en el campo de la pediatría se consideren de valor excepcional.

Casos de Sesión anatómo-clínica. En esta sección se publican artículos de casos presentados en la sesión anatómo-clínica del Instituto Nacional de Pediatría, y cuya evaluación y selección se hará por parte del Comité Editorial, en conjunto con el coordinador de la sesión y el patólogo responsable de la misma.

Cartas al editor. Sólo serán publicadas aquellas misivas de no más de 500 palabras que aporten comentarios constructivos y busquen incentivar el diálogo respecto a alguno de los artículos publicados en los dos números anteriores.

Criterios pediátricos. En esta sección sólo se publicarán aquellos manuscritos que sean solicitados por el Comité Editorial de Acta Pediátrica de México de acuerdo a una planeación anual, que será a dada a conocer en el primer número de cada año.

Cursos y Congresos. Se anunciarán sólo aquellos cursos, reuniones o congresos médicos que sean de índole estrictamente académica, enviados al Comité Editorial con al menos cuatro meses de antelación a la fecha de su realización.

Noticias. Se publicarán aquellas noticias que el Comité Editorial considere de importancia para la comunidad que lee y escribe en Acta Pediátrica de México.

Características generales del texto

Todos los manuscritos deberán estar a interlineado doble en Arial a 12 puntos con márgenes: superior e inferior de 2 cm; e izquierdo y derecho de 3 cm. El texto deberá enviarse en archivo electrónico en formato .doc o .txt. En caso de que el artículo cuente con imágenes, éstas deberán estar mencionadas en el texto y ubicadas después de las referencias bibliográficas. Además, se deben anexar en una carpeta electrónica en formato .jpg o .tif con resolución mínima de 300dpi.

El texto deberá estar conformado de la siguiente manera:

Hoja Frontal

- Título. El título debe dar una descripción "sintetizada" (preferentemente no mayor a 85 caracteres) del artículo completo y debe incluir información que junto con el resumen, permita que la consulta electrónica del artículo sea sensible y específica. Acta Pediátrica de México recomienda que el diseño del estudio sea parte del título (especialmente en caso de tratarse de ensayos clínicos o meta-análisis). También deberán asignarse un título en inglés y un título corto (no mayor de 40 caracteres) para las comisas.
- Información sobre el autor o autores. Debe escribirse el nombre completo de cada autor iniciando por los apellidos e indicando su máximo grado académico. Especificar claramente el nombre del(los) departamento(s) o servicio(s) e institución(es) donde el artículo fue desarrollado. La página frontal debe incluir la información completa de contacto del autor de correspondencia. Debe indicarse la información para contactar a todos los autores, incluyendo dirección de correo electrónico y teléfono. Deberá especificarse cuál fue la contribución de cada uno de los autores.
- Exención(es) de responsabilidad. Carta donde el autor informa claramente que los hallazgos, opiniones o puntos de vista contenidos en el artículo son particulares al autor(es) y no como resultado de una posición oficial de la Institución donde labora o de la institución que financió la investigación.
- Financiamiento. Esto incluye becas, equipo, fármacos y cualquier otro apoyo que se haya recibido para realizar el trabajo descrito en el artículo o para la redacción del mismo.
- Número de palabras. Debe informarse el número de palabras que conforman el artículo sin incluir el resumen, agradecimientos, leyendas de tablas y figuras ni referencias.
- Número de figuras y tablas. Deberá informarse el número y título(s) de las figuras y tablas que serán incluidas en el texto independientemente que se manden en archivo adjunto.
- Declaración de conflictos de interés. Informar si el autor(es) forman parte de un comité asesor de una compañía farmacéutica, o recibe o ha recibido, algún apoyo económico de una fuente comercial para realizar el artículo que está siendo sometido para evaluación.

Hoja de Resumen

La redacción de un resumen estructurado es esencial para reportes de casos clínicos de interés especial, artículos originales, revisiones, revisiones sistemáticas y meta-análisis. Éste, debe reflejar el contexto en que la investigación fue realizada, objetivo, material y métodos (método de selección de participantes para el estudio, lugar donde se realizó, medidas y métodos analíticos), resultados principales y conclusiones. Enfatizar los aspectos más importantes o novedosos del estudio e informar sobre sus limitaciones.

En forma separada (después del resumen), debe informarse sobre la fuente de financiamiento para facilitar su exposición e indización. Debido a que el resumen, especialmente su versión en inglés (Abstract), es la parte del artículo que se muestra en las bases de datos electrónicas, y la única que la mayoría de los lectores consultarán, es importante que los autores garanticen que refleje de manera objetiva y exacta el contenido del artículo. La extensión del resumen no deberá ser mayor de 200 palabras.

Palabras clave. Al final del resumen, los autores deberán incluir de 3 a 10 palabras clave en idioma español e inglés que permitan la indización y hallazgo del artículo en las bases de datos electrónicas.

Cuerpo del artículo

El cuerpo del artículo debe contener:

Introducción. En este apartado se debe incluir el propósito del trabajo, así como los antecedentes más relevantes que le den fundamento.

Material y métodos. Se deben incluir todos los procedimientos de selección del material experimental o población utilizada y se identificarán los métodos, equipo y procedimientos con el fin de permitir su reproducción. Debe informarse claramente sobre los métodos estadísticos utilizados para que el lector experto pueda decidir si fueron los apropiados, así como el programa de cómputo (incluyendo la versión) utilizada para el análisis estadístico.

Resultados. Se deben presentar siguiendo una secuencia lógica, tanto en el texto como en los cuadros y figuras. Los datos consignados en los cuadros y figuras no deberán repetirse en el texto.

Discusión. En esta sección se debe destacar las aportaciones del estudio comparándolas con lo que ha sido previamente publicado y exponer las conclusiones. Se sugiere señalar las limitaciones del trabajo y líneas de investigación para futuros estudios.

Agradecimientos. De acuerdo con los lineamientos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas.

Referencias bibliográficas. Las referencias deben ser numeradas consecutivamente conforme aparecen en el texto. Las referencias deben identificarse con números arábigos entre paréntesis en el texto, tablas y figuras. Las referencias que son citadas solamente en tablas o figuras deberán ser numeradas de acuerdo con la secuencia establecida de aparición en el artículo.

Se debe ocupar el sistema de La Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256/> y los títulos de las revistas deben ser abreviados con el estilo utilizado por Medline (www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals). En caso de artículos con más de 6 autores, se deberán citar sólo los primeros 6 autores como se indica en el siguiente ejemplo:

Hallal AH, Amortegui JD, Jeroukhimov IM, Casillas J, Schulman CI, Manning RJ, et al. Magnetic resonance cholangiopancreatography accurately detects common bile duct stones in resolving gallstone pancreatitis. *J Am Coll Surg*. 2005;200(6):869-75.

Aspectos Legales y Derechos de Autor

Todos los trabajos sometidos para ser publicados en Acta Pediátrica de México deben ser inéditos y originales y no estar participando para su publicación en otra revista, mientras se encuentran bajo evaluación del Comité Editorial de Acta Pediátrica de México. Todos los trabajos serán publicados con pleno conocimiento de los autores.

Al someter un artículo para publicación, el (los) autores ceden a Acta Pediátrica de México, todos los derechos patrimoniales sobre el artículo en cuestión, a fin de que ésta lo edite, publique, reproduzca, difunda, comercialice, traduzca o autorice su traducción a cualquier idioma. Los derechos transferidos incluyen la publicación del artículo por cualquier medio, sea éste impreso, magnético o electrónico, o por cualquier otro soporte o medio de difusión que exista o pueda crearse en el futuro, así como la realización de publicaciones mediante la concesión de licencias totales o parciales a terceros.

Acta Pediátrica de México se reserva todos los derechos patrimoniales de los artículos aceptados para su publicación. No está permitida la reproducción total o parcial del material publicado en la revista, sin contar con la autorización expresa, por escrito del Editor en Jefe de la revista.

Cualquier punto no especificado en el presente documento, por favor comunicarse vía correo electrónico a: editor@actapediatrica.org.mx