



SESIÓN II

Moderadores: Dra. Jocelin Mérida Vieyra y
Dr. Jesús A. Oria Hernández

11:40-12:00 Dr. Sergio Juárez Méndez. Analizar el transcriptoma del meduloblastoma: un paso importante hacia la medicina de precisión.

12:00-12:20 Dra. Luz B. Ortiz Alegría. La infección por *Toxoplasma gondii* se relaciona con expresión disminuida del receptor ICAM-1 en la placenta en un modelo en ratón de infección congénita.

12:20-12:40 Dra. Luz B. Ortiz Alegría. Asociación del recubrimiento de *T. gondii* con IgG, la expresión del receptor FcRn y el daño en placentas de ratonas en el último tercio de gestación.



Analizar el transcriptoma del meduloblastoma: un paso importante hacia la medicina de precisión

Analyzing the transcriptome of medulloblastoma: an important step toward precision medicine.

Sergio Juárez Méndez,¹ Josseline Carina Ramírez Chiquito,¹ José Eduardo Farfán Morales,² Ana María Niembro Zúñiga,³ María del Pilar Eguía Aguilar,⁴ Aarón Vázquez Jiménez,⁵ Osbaldo Resendis Antonio,^{5,6} Mario Pérezpeña Díazconti,² Jorge Meléndez Zajgla⁷

Resumen

ANTECEDENTES: El tumor sólido del sistema nervioso central más común en los niños es el meduloblastoma (MB). Se conocen cuatro grupos moleculares diferentes: WNT (10%), SHH (30%), Grupo 3 (25%) y Grupo 4 (35%) y cada uno tiene riesgo y tratamiento diferente. Sin embargo, en nuestro país se utilizan las características histopatológicas para la clasificación, limitando la dirección de los tratamientos.

OBJETIVO: Realizar la clasificación de los cuatro grupos moleculares del MB.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó la revisión de casos de MB en nuestro Instituto entre 1988-2018. Se efectuó la minería de datos de los cuatro grupos moleculares del MB. Nuestros pacientes con MB se agruparon respecto a los cuatro grupos moleculares, utilizando un análisis de mínimos cuadrados. Los hallazgos se corroboraron mediante inmunohistoquímica; se utilizó B-catenina para WNT, así como YAP1 y GAP1 para SHH. Evaluamos el perfil transcripcional espacial de los grupos SHH, Grupo 3 y Grupo 4 del MB utilizando el sistema 10x Genomics.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: Se identificaron 234 casos de MB, pero solo 120 fueron identificados con el grupo histológico: MBC, n=73; MBA, n=13; MBDN, n=22M; MBN, n=6. Se identificó el perfil de expresión (PE): WNT (n= 1936), SHH (n=1487), Grupo 3 (1616) y Grupo 4 (n=1170). Evaluamos el PE en 11 pacientes con MB, de los cuales dos pertenecían al grupo 4, cuatro al grupo 3, tres eran SHH, uno era WNT y otro no pudimos clasificar. El análisis de transcriptómica espacial reveló la heterogeneidad tumoral; identificamos más de cinco *clusters* de expresión diferencial con $p < 0.05$ y observamos que la muestra que no pudo ser clasificada en el análisis de microarreglos, presenta características de SHH y del grupo 4.

CONCLUSIÓN: Se pudieron identificar los grupos moleculares del meduloblastoma mediante el análisis del perfil de expresión.

PALABRAS CLAVE: Perfil de expresión, meduloblastoma, cáncer, clasificación molecular.

Abstract

BACKGROUND: The most common solid tumor of the central nervous system in children is medulloblastoma (MB). Four different molecular groups are known—WNT (10%), SHH (30%), Group 3 (25%) and Group 4 (35%)—and each has a different risk and treatment. However, in our country, histopathological characteristics are used for classification, limiting the direction of treatments.

OBJECTIVE: The classification of the four molecular groups of MB was performed.

MATERIALS AND METHODS: The MB case review was carried out at our Institute between 1988 and 2018. The data mining of the four molecular groups of the MB was

¹ Laboratorio de Oncología Experimental, Subdirección de Medicina Experimental.

² Departamento de Anatomía Patológica

³ Servicio de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría.

⁴ Laboratorio de Biología Molecular, Departamento de Patología Clínica y Experimental, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

⁵ Laboratorio de Biología de Sistemas Humanos, INMEGEN.

⁶ Coordinación de la Investigación Científica—Red de Apoyo a la Investigación—Centro de Ciencias de la Complejidad, Universidad Nacional Autónoma de México UNAM.

⁷ Laboratorio de Genómica Funcional del Cáncer, INMEGEN.

Campo del conocimiento: Biomédica

Vinculación a proyecto de Investigación INP: 2022/003 y 2024/015

Financiamiento externo: No aplica

Correspondencia

Sergio Juárez Méndez
ser.mend@gmail.com

performed. Our MB patients were grouped according to the four molecular groups using least squares analysis. These findings were corroborated by immunohistochemistry; B-catenin was used for WNT, and YAP1 and GAP1 were used for SHH. We evaluated the spatial transcriptional profiles of the SHH, Group 3 and Group 4 groups of the MBs using the 10x Genomics system.

RESULTS AND DISCUSSION: A total of 234 cases of MB were identified, but only 120 were identified in the histological group: MBC, $n = 73$; MBA, $n = 13$; MBDN, $n = 22$ M; and MBN, $n = 6$. The following expression profiles (PEs) were identified: WNT ($n = 1936$), SHH ($n = 1487$), Group 3 (1616) and Group 4 ($n = 1170$). We evaluated PE in 11 MB patients, of which two belonged to Group 4, four to Group 3, three were SHH, one was WNT and another could not be classified. The results were confirmed by immunohistochemistry. Spatial transcriptional analysis revealed tumor heterogeneity. We identified more than five clusters of differentially expressed genes with $p < 0.05$, and we observed that the samples that could not be classified in the microarray analysis presented characteristics of SHH and Group 4.

CONCLUSION: The molecular groups of the medulloblastoma could be identified by analysis of the expression profile.

KEYWORDS: Expression profile, medulloblastoma, cancer, molecular classification.

La infección por *Toxoplasma gondii* se relaciona con expresión disminuida del receptor ICAM-1 en la placenta en un modelo en ratón de infección congénita

Toxoplasma gondii infection is associated with decreased expression of the ICAM-1 receptor in the placenta in a mouse model of congenital infection.

Mariana Elizabeth Sánchez Ríos,¹ Bárbara Hernández González,¹ Carlos Cedillo Peláez,¹ Lizbeth Xicoténcatl García,² José Antonio Vargas Villavicencio,¹ Claudia Patricia Rico Torres,¹ Héctor Luna Pastén,¹ Irma Cañedo Solares,¹ Heriberto Caballero Ortega,¹ Fernando Gómez Chávez,³ **Belinda Ortiz Alegría Luz¹**

Resumen

ANTECEDENTES: *Toxoplasma gondii* es un parásito capaz de atravesar la placenta; sin embargo, los mecanismos involucrados en esta transferencia se desconocen. Datos publicados sugieren que algunas moléculas y receptores de la respuesta inmune de la placenta podrían facilitar el paso de *T. gondii* hacia el feto. La molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) que se expresa en condiciones basales en el sinciotrofoblasto de la placenta, se incrementa durante estados inflamatorios, podría estar favoreciendo el paso de leucocitos infectados con el parásito o por unión directa a la proteína MIC2 de los taquizoítos.

OBJETIVO: Determinar el efecto de la infección por *T. gondii* sobre la expresión de ICAM-1 en la placenta de ratonas en el último tercio de gestación.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se emplearon ratonas gestantes BALB/c, inoculadas al día 15 post-coito por la vena coccígea con 5 millones de taquizoítos (cepa ME49) o con PBS. Tres días post-inoculación se practicó la eutanasia y las placentas de un cuerno uterino se procesaron para histopatología e inmunohistoquímica para ICAM-1 y *T. gondii*. En las placentas del otro cuerno uterino se determinó la presencia del DNA del parásito (qPCR) y los niveles del mRNA del receptor (RT-qPCR).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: La infección por *T. gondii* ocasionó cambios vasculares (trombosis, hemorragia y congestión) e insuficiencia placentaria. ICAM-1 no co-localizó con *T. gondii* en la placenta. Sin embargo, la infección inhibió la expresión de la proteína, no del mRNA, de ICAM-1, lo cual ha sido descrito para otras patologías inflamatorias, como la diabetes gestacional. Se ha sugerido que este fenómeno podría deberse a una regulación post-transcripcional, por efecto de los microRNAs221 y 222, y como un mecanismo protector específico de la placenta para prevenir trans migración leucocitaria.

CONCLUSIONES: La infección por *Toxoplasma gondii* se relaciona con la expresión disminuida de la proteína ICAM-1 en la placenta.

PALABRAS CLAVE: toxoplasmosis congénita; ICAM-1; placenta; modelo en ratón.

Abstract

BACKGROUND: *Toxoplasma gondii* is a parasite capable of crossing the placenta; however, the mechanisms involved in this transfer are unknown. Published data suggest that some molecules and receptors of the placental immune response could facilitate

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

²Bioterio, Subdirección de Medicina Experimental, Instituto Nacional de Pediatría.

³Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Instituto Politécnico Nacional.

Campo del conocimiento: Biomédica

Vinculación a proyecto de Investigación INP: 2018/040

Financiamiento externo: No aplica

Correspondencia

Belinda Ortiz Alegría Luz
bel_alegría@yahoo.com.mx

the passage of *T. gondii* to the fetus. The intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), which is expressed under basal conditions on the syncytiotrophoblast of the placenta, increases during inflammatory states, could be favoring the passage of leukocytes infected with the parasite or by direct binding to the tachyzoites MIC2 protein.

OBJECTIVE: To determine the effect of *T. gondii* infection on the mice placental ICAM-1 expression in the last third of gestation.

MATERIAL AND METHODS: Pregnant BALB/c mice were used, inoculated on day 15 post-coitus, through the coccygeal vein, with 5 million tachyzoites (ME49 strain) or with PBS. Three days post-inoculation, euthanasia was performed and the placentas of one uterine horn were processed for histopathology and immunohistochemistry to detect ICAM-1 and *T. gondii*. In the placentas of the other uterine horn, the presence of parasite DNA (qPCR) and the levels of the receptor mRNA (RT-qPCR) were determined.

RESULTS AND DISCUSSION: *Toxoplasma gondii* infection caused vascular changes (thrombosis, hemorrhage and congestion) and placental insufficiency. ICAM-1 did not co-localize with *T. gondii* in the placenta. However, the infection inhibited the expression of the protein, not the mRNA, of ICAM-1, which has been described for other inflammatory pathologies, such as gestational diabetes. It has been suggested that this phenomenon could be due to post-transcriptional regulation, by action of microRNAs221 and 222, and as a specific protective mechanism of the placenta in order to prevent leukocyte transmigration.

CONCLUSIONS: *Toxoplasma gondii* infection is related to decreased expression of ICAM-1 protein in the placenta.

KEYWORDS: congenital toxoplasmosis; ICAM-1; placenta; mouse model.

Asociación del recubrimiento de *T. gondii* con IgG, la expresión del receptor FcRn y el daño en placentas de ratonas en el último tercio de gestación

Association of IgG-coated *T. gondii*, the FcRn receptor expression and damage in mouse placentas in the last third of gestation.

Bárbara Hernández González,¹ Mariana Elizabeth Sánchez Ríos,¹ Carlos Cedillo Peláez,¹ Lizbeth Xicoténcatl García,² José Antonio Vargas Villavicencio,¹ Claudia Patricia Rico Torres,¹ Héctor Luna Pastén,¹ Irma Cañedo-Solares,¹ Heriberto Caballero Ortega,¹ Fernando Gómez Chávez,³ **Luz Belinda Ortiz Alegría¹**

Resumen

ANTECEDENTES: El receptor neonatal para la fracción constante (Fc) de IgG (FcRn), expresado en sincitiotrofoblasto y en células endoteliales de los vasos fetales de la placenta, tiene como función transferir IgG materna para proporcionar inmunidad al feto. A pesar de su papel protector, diversos agentes infecciosos utilizan este mecanismo para atravesar la placenta e infectar al producto. Durante la infección por *T. gondii* se producen anticuerpos IgG específicos que recubren al parásito, lo que facilitaría su paso transplacentario.

OBJETIVO: Determinar la asociación entre la infección por *T. gondii* recubierto con IgG, la expresión del FcRn y las alteraciones placentarias de ratonas en el último tercio de gestación.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se emplearon ratonas BALB/c, inoculadas con 5 millones de parásitos (cepa ME49) al día 15 de gestación por la vena coccígea con: 1) PBS; 2) taquizoítos no recubiertos y 3) taquizoítos recubiertos con IgG. Tres días post-infección se procesaron las placentas de un cuerno uterino para histopatología e inmunohistoquímica para FcRn y *T. gondii*. En el otro cuerno se determinaron los niveles del mRNA del receptor (RT-qPCR) y la presencia del DNA del parásito (qPCR).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: La infección por *T. gondii* ocasionó insuficiencia placentaria por cambios vasculares (trombosis, hemorragia y congestión), con alteraciones más graves en el grupo inoculado con taquizoítos recubiertos con IgG y con mayor número de fetos que presentaron restricción de crecimiento. Las placentas con parásitos no recubiertos presentaron menor expresión de FcRn a nivel proteínico, no mRNA, lo cual es contrario a lo esperado. El recubrimiento con IgG se relacionó con aumento o disminución en la expresión del FcRn en diferentes zonas placentarias.

CONCLUSIONES: La infección por *Toxoplasma gondii* y su recubrimiento con IgG modifica la expresión del FcRn en la placenta e induce mayor daño placentario, lo que genera restricción de crecimiento fetal.

PALABRAS CLAVE: recubrimiento con IgG, FcRn, transmisión vertical, daño placentario.

Abstract

BACKGROUND: The neonatal receptor for the constant fraction (Fc) of IgG (FcRn), expressed in syncytiotrophoblast and endothelial cells of the fetal vessels of the placenta, has the function of transferring maternal IgG in order to provide immunity to the fetus. Despite its protective role, various infectious agents use this mechanism to cross the placenta and infect the product. During *T. gondii* infection, specific IgG antibodies are produced that coat the parasite, facilitating its transplacental passage.

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

² Bioterio, Subdirección de Medicina Experimental, Instituto Nacional de Pediatría.

³ Escuela Nacional de Medicina y Homeopatía, Instituto Politécnico Nacional.

Campo del conocimiento: Biomédica

Vinculación a proyecto de Investigación INP: 2018/040

Financiamiento externo: No aplica

Correspondencia

Belinda Ortiz-Alegría
bel_alegría@yahoo.com.mx

OBJECTIVE: To determine the association between infection with IgG-coated *T. gondii*, FcRn expression and placental alterations in mice in the last third of gestation.

MATERIAL AND METHODS: BALB/c mice were used, inoculated with 5 million parasites (ME49 strain) on day 15 of gestation, through the coccygeal vein, with: 1) PBS; 2) uncoated tachyzoites and 3) IgG-coated tachyzoites. Three days post-infection, the placentas of one uterine horn were processed for histopathology and immunohistochemistry to detect FcRn and *T. gondii*. In the other horn, the levels of the receptor mRNA (RT-qPCR) and the presence of parasite DNA (qPCR) were determined.

RESULTS AND DISCUSSION: *Toxoplasma gondii* infection caused placental insufficiency due to vascular changes (thrombosis, hemorrhage and congestion), with more severe alterations in the group inoculated with IgG-coated tachyzoites and with a greater number of fetuses that presented growth restriction. Placentas with uncoated parasites showed lower expression of FcRn at the protein level, not mRNA, which is contrary to what was expected. IgG-coating was related to an increase or decrease in FcRn expression in different placental areas.

CONCLUSIONS: Infection with *Toxoplasma gondii* and its IgG-coating modifies the expression of FcRn in the placenta and induces greater placental damage, which induces fetal growth restriction.

KEYWORDS: IgG-coating, FcRn, vertical transmission, placental damage.