

Actividades de Investigación y Programas de Medicina Genómica que se realizan en los laboratorios del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre*

Research activities and programs of genomic medicine carried out in the laboratories of the Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Silvia García¹
Sofía Lizeth Alcaraz-Estrada²
Luz Berenice López-Hernández³
Aura Erazo Valle-Solís⁴

¹Coordinadora de Investigación.

²Jefa de División de Medicina Genómica.

³Jefa de División de Investigación Biomédica.

⁴Subdirectora de Enseñanza e Investigación.
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE,
México, D.F.

La Coordinación de Investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre incluye a la investigación en Medicina genómica que se encuentra inmersa en la Subdirección de Enseñanza e Investigación de la unidad médica del ISSSTE con experiencia, alta productividad, personal altamente capacitado y certificado en las diversas áreas de la investigación en salud y con una sólida infraestructura Figura 1.

La Medicina genómica e Investigación en salud en general tienen como:

Misión

Delinear, orientar y coordinar las estrategias para el desarrollo de la Medicina genómica e Investigación en salud en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de acuerdo con las políticas institucionales y con ello catalizar las bondades de esta área del conocimiento en el beneficio del derechohabiente tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de las enfermedades que le aquejan; empleando y optimizando la infraestructura y los recursos con los que el instituto cuenta.

*Conferencia Magistral dictada por la M en C Silvia García el 8 de octubre en Chautla, Puebla.

Correspondencia: Dra. Silvia García
rolasil@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

García S, Lizeth Alcaraz-Estrada SL, López-Hernández LB, Erazo Valle-Solís A. Actividades de Investigación y Programas de Medicina Genómica que se realizan en los laboratorios del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Rev Esp Med Quir 2015;20:348-361.

Visión

Lograr que la Investigación en salud y la Medicina genómica en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre sean entidades de vanguardia, altamente reconocidas por su impacto en el beneficio de la salud de los derechohabientes del Centro Médico y del Instituto a partir del diagnóstico y tratamientos e investigación de avanzada.

Valores

Los valores que distinguen a la Coordinación de Investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre son la honestidad, responsabilidad y espíritu de servicio en beneficio de los pacientes.

Objetivo

Optimizar la manera y empleo de los recursos humanos, infraestructura, equipos e insumos destinados a la investigación en salud y a la Medicina genómica en el del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el beneficio de sus

derechohabientes. Los laboratorios dedicados a la Investigación en salud del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre dependen de la coordinación de investigación que a su vez depende de la Subdirección de Enseñanza e Investigación; se encuentran organizacionalmente agrupados en tres divisiones: 1) División de Medicina Genómica; 2) División de Investigación Biomédica y 3) División de Investigación Aplicada (Figura 1).

Adicionalmente, en virtud de que el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre es la única unidad del sistema ISSSTE que posee una estructura orgánica y física para actividades de investigación, este centro cuenta con más de 1,800 metros cuadrados para los diversos laboratorios (Figura 2).

Además de contar con un sólido equipamiento para el óptimo funcionamiento de las diversas áreas de investigación (Cuadro 1) y personal altamente capacitado en Investigación en salud (Cuadros 2 y 3), lo que ha permitido que sea reconocido como un centro de excelencia en investigación y posee un registro RENIECYT de

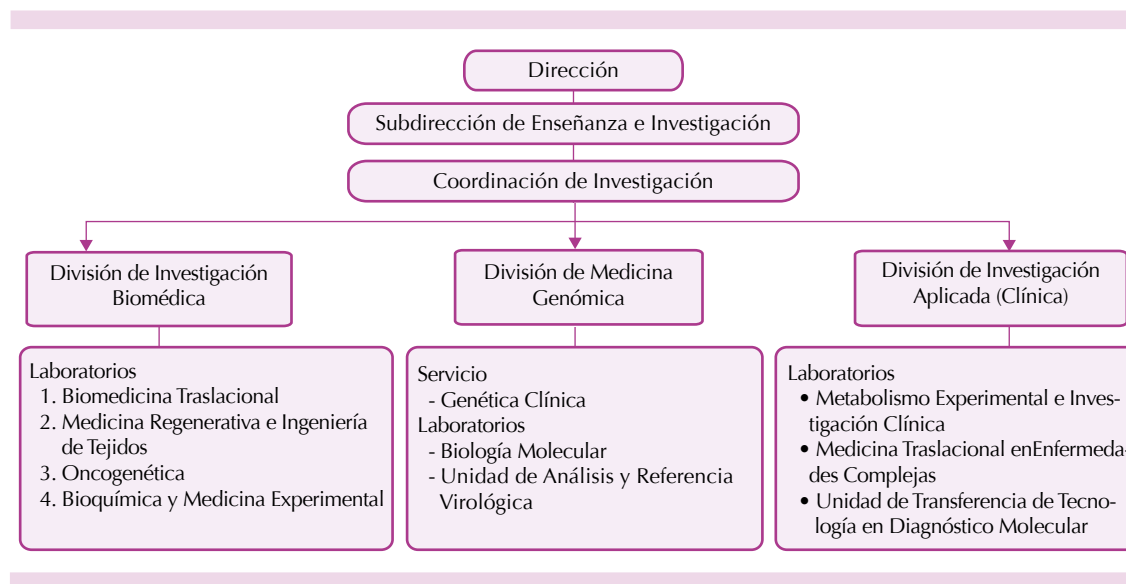


Figura 1. Organigrama de la Coordinación de Investigación.

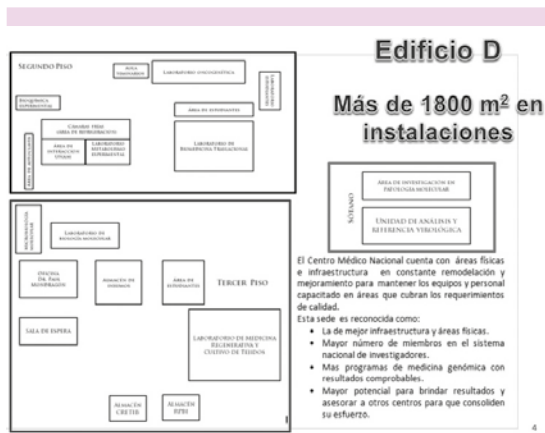


Figura 2. Diagrama de las instalaciones para investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Cuadro 1. Infraestructura y equipos

Infraestructura

Tres áreas para cultivo de células eucariotas

Dos cámaras frías

Área de secuenciación

Área de cultivo de microorganismos

Área de procesamiento de muestras

Laboratorios de trabajo

Sala de seminarios

Equipo

Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real LC480

ii (Roche®), formado de 96 pozos. Módulos para cuantificaciones (absoluta y relativa) de ácidos nucleicos, genotipificación con sondas de hidrólisis, desnaturalización de

alta resolución para descubrimiento de nuevas variantes

Termociclador de tiempo real (Applied Biosystems®)

Termociclador de tiempo real de Biorad

Termociclador de tiempo real de Roche®

Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real
LC480, formato de 48 pozos

Dos secuenciadores abi, 310 basados en secuenciación sanger. Formato de placa de 96 pozos

5 termocicladores de reacción en cadena de la polimerasa
punto final pantalla táctil

Dos lectores de absorbancia microplacas

Analizador de imágenes con sistema óptico basado en luz ultravioleta

Clinical arrays technology, clart[®]

Nanodrop 2000

7 gabinetes II A2

Ultracongelador

Cuadro 2. Personal y cursos de posgrado de la Coordinación de Investigación del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre

Personal asignado a la Coordinación de Investigación

	Total
Investigadores de tiempo completo	13
Miembros del Sistema Nacional de Investigadores	9
Personal técnico	6
Personal administrativo	7
Alumnos de posgrado	21
Programa de maestría y doctorado en el Instituto Politécnico Nacional	En marcha desde 2011
Eficiencia terminal	85-90%
Coordinador	D en C Ramón M Coral Vázquez

CONACYT. Más aún, contamos con una Unidad Externa de Investigación de la UNAM que permitirá mayor desarrollo de la investigación el Centro Médico y colaboración con nuestra máxima casa de estudios.

DIVISIÓN DE MEDICINA GENÓMICA

Hay muchas definiciones de la Medicina genómica en la bibliografía y el campo está integrado por un vasto mosaico de disciplinas afines. Estas disciplinas incluyen la identificación de genes responsables de una enfermedad genética, farmacogenética y la farmacogenómica, que tratan de entender cómo los genes o los sistemas de genes están involucrados en la respuesta diferencial de los individuos a un tratamiento farmacológico o la investigación utilizando microarreglos donde se busca la expresión de miles de genes a la vez, con el propósito, por ejemplo, de reclasificar enfermedades o de realizar el diseño racional de fármacos. Todo lo anterior utilizando los conocimientos biológicos, clínicos y químicos disponibles para tomar decisiones informadas para la atención del paciente.

Cuadro 3. Personal que pertenece al Sistema Nacional de Investigadores

Nombre	Servicio	Grado	SNI	Vigencia
José Gutiérrez Salinas	División de Investigación Biomédica	Maestro en Ciencias Biomédicas	1	2018
Juan Antonio Suárez Cuenca	Investigación clínica	Doctor en Ciencias	1	2018
Liliana García Ortiz	Div. Med. Geno. Genética Clínica	Doctora en Ciencias	C	2015
Luz Berenice López Hernández	División de Investigación Biomédica	Doctora en Genética Humana	1	2017
Paul Mondragón Terán	División de Investigación Biomédica	Doctor en Ciencias	1	2018
Sofía Lizeth Alcaraz Estrada	Div. Med. Geno. Genética Clínica	Doctora en Ciencias	C	2015
Silvia García	Coordinación de Investigación	Neuróloga, Maestra en Ciencias	1	2018
Carlos Palma Flores	División de Investigación Biomédica	Doctor en Ciencias	1	2018

En el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre la División de Medicina genómica es la encargada de planear, promover, dirigir, coordinar, supervisar y evaluar la investigación y educación en Medicina genómica a través de proyectos de investigación básicos y aplicados que tengan una potencial aplicabilidad en los derechohabientes. Esta división está integrada por tres laboratorios: Laboratorio de Medicina Genómica, Laboratorio de Biología Molecular y laboratorio denominado Unidad de Análisis y Referencia Viroológica. La Jefe de esta División, D en C Sofía Lizeth Alcaraz Estrada, posee maestría y doctorado en ciencias con especialidad en patología por el CINVESTAV; posdoctorado en Estados Unidos y es miembro del Sistema Nacional de Investigadores.

Líneas de investigación: Hipertensión arterial sistémica, cáncer mama, próstata y colon, leucemias, dengue, infecciones nosocomiales y sepsis.

Unidad de Referencia y Diagnóstico virológico

La Organización Mundial de la salud (OMS) ha establecido una red mundial para la vigilancia de la influenza cuya meta primaria es detectar e identificar variantes epidemiológicas emergentes. El Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica (InDRE) está reconocido como Centro Nacional de Influenza que forma parte de esta red mundial.

La Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública es el conjunto de laboratorios de vigilancia epidemiológica que están obligados a reportar los resultados del diagnóstico molecular de influenza al InDRE. A raíz de la pandemia del 2009 el ISSSTE ingresó a esa red con el laboratorio denominado Unidad de Análisis y Referencia Viroológica (UARVI) localizado en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, en la División de Medicina Genómica. Este laboratorio cumple con las evaluaciones de la competencia técnica, con la infraestructura establecida en la NOM-007-SSA3-2011 y actualmente el laboratorio está implementado un sistema de gestión de calidad para acreditarse con ISO 9001.

Desde el 2009 el laboratorio UARVI ha procesado más de 1,000 muestras con sospecha de infección del virus influenza y ha brindado apoyo en el diagnóstico molecular de este virus a 31 hospitales. Con la infraestructura y la experiencia adquirida desde el 2009 este laboratorio ha expandido sus diagnósticos moleculares y está brindado apoyo al diagnóstico médico en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Actualmente se realiza la identificación de 60 microorganismos involucrados en sepsis, la detección de 28 genotipos de VHP en cáncer de cabeza y cuello y determinación de infecciones del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y las que no son del complejo *Mycobacterium tuberculosis*.

Laboratorio de Biología Molecular

Dra. Sofia Lizeth Alcaraz Estrada
 Jefa de División de Medicina Genómica
 Doctora en Ciencias con especialidad en Patología Experimental-CINVESTAV
 Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE
 Teléfono 5200 5003 ext. 14509
 sofializeth@gmail.com

Líneas de investigación

Comunicación extracelular

De manera clásica se ha descrito que la transmisión de las señales entre las células es a través del contacto directo o a través de un sistema de señalización de proteínas como enzimas, hormonas y citocinas. Sin embargo, en las últimas dos décadas se ha descrito un tercer mecanismo de comunicación intercelular basada en la transferencia de vesículas extracelulares. Las vesículas extracelulares mejor caracterizadas se llaman exosomas y son secretadas por todas las células eucariotas. Estas vesículas reflejan el estado celular y sirven como vehículos de mensajería llevando proteínas, ARN mensajeros y microARNs. Además, el cargamento de estas vesículas pueden activar y modificar la expresión genética de las células en forma paracrina y endocrina. Esto es de gran interés para nosotros por



Unidad periférica de Investigación UNAM-Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

lo que se ha decidió estudiarlo en enfermedades infecciosas y en padecimientos crónicos.

Identificación moléculas con actividad antiviral

La infección por el virus del dengue puede tener dos manifestaciones clínicas diferentes: fiebre por dengue y fiebre hemorrágica por dengue. La primera desaparece espontáneamente y la segunda es una complicación de la fiebre por dengue y, si no se atiende, puede progresar al síndrome de choque por dengue que puede llegar a ser fatal.

Actualmente no hay un agente antiviral para combatir la infección del virus del dengue y el tratamiento que se le aplica al paciente sólo es de soporte. En cuanto a los esfuerzos de prevención de la enfermedad, la vacuna candidata más avanzada no brindó los resultados esperados. Actualmente el control de la enfermedad se basa en restringir el foco de transmisión del vector del virus del dengue, sin embargo estas medidas no están logrando frenar la incidencia de la epidemia y la expansión geográfica de la transmisión.

En la actualidad una de las áreas en las que se ha enfocado la investigación en salud es en la búsqueda de moléculas con actividad antiviral. Son muchos los virus para los que se investigan nuevos tratamientos antivirales y entre ellos se encuentra el virus del dengue. A pesar de que se han identificado algunas moléculas con actividad antiviral del dengue, ninguna se encuentra en fase de prueba en humanos. Por lo anterior estamos interesados en identificar moléculas que tengan la capacidad de inhibir la infección causada por el virus del dengue y que pudieran ser utilizadas en un futuro en un tratamiento antiviral.

Biol. Exp. Juan Carlos Pérez Razo

Encargado de la Unidad de Análisis y Referencia Viroológica

División de Medicina Genómica
Centro Médico Nacional 20 de Noviembre,
ISSSTE
Teléfono 5200 5003 ext. 86851
juami_bioex@hotmail.com

Líneas de investigación

Estudio de variantes genéticas involucradas en el desarrollo de enfermedades complejas: análisis de variantes genéticas de genes involucrados en desarrollo de padecimientos cardiovasculares, hipertensión, musculoesqueléticos y multiorgánicos en pacientes pediátricos, etcétera.

Estudio de variantes genéticas de genes involucrados en desarrollo de problemas cardiovasculares. Varios padecimientos cardiovasculares como la hipertensión, son causados por el efecto de factores ambientales y por la predisposición genética de los individuos. Son varios los genes que podrían participar en el desarrollo de estas enfermedades. Actualmente existen varios polimorfismos genéticos de un solo nucleótido (*SNP, sinlge nuclotide polymorphism*) que se han asociado con la variación de la presión arterial. Dadas las características genéticas de nuestra población es importante realizar estudios de asociación de marcadores genéticos con hipertensión esencial en individuos mexicanos. Estos marcadores genéticos pueden servir para identificar a los individuos con una mayor pre-

disposición genética y determinar la interacción de estos con factores ambientales. De esta forma se pueden iniciar estudios de epidemiología molecular para tener una mejor caracterización de las enfermedades multifactoriales y utilizar esta información en beneficio de la población.

Laboratorio de Medicina Genómica

Dra. Liliana García Ortiz
Adscrita a la División de Medicina Genómica
Médico Genetista.
Diplomado en Antropología Forense y Metodología en la Investigación Clínica.
Doctorado en Ciencias, UNAM.
Teléfono: 52-00-50-03, ext. 14605

Líneas de investigación

Encargada del desarrollo de Proyectos de Investigación que contribuyan al aporte de nuevos conocimiento y a resolver problemas médicos frecuentes en México y titular de proyectos financiados por el Fondo Sectorial de Investigación en Salud y Seguridad Social del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT). Encargada de la formación de recursos humanos a nivel pregrado y posgrado en las licenciaturas de Medicina, Química y Biología de la UNAM. Profesora invitada en la Especialidad de Genética Humana-UNAM; en la materia de Biología



Campanas de bioseguridad y robot para extracción de ADN.



Gabinetes de preparación de muestras para estudios de genética molecular.



Cámaras frías para criopreservación de células y tejidos.



Plataforma LightCycler480 II (Roche) para ensayos validados de BRCA 1 y 2.

Molecular y en el Laboratorio de Medicina Genómica.

Líneas de investigación: secuencias del cromosoma Y en síndrome de Turner, polimorfismos del gen eNOS en aneurismas intracraneales, estudio genético de parejas con infertilidad, genética del cáncer de mama, estrés oxidativo.

M en C María Del Carmen Chima Galán
Adscrita A La División De Medicina Genómica Y Genética Clínica
Médico Genetista
Maestría en Ciencias en Bioética
Teléfono: 52-00-50-03, ext. 86883

Líneas de investigación

Polimorfismos genéticos asociados. Variantes genéticas relacionadas con la respuesta al dolor. Alteraciones genéticas en la infertilidad.

Adicionalmente en esta área se realiza:

Detección del virus de respiratorios por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

A raíz de la pandemia de influenza H1N1 en el 2009 en México, se decidió abrir un laboratorio de referencia virológica como una unidad de auxilio en el diagnóstico de este virus y prevenir que se sature o se supere la capacidad de respuesta de las instituciones nacionales. Este laboratorio actualmente pertenece a la red de vigilancia de la influenza que es vigilada por el InDRE.

Detección de sepsis polimicrobial

El reconocimiento de sepsis es un aspecto crucial para el manejo de pacientes críticamente enfermos. A la fecha no existe tratamiento que modifique este desenlace más allá de acciones específicas y tempranas que eliminen su causa;



D en C Sofía Alcaraz Estrada. Jefa de la División de Medicina Genómica y D en C Luz Berenice López Hernández. Jefa de la División de Biomedicina.

esto es, un tratamiento antimicrobiano oportuno dado que, una vez establecida e iniciada la cascada de eventos inflamatorios, los cuidados para tratar la causa como para modular la inapropiada respuesta del huésped son inefectivos. Para lograr una oportunidad terapéutica es necesaria la detección temprana del microorganismo causal e implementar el tratamiento antimicrobiano específico. Se ha implementado la detección de 73 gram (+), 13 gram (-) y 6 hongos.

Detección de marcadores cancerígenos tempranos en cáncer de próstata

Un marcador cancerígeno es una molécula que se encuentra incrementada en el tejido tumoral o en fluidos corporales. Estas moléculas constituyen el tumor, se encuentran en la superficie de las células tumorales o se forman por el organismo de paciente como una reacción a la presencia del tumor. Un marcador ideal para propósitos de diagnóstico tendría dos características: primero debe ser no o poco invasivo en la suficiente concentración que permita medir su presencia y se detecte sólo cuando el tumor está presente en el cuerpo del paciente y, segundo, su detección permite hacer conclusiones del sitio de formación del tumor. Actualmente se está llevando a

cabo en la División de Medicina Genómica un proyecto de investigación original que analiza la expresión de miARNs en exosomas en sangre de pacientes con cáncer de próstata para posteriormente utilizarlos como biomarcadores en la población mexicana.

DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Es una división dependiente de la Coordinación de Investigación donde se realizan proyectos de investigación básica, traslacional y aplicada. La Jefa de División es Maestra y Doctora en Genética Humana con estancia en el Centro de Tecnología del Genoma de Leiden Holanda, Miembro del Sistema Nacional de Investigadores.

Integración de una red interdisciplinaria e interinstitucional para elevar la calidad en la atención de los pacientes con distrofia muscular en México a través de la transferencia de tecnología: un estudio piloto

Las enfermedades huérfanas de origen hereditario son uno de los problemas que mejor ha enfrentado el ISSSTE, es una población vulnerable por el poco conocimiento que se tiene de esas enfermedades. En los laboratorios moleculares de la División de Investigación Biomédica se estudian las distrofias musculares y entre ellas la más devastadora enfermedad neuromuscular: la distrofia muscular Duchenne. Se emprendió la transferencia de procesos, sistemas y técnicas que coadyuven en brindar una mejor atención a los pacientes con distrofia muscular de Duchenne del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre al Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías del ISSSTE.

La aplicación o beneficio directo para el derechohabiente consiste en recibir el resultado del estudio molecular con el cual se establece el diagnóstico “definitivo” de acuerdo con los cri-

terios MDStarnet (Mathews 2010). El diagnóstico definitivo es indispensable para el tratamiento del paciente con glucocorticoides, mientras que para las mujeres de la familia el estudio molecular determina el estado de portadora para recibir asesoramiento genético y hacer la planeación familiar.

De acuerdo con nuestra investigación de costos el estudio (MLPA) del Laboratorio de Biomedicina Traslacional para Duchenne tiene un costo de subrogación de \$5,000.00 pesos por muestra, por lo que estimamos que nuestra contribución, además de ser científica, implica ahorros al instituto por al menos \$835,000.00 pesos de las muestras documentadas en el artículo recién publicado (López Hernández et al 2015). Por otro lado, estamos en la víspera de implementar la secuenciación masiva para detección de variantes genéticas en distrofia muscular y otros padecimientos. Calculamos que el costo de la subrogación de 64 muestras varía entre 1,450,000.00 a 2,000,000 de pesos por lo que, al implementarlo en nuestra institución estaremos a la vanguardia en investigación y diagnóstico con un enfoque costo-efectivo. Las fuentes de los costos de estas pruebas son cotizaciones de las empresas Genos Medica SA de CV, Sistemas Genómicos SA de CV y Lifeingenomics SA de CV.

Análisis de variantes alélicas de los genes eNOS, ApLN, APLNR, MTHFR/CLCN6 y cambios epigenéticos en la región promotora de los genes MTHFR/CLCN6 asociados al desarrollo de hipertensión arterial esencial (proyecto en colaboración con la División de Medicina Genómica)

La hipertensión arterial primaria es un problema de salud pública primordial en México, pese a la modificación en los estilos de vida pueden existir cambios genéticos específicos en la población mexicana que la predisponen a este padecimiento crónico y degenerativo.



Investigadores y estudiantes de posgrado.

Por esta razón decidimos analizar, en conjunto con los laboratorios moleculares de la División de Medicina Genómica, si algunos polimorfismos o haplotipos en los genes eNOS, APLN-APLN y MTHFR/CLCN6 se asocian con la hipertensión arterial esencial en individuos de origen étnico mestizo mexicano y determinar si el grado de metilación de la isla CpG de la región promotora de los genes MTHFR/CLCN6 varía de acuerdo al alelo presente de la variante rs13306560 y si esto se asocia con la hipertensión arterial esencial en ese grupo de individuos.

Este hallazgo ya se encuentra publicado y la técnica implementada en nuestro laboratorio; sin embargo se requiere configurar un programa de vigilancia de los derechohabientes para el análisis de este gen y el monitoreo de la presión arterial.

Evaluación de biomarcadores bioquímicos y genéticos para el monitoreo del progreso de la distrofia muscular Duchenne y detección de portadoras

La distrofia muscular Duchenne afecta a pacientes en edad pediátrica y se ha propuesto monitorear cómo responden a la terapia con glucocorticoides (actualmente el único tratamiento que logra prolongar la deambulación). También buscar potenciales moléculas biológicas de fácil acceso y medición (biomarcadores) que permitan establecer una

correlación con la presencia o progreso de la enfermedad y la detección de portadoras para mejorar el asesoramiento genético de las familias que padecen esta enfermedad neuromuscular causante de discapacidad infantil. Esta técnica ya se encuentra implementada en el laboratorio pero se requiere configurar un programa para evaluar la detección de portadoras y monitoreo de pacientes con distrofia muscular Duchenne empleando los biomarcadores que hasta el momento hemos estudiado. Se requiere una estrecha vinculación con la entidad competente que tiene el contacto con el paciente (pediatras, neurólogos, genetistas y rehabilitadores).

Análisis de la mutación genética BRAF V600E en pacientes mexicanos con cáncer papilar de tiroides

El cáncer es resultado de la interacción de factores externos (físicos, químicos y biológicos) con factores genéticos y epigenéticos (mutaciones, estado de metilación de oncogenes, genes supresores tumorales, genes de reparación celular y microARNs); provoca que un grupo de células adquiera la capacidad de ser autodependiente, invadir, evadir la respuesta inmunitaria y dar metástasis a otras partes del cuerpo. En el mundo, de acuerdo con el Informe Mundial sobre el Cáncer, la incidencia del cáncer podría aumentar en 50% hasta el año 2020, lo que resultaría en 15 millones de nuevos casos; por esta razón se decidió estudiar una de las mutaciones más prevalentes en varios tipos de cáncer, la mutación BRAF V600E tiene diversas implicaciones en otros tipos de cáncer pero en el tipo papilar de tiroides su impacto aún no es claro. Nuestro grupo está investigando la presencia de esta mutación y su correlación con diversas variables clínicas. La técnica ya se encuentra estandarizada pero estamos esperando continuar con el análisis de datos y realización de pruebas.

Identificación de biomarcadores de interés farmacogenético para Enfermedad de Parkinson y Depresión Mayor en los genes MAO-A, MAO-B, OCT1, OCT2 Y GR

El trastorno depresivo mayor es un padecimiento mental de los más prevalentes, según la Organización Mundial de la Salud será la segunda causa de discapacidad en el mundo en 2020. En la depresión mayor predominan los síntomas afectivos (tristeza patológica, decaimiento, irritabilidad, sensación subjetiva de malestar e impotencia frente a las exigencias de la vida) aunque, en mayor o menor grado, también están presentes síntomas de tipo cognitivo, volitivo e incluso somático; por ello puede hablarse de una afectación global de la vida psíquica haciendo especial énfasis en la esfera afectiva. El objetivo es identificar variantes alélicas en los genes MAO-A, MAO-B, OCT1, OCT2 Y GR con potencial utilidad como biomar-

cadores de respuesta a tratamiento de la depresión mayor y enfermedad de Parkinson en población mestiza mexicana.

DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN APLICADA

La División de Investigación Clínica depende de la Coordinación de Investigación donde se realizan proyectos focalizados de investigación aplicada al beneficio de la derechohabiente, a saber:

Evaluación de las mutaciones G2019S Y G2385R del gen *LRRK2* y los polimorfismos A10398G Y T4336C del ADN mitocondrial como marcadores genéticos de riesgo de la enfermedad de Parkinson no familiar en pacientes mestizos mexicanos

La enfermedad de Parkinson es una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes,



Laboratorio de Medicina Regenerativa e Ingeniería de Tejidos con apoyo ISSSTE/CONACyT.

solo después de la enfermedad de Alzheimer. La enfermedad de Parkinson causa discapacidad y merma la calidad de vida de los pacientes. Nuestro grupo de trabajo se propuso evaluar si variantes en los genes LRRK2 y del genoma mitocondrial se asocian con enfermedad de Parkinson esporádica. Para analizar si son marcadores genéticos viables para aplicaciones de diagnóstico y pronóstico de la enfermedad. Las mutaciones G2019S y G2385R del gen LRRK2 se consideraban las más asociadas en poblaciones occidentales y orientales respectivamente; por esta razón fue de nuestro interés adentrarnos en las variantes que predisponen a esta enfermedad en población mexicana. La técnica de MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*) para detección de mutaciones en genes vinculados a enfermedad de Parkinson ya se encuentra estandarizada en nuestro laboratorio, falta configurar un programa para transferencia de tecnología en las sedes que lo requieran.

Análisis de biomarcadores en los genes MAPT, GRN, APP, SNCA, MTHFR, GSTP1, IL-10, TREM2 E IL-6 Y en el ADN mitocondrial en mestizos mexicanos con enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer y adultos mayores neurológicamente sanos

Las enfermedades neurodegenerativas representan un problema de salud pública a medida que la población mexicana envejece. Por esta razón nos dimos a la tarea de establecer si variantes en los genes candidatos se asocian con la enfermedad de Parkinson o con la enfermedad de Alzheimer en nuestra población. Las poblaciones tienen una historia evolutiva y la misma mutación puede o no causar la enfermedad dependiendo de la población de que se trate. Un marcador genético debe probarse antes de proponerse con fines diagnósticos o pronósticos y decidimos estudiar más de 10 genes asociados con neurodegeneración para establecer cuáles son los de mayor utilidad para la población mexicana.

Asociación de variantes alélicas de los genes NR3C1 y SLC6A4 en la depresión mayor

La depresión mayor es el padecimiento mental más prevalente, según la Organización Mundial de la Salud será la segunda causa de discapacidad del mundo en el 2020, sólo superado por la hipertensión. Los síntomas son de tipos cognitivo, volitivo y somático, por lo que puede hablarse de una afectación global de la vida psíquica, principalmente en la esfera afectiva. El principal interés de nuestra propuesta se basa en el análisis integral (genético/epigenético/clínico) de dos genes primordiales que participan en las vías de estrés, receptor a glucocorticoides codificado por el gen NR3C1 y el metabolismo de las monoaminas mediante el estudio del transportador de serotonina codificado por el gen SLC6A4. Se espera que la División de Investigación Clínica, a corto plazo, incorpore nuevos programas en beneficio de la derechohabiente como investigación en preeclampsia y endometriosis, entre otras enfermedades de la mujer.

PUBLICACIONES DEL PERSONAL DEL CENTRO MEDICO NACIONAL QUE REALIZA ACTIVIDADES DE MEDICINA GENÓMICA

Se incluyen sólo las que aparecen en el *Journal Citation Report* (JCR) ya que CONACYT es el que toma de referencia de calidad científica.

Cervantes-Salazar M, Angel-Ambrocio AH, Soto-Acosta R, Bautista-Carbajal P, Hurtado-Monzon AM, Alcaraz-Estrada SL, Ludert JE, Del Angel RM. Dengue virus NS1 protein interacts with the ribosomal protein RPL18: This interaction is required for viral translation and replication in Huh-7 cells. *Virology*. 2015 Jun 16;484:113-126. doi: 10.1016/j.virol.2015.05.017. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26092250.

Alcaraz-Estrada SL, Del Angel R, Padmanabhan R. Construction of self-replicating subgenomic dengue virus 4 (DENV4) replicon. *Methods Mol Biol*. 2014;1138:131-50. doi: 10.1007/978-1-4939-0348-1_9. PubMed PMID: 24696335.

Alcaraz-Estrada SL, Reichert ED, Padmanabhan R. Construction of self-replicating subgenomic West Nile virus replicons for screening antiviral compounds. *Methods Mol Biol*.

- 2013;1030:283-99. doi: 10.1007/978-1-62703-484-5_22. PubMed PMID: 23821276.
- Alcaraz-Estrada SL, Manzano MI, Del Angel RM, Levis R, Padmanabhan R. Construction of a dengue virus type 4 reporter replicon and analysis of temperature-sensitive mutations in non-structural proteins 3 and 5. *J Gen Virol.* 2010 Nov;91(Pt 11):2713-8. doi: 10.1099/vir.0.024083-0. Epub 2010 Jul 14. PubMed PMID: 20631089; PubMed Central PMCID: PMC3052559.
- García-Ortiz L, Gutiérrez-Salinas J, Del Carmen Chima Galán M, García RL, de la Concepción A Yerena M. Geleophysic dysplasia: A novel in-frame deletion of a tandem repeat in the ADAMTSL2 gene. *Am J Med Genet A.* 2015 Aug;167(8):1949-51. doi: 10.1002/ajmg.a.37106. Epub 2015 Apr 6. PubMed PMID: 25850559.
- Gutiérrez-Salinas J, García-Ortiz L, Morales González JA, Hernández-Rodríguez S, Ramírez-García S, Núñez-Ramos NR, Madrigal-Santillán E. In vitro effect of sodium fluoride on malondialdehyde concentration and on superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in human erythrocytes. *ScientificWorldJournal.* 2013 Sep 24;2013:864718. doi: 10.1155/2013/864718. eCollection 2013. PubMed PMID: 24223512; PubMed Central PMCID: PMC3800586.
- Piña-Aguilar RE, Chima-Galán Mdel C, Yerena-de-vega Mde L, Regalado-Hernández MA, Sánchez-Guerrero C, García-Ortiz L, Santillán-Hernández Y, Moreno-García JD. [Genetic variants associated to male infertility in Mexican patients]. *Ginecol Obstet Mex.* 2013 May;81(5):245-58. Review. Spanish. PubMed PMID: 23819425.
- García-Ortiz L, Gutiérrez-Salinas J, Galaviz-Hernández C, Chima-Galán Mdel C, Hilton-Cáceres JM, Escobedo-Aguirre F, de la Peña-Gutiérrez M, Iniasta-Mejía A, Miranda-Murillo J. [Probable association between preeclampsia/eclampsia and paternal age: a pilot study]. *Ginecol Obstet Mex.* 2011 Apr;79(4):190-5. Spanish. PubMed PMID: 21966805.
- Gómez-Díaz B, Rosas-Vargas H, Roque-Ramírez B, Meza-Espinoza P, Ruano-Calderón LA, Fernández-Valverde F, Escalante-Bautista D, Escobar-Cedillo RE, Sánchez-Chapul L, Vargas-Cañas S, López-Hernández LB, Bahena-Martínez E.
- Luna-Angulo AB, Canto P, Coral-Vázquez RM. Immunodetection analysis of muscular dystrophies in Mexico. *Muscle Nerve.* 2012 Mar;45(3):338-45. doi: 10.1002/mus.22314. PubMed PMID: 22334167.
- Vázquez-Cárdenas NA, Ibarra-Hernández F, López-Hernández LB, Escobar-Cedillo RE, Ruano-Calderón LA, Gómez-Díaz B, García-Calderón N, Carriedo-Dávila MF, Rojas-Hurtado LG, Luna-Padrón E, Coral-Vázquez RM; Administración del Patrimonio de la Beneficencia Pública; Asociación de Distrofia Muscular de Occidente. [Diagnosis and treatment with steroids for patients with Duchenne muscular dystrophy: experience and recommendations for Mexico. Administración del Patrimonio de la Beneficencia Pública. Asociación de Distrofia Muscular de Occidente]. *Rev Neurol.* 2013 Nov 16;57(10):455-62. Spanish. PubMed PMID: 24203668.
- Luna-Angulo AB, Gómez-Díaz B, Escobar-Cedillo RE, Anaya-Segura MA, Estrada-Mena FJ, López-Hernández LB. A new de novo mutation in a non-hot spot region at the DMD gene in a Mexican family. *Genet Couns.* 2014;25(4):429-32. PubMed PMID: 25804023.
- García S, López-Hernández LB, Suarez-Cuenca JA, Solano-Rojas M, Gallegos-Arreola MP, Gama-Moreno O, Valdez-Anguiano P, Canto P, Dávila-Maldonado L, Cuevas-García CF, Coral-Vázquez RM. Low prevalence of most frequent pathogenic variants of six PARK genes in sporadic Parkinson's disease. *Folia Neuropathol.* 2014;52(1):22-9. PubMed PMID: 24729340.
- López-Hernández LB, Gómez-Díaz B, Bahena-Martínez E, Neri-Gómez T, Camacho-Molina A, Ruano-Calderón LA, García S, Coral-Vázquez RM. A novel noncontiguous duplication in the DMD gene escapes the 'reading-frame rule'. *J Genet.* 2014 Apr;93(1):225-9. PubMed PMID: 24840845.
- López-Hernández LB, Gómez-Díaz B, Escobar-Cedillo RE, Gama-Moreno O, Camacho-Molina A, Soto-Valdés DM, Anaya-Segura MA, Luna-Padrón E, Zúñiga-Guzmán C, Lopez-Hernández JA, Vázquez-Cárdenas NA, Sánchez-Chapul L, Rangel-Villalobos H, Canto P, López-Cardona MG, García S, Méndez-Covarrubias G, Coral-Vázquez RM. Duchenne muscular dystrophy in a developing country: challenges in management and genetic counseling. *Genet Couns.* 2014;25(2):129-41. PubMed PMID: 25059011.
- López-Hernández LB, Gómez-Díaz B, Luna-Angulo AB, Anaya-Segura M, Bunyan DJ, Zúñiga-Guzmán C, Escobar-Cedillo RE, Roque-Ramírez B, Ruano-Calderón LA, Rangel-Villalobos H, López-Hernández JA, Estrada-Mena FJ, García S, Coral-Vázquez RM. Comparison of mutation profiles in the Duchenne muscular dystrophy gene among populations: implications for potential molecular therapies. *Int J Mol Sci.* 2015 Mar 9;16(3):5334-46. doi: 10.3390/ijms16035334. PubMed PMID: 25761239; PubMed Central PMCID: PMC4394478.
- Gómez-Díaz B, DE LA Luz Ayala-Madrigal M, Gutiérrez-Angulo M, Valle-Solis AE, Linares-González LM, González-Guzmán R, Cruz-Guillén D, Cedeño-Garcidueñas AL, Canto P, López-Hernández LB. Analysis of ERCC1 and ERCC2 gene variants in osteosarcoma, colorectal and breast cancer. *Oncol Lett.* 2015 Apr;9(4):1657-1661. Epub 2015 Jan 26. PubMed PMID: 25789018; PubMed Central PMCID: PMC4356426.
- García S, Coral-Vázquez R, Gallegos-Arreola MP, Montes-Almanza LA, Canto P, García-Martínez FA, Chavira-Hernández G, Palma-Flores C, Dávila-Maldonado L, Cuevas-García CF, López Hernández LB. Association of the rs1801133 variant in the MTHFR gene and sporadic Parkinson's disease. *Folia Neuropathol.* 2015;53(1):24-8. PubMed PMID: 25909872.
- Martínez-Cortés G, Gusmão L, Pereira R, Salcido VH, Favela-Mendoza AF, Muñoz-Valle JF, Inclán-Sánchez A, López-Hernández LB, Rangel-Villalobos H. Genetic structure and forensic parameters of 38 Indels for human identification purposes in eight Mexican populations. *Forensic Sci Int Genet.* 2015 Jul;17:149-52. doi: 10.1016/j.fsigen.2015.04.011. Epub 2015 May 2. PubMed PMID: 25988907.

Pérez-Razo JC, Cano-Martínez LJ, Vargas Alarcón G, Canizales-Quinteros S, Martínez-Rodríguez N, Canto P, Roque-Ramírez B, Palma-Flores C, Esteban-Martínez R, López-Hernández LB, Rojano-Mejía D, Coral-Vázquez RM. Functional Polymorphism rs13306560 of the MTHFR Gene Is Associated With Essential Hypertension in a Mexican-Mestizo Population. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(4):603-9. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.114.000942. Epub 2015 May 28. PubMed PMID: 26022245.

Anaya-Segura MA, García-Martínez FA, Montes-Almanza LA, Díaz BG, Avila-Ramírez G, Alvarez-Maya I, Coral-Vazquez RM, Mondragón-Terán P, Escobar-Cedillo RE, García-Calderón N, Vazquez-Cardenas NA, García S, López-Hernandez LB. Non-Invasive Biomarkers for Duchenne Muscular Dystrophy and Carrier

Alcaraz-Estrada SL, Del Angel R, Padmanabhan R. Construction of self-replicating subgenomic dengue virus 4 (DENV4) replicon.. *Methods Mol Biol*. 2014;1138:131-50. doi: 10.1007/978-1-4939-0 Geleophysic dysplasia: a novel in-frame deletion of a tandem repeat in the ADAMTSL2 gene. García-Ortiz L, Gutiérrez-Salinas J, Del Carmen Chima Galán M, García RL, de la Concepción A Yerena M. *Am J Med Genet A* 2015;167A:1949-51.

In vitro effect of sodium fluoride on malondialdehyde concentration and on superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in human erythrocytes. Gutiérrez-Salinas J, García-Ortiz L, Morales González JA, Hernández-Rodríguez S, Ramírez-García S, Núñez-Ramos NR, Madrigal-Santillán E. *Scientific World Journal* 2013 Sep 24; 2013:864718. doi: 10.1155/2013/864718.348-19.

García-Ortiz L1, Gutiérrez-Salinas J2, Del Carmen Chima Galán M1, García RL3,4, de la Concepción A Yerena M5. 2015 Aug Geleophysic dysplasia: A novel in-frame deletion of a tandem repeat in the ADAMTSL2 gene. *Am J Med Genet A*; 167(8):1949-51.

Valdes-Flores M1, Hidalgo-Bravo A1, Chima-Galán C2, Casas-Avila L1, Hazan-Lasri EJ1, Pineda-Gomez E1, Lopez-Estrada D1, Zenteno JC3. 2014 Nov 15. Molecular and clinical analysis in a series of patients with Pyknodysostosis reveals some uncommon phenotypic findings. *Int J Clin Exp Med*; 7(11):3915-23.

Raúl Eduardo Piña-Aguilar,1 María del Carmen Chima-Galán,2 María de la Concepción A Yerena-de-Vega,3 Miguel Ángel Regalado-Hernández,4 Cecilia Sánchez-Guerrero,3 Liliana García-Ortiz,2 Yuritzi Santillán-Hernández,1 Jesús Daniel Moreno-García, 2013; Variantes genéticas asociadas con infertilidad masculina en pacientes Mexicanos *Ginecol Obstet Mex* 81:245-258

PRUEBAS QUE SE REALIZAN EN LABORATORIOS MOLECULARES VINCULADOS, LABORATORIO DE HISTOCOMPATIBILIDAD (LABORATORIO CENTRAL)

El laboratorio de histocompatibilidad, ubicado en el segundo piso del edificio D,

desde hace tiempo viene realizando diversas pruebas moleculares de apoyo a la derechohabencia que no se limitan a las de utilidad para histocompatibilidad, se pueden ampliar a un sinnúmero de aplicaciones necesarias para mejorar la atención del derechohabiente. Recientemente se realizó una transferencia de tecnología hacia este laboratorio de histocompatibilidad.

Diagnóstico de VPH. Utilizando el Kit CLART Papillomavirus 2 (Genómica) se detectan 35 genotipos del virus del papiloma humano por amplificación genómica a través de la plataforma de microarreglos de baja densidad. Se detectan los virus de alto riesgo: 16, 18, 26, 31, 33, 35, 39, 43, 45, 51, 52, 53, 56, 58, 59, 66, 68, 70, 73, 85 y 89 y los de bajo riesgo: 6, 11, 40, 42, 44, 54, 61, 62, 71, 72, 81, 83 y 84, además identifican todas las coinfecciones. Diagnóstico de virus del papiloma humano utilizando la plataforma LightCycler 480 (Roche).

Detección viral. Utilizando el Kit Clart Entherpex (Genómica) detecta de 8 tipos de virus del herpes (incluyendo Epstein-Barr y citomegalovirus) además de detectar coxsackie virus, poliovirus y enterovirus. Esto se realiza a través de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa y su posterior hibridación con sondas de captura en microarreglos de baja densidad (Cuadro 4).

Tipificación de antígeno de histocompatibilidad. Realizan la tipificación molecular en diagnóstico de antígeno de histocompatibilidad (Invitrogen).

Quimerismos. Detectan 15 marcadores en una sola reacción en cadena de la polimerasa (AmplifSTR, Applied Biosystems). Los productos se analizan a través de capilares en un secuenciador y se distinguen entre sí ya que los *primers* están marcados fluorescentemente (Cuadro 5)

Cuadro 4. Virus del herpes

HHV-1	Virus Herpes Simple 1	HSV-1
HHV-2	Virus Herpes Simple 2	HSV-2
HHV-3	Virus Herpes Simple 3	VZV
HHV-4	Virus Epstein-Barr	EBV
HHV-5	Citomegalovirus	CMV
HHV-6	Virus Herpes Humano 6	HHV-6
HHV-7	Virus Herpes Humano 7	HHV-7
HHV-8	Virus Herpes Humano 8	HHV-8
Enterovirus	Coxsackie virus, poliovirus, enterovirus	

Cuadro 5. Detección de marcadores

Designación de locus	Ubicación cromosómica
D8S1179	8
D21S11	21q11.2-q21
D7S820	7q11.21-22
CSD1PO	5q33.3-34
D3S1358	3p
TH01	11p15.5
D13S317	13q22-31
D16S539	16q24-1ter
D2S1338	2q35-37.1
D19S433	19q12-13.1
vWA	12p12-pter
TPOX	2p23-2per
D18S51	18q21.3
Amelogenin	X: p22.1-22.3; Y: p11.2
D5S818	5q21-31
FGA	4q28

AVISO PARA LOS AUTORES

La *Revista Especialidades Médico-Quirúrgicas* tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/EM-Q/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.