



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

¹Instituto Nacional de Pediatría

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

³Instituto 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			
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 cívulo	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

sarafrias@iibiomedicas.unam.mx

MATERIAL AND METHODS. DNAg 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: TGTT 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 rhostry 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