

Estado actual de la Medicina genómica en el Hospital Regional 1° de Octubre*

Current status of genomic medicin at Hospital Regional 1° de Octubre

Hayde Nallely Moreno-Sandoval
María del Rocío Thompson-Bonilla
José Luis Merino-García
Guillermina Rosas-Sandoval
Juan Antonio González-Barrios

Laboratorio de Medicina Genómica, Hospital Regional 1° de Octubre, ISSSTE, Ave. IPN No. 1669, Magdalena de las Salinas, GAM, C. P. 07760, México D. F.

INTRODUCCIÓN

EL ISSSTE, siempre preocupado por ofrecer a su derechohabiencia servicios médicos de alta calidad, ha incorporado a sus servicios regulares el área de Medicina genómica, un servicio que comparte los ideales, metas y objetivos generales del Instituto, anexando la capacidad de investigación de alto impacto y de avanzada dirigida a la resolución de problemas comunes de salud mediante el desarrollo de protocolos de investigación básica, epidemiológica y biotecnológica.

HISTORIA

En 2005, el ISSSTE se planteó la tarea de ofrecer a sus derechohabientes el Servicio de Medicina genómica; ante dicha necesidad se crea el Programa Nacional de Medicina Genómica cuyo objetivo es definir, orientar y coordinar los planes estratégicos de desarrollo de la Medicina genómica en el Instituto, en coordinación con las instituciones académicas y del Sector Salud y traducir los avances científicos y tecnológicos en este campo para beneficio de la salud de los derechohabientes, con apego a los principios éticos y de calidad de la atención médica. Por otra parte, con el objeto de coordinar el trabajo institucional de los laboratorios de Medicina genómica se crea también la Coordinación Nacional de Medicina Genómica, quedando a cargo de la Dra. Alessandra Carnevale Cantoni, miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) nivel III. El ISSSTE cuenta con tres laboratorios de Medicina genómica en el Distrito Federal localizados en: Centro Médico Nacional 20 de Noviembre;

*Conferencia Magistral dictada por la D en C Juan Antonio González Barrios el 9 de octubre del 2015 en Chautla, Puebla.

Correspondencia: Dr. Juan Antonio González Barrios
Jefe del Laboratorio de Medicina Genómica del Hospital Regional 1° de Octubre
Avenida Instituto Politécnico Nacional No. 1669
CP 07760, México D.F.
Teléfono y Fáx +(52) 55-86-99-72

Este artículo debe citarse como
Moreno-Sandoval HN, Thompson-Bonilla MR, Merino-García JL, Rosas-Sandoval G, González-Barrios JA. Estado actual de la Medicina genómica en el Hospital Regional 1° de Octubre. Rev Esp Med Quir 2015;20:381-387.

Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos; Hospital Regional 1° de Octubre y un laboratorio en Zapopan, Jalisco dentro del Hospital Regional Dr. Valentín Gómez Farías.

LABORATORIO DE MEDICINA GENÓMICA

Bajo la gestión del Lic. Benjamín González Roaro, Director General del ISSSTE, y del Dr. Manuel Urbina Fuentes, Subdirección General Médica, se logró la conformación del Laboratorio de Medicina genómica de Hospital Regional 1° de Octubre, apoyando directamente la iniciativa de que el ISSSTE contara con un Programa Nacional de Medicina Genómica, así como de crear la Coordinación Nacional de Medicina Genómica, y en especial del Laboratorio de Medicina genómica del Hospital Regional 1° de Octubre. Se autorizaron cinco millones de pesos de los cuales 60% se aplicó en el rubro de inversión (capítulo 5000) y 40% en infraestructura (capítulo 6000). La adquisición del equipo, así como la asignación del espacio físico donde se ubicaría el laboratorio fue gestionada por el Dr. Enrique Núñez González, Director en turno del Hospital.

El primero de octubre del 2008, coincidiendo con el 48 aniversario de la fundación del ISSSTE y el día del trabajador del ISSSTE, se realizó la ceremonia oficial de inauguración de Laboratorio de Medicina genómica del Hospital Regional 1o de Octubre, acto realizado por el Dr. José Ángel Córdova Villalobos, Secretario de Salud, acompañado del Lic. Miguel Ángel Yunes Linares, Director General del ISSSTE, del Dr. Carlos Tena Tamayo, Subdirector General Médico y del Dr. Miguel Iván Hernández Gutiérrez, Subdirector de Regulación y Atención Hospitalaria (Figura 1A), así como de los directivos del Hospital Regional 1o de Octubre: Dr. Enrique Núñez González en su calidad de Director y la Dra. Flora Cebada López, Subdirectora Médica (Figura 1B). Los encargados de cortar el listón

inaugural fueron el Dr. José Ángel Córdova Villalobos y La Dra. Alessandra Carnevale Cantoni, Coordinadora Nacional de Medicina Genómica (Figura 1C), con un total de 58 m² de superficie y con seis subsecciones.

Servicios iniciales

Los integrantes de Laboratorio de Medicina genómica del Hospital Regional 1° de Octubre, conscientes de la importancia que tiene el diagnóstico molecular para la resolución de problemas críticos de salud, han implementado pruebas de tipificación molecular del complejo mayor de histocompatibilidad en pacientes que serán sometidos a trasplante renal con la finalidad de disminuir los rechazos. De igual forma se implementó la determinación de cargas virales en estos pacientes inmunocomprometidos para detectar agentes virales que pueden inducir rechazo del órgano transplantado para evitar daños irreparables al tejido. Uno de los rubros más importantes dentro del Laboratorio de Medicina genómica del Hospital Regional 1° de Octubre es la identificación de patógenos en pacientes pediátricos diagnosticados con sepsis neonatal para disminuir la alta tasa de mortalidad que tiene esa afección. Actualmente el laboratorio ofrece la genotipificación de los diferentes patotipos de *Escherichia coli*, el diagnóstico molecular de infecciones respiratorias incluyendo influenza A H1N1, tuberculosis y mononucleosis infecciosa, con base en técnicas de biología molecular, lo cual ha permitido emitir dos alertas epidemiológicas de influenza y una de SARS ocasionada por coronavirus 222.

Investigación

El Laboratorio de Medicina genómica del Hospital Regional 1° de Octubre ha recibido apoyo financiero del Fondo Sectorial para la Investigación en Salud y Seguridad Social (FOSISS), administrada por el Consejo Nacional de Ciencia

y Tecnología (CONACyT), para la realización de los proyectos:

1. Prevalencia del Síndrome Metabólico entre la población derechohabiente del ISSSTE, sus posibles asociaciones clínicas y epidemiológicas, y su relación con la composición étnica de los individuos.
2. Influencia de los haplotipos -T31C y -C511T en el promotor del gen de IL-1beta y de la expansión -2600(CCTTT) n en el promotor del gen de iNOS-A en el desarrollo de parálisis cerebral infantil secundaria a hipoxia/isquemia perinatal.
3. Caracterización molecular de cepas atípicas del virus de la influenza A H1N1”.
4. Desarrollo de una plataforma de reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real para la identificación de genes de resistencia a antibióticos en bacterias causales de sepsis neonatal.

Formación de recursos humanos

El Laboratorio de Medicina genómica del Hospital Regional 1° de Octubre ha establecido colaboración con diferentes instituciones educativas en donde se realizan estudios de posgrado, incluyendo maestría y doctorado. En la actualidad se tienen asignados dos estudiantes de licenciatura en Química y en Químico-fármaco-biología de la UNAM, tres estudiantes del programa de maestría y dos estudiantes del programa de doctorado en ciencias químicas de la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla (BUAP), dos estudiantes del programa de Fisiología, Biofísica y Neurociencias del Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV) (Figura 2); se han establecido vínculos académicos y de cooperación con el Instituto Nacional de Salud Pública y con miembros de la Facultad de Psicología de la Universidad Autónoma de México. Una de las principales colaboraciones que el Laboratorio de Medicina genómica ha

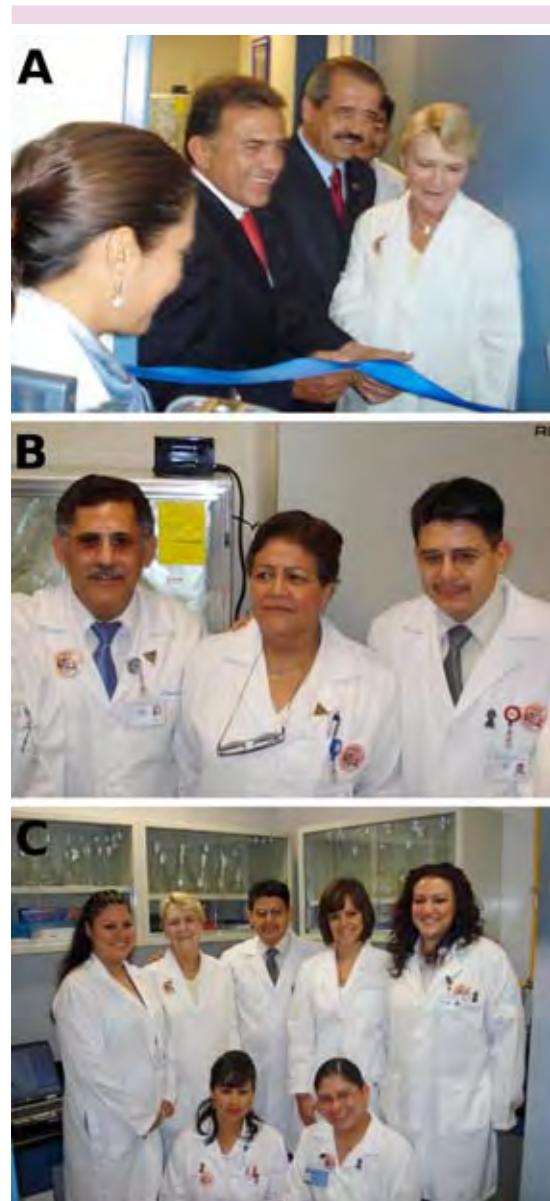


Figura 1. Inauguración oficial del Laboratorio de Medicina genómica. **A)** Dr. José Ángel Córdoba Villalobos, Exsecretario de Salud; Lic. José Ángel Yunes, Exdirector General del ISSSTE; Dra. Alessandra Carnevale Cantoni, Excoordinadora Nacional de Medicina Genómica del ISSSTE. **B)** Directivos del Hospital Regional 1° de Octubre: Dr. Enrique Núñez González, Exdirector; Dra. Flora Cebada López, Exsubdirectora Médica y Dr. Juan Antonio González Barrios, Jefe del Laboratorio de Medicina Genómica. **C)** Personal operativo inicial.



Figura 2. Personal adscrito al Laboratorio de Medicina genómica del Hospital Regional 1º de Octubre en compañía de los estudiantes de licenciatura, maestría y doctorado que actualmente se encuentran en formación.

establecido es con el Centro de Rehabilitación Infantil (TELETON) con la finalidad de realizar investigación conjunta que beneficie a los derechohabientes de ambas instituciones.

Personal

El Laboratorio de Medicina genómica del Hospital Regional 1º de Octubre es dirigido por el Dr. Juan Antonio González Barrios, médico general con maestría en Neurobiología Celular y Molecular en la especialidad de Neurofisiología obtenida con la tesis “Efecto de la isquemia transitoria *in utero* sobre la expresión de las isoformas de la sintasa del óxido nítrico en corteza cerebral de rata fetal” y doctorado en Neurobiología Celular y Molecular en la especialidad de terapia génica con la tesis “Transferencia del gen humano para el factor neurotrófico derivado de la glia (hGDNF) a neuronas dopaminérgicas utilizando el vector de neurotensina”, ambas por el Centro de Investigación y Estudios Avanzados (CINVESTAV), miembro del SIN nivel I. El personal con el que comenzó labores el Laboratorio de Medicina genómica fue la M en C. Karla Montserrat Gil Becerril, la M en C. María del Rocío Thompson Bonilla, las químicas Joselyn

Alejandra Orendin León y Paola Doníz Nava; en la actualidad el personal se conforma por El Dr. Juan Antonio González Barrios, la M en C Hayde Nalley Moreno Sandoval y La Dra. María del Rocío Thompson Bonilla, la disminución del personal se ha debido a la incapacidad del ISSSTE para ofrecer una plaza de base al personal por lo que al recibir ofertas de trabajo mejor remuneradas han decidido retirarse.

Los accidentes

El día 7 de marzo del 2014 se presentó la primera inundación del Laboratorio de Medicina genómica (Figura 3) con pérdidas en la infraestructura, equipo y consumibles por un monto de \$1,664,207.93 pesos; el cual fue totalmente cubierto por la aseguradora. Sin embargo, a el laboratorio nunca se le resarcíó dicho monto. Por segunda ocasión el día 11 de mayo del 2015 se presentó una inundación con pérdidas en infraestructura, equipo y consumibles por un monto de \$680,756.34 pesos, de la misma forma se realizó el reclamo ante la aseguradora del ISSSTE logrando recuperar el total de las pérdidas; sin embargo no se logró reintegrar dicho monto al laboratorio. En visita realizada



Figura 3. Inundación de la sección de diagnóstico molecular. La fotografías muestran el desastre resultado de la primera lluvia que se presentó el día 11 de mayo del 2015.

por la comisión de vigilancia del ISSSTE el Lic. Francisco Salvador Valadez Saldaña, Coordinador Administrativo de la Dirección Médica, nos otorgó la cantidad de \$240,000.00 (doscientos cuarenta mil pesos 00/100 m.n.) para la reposición de la computadora que comanda la interface del termociclador en tiempo real 7900 HT Fast y para la compra de los filtros de las campanas bioseguridad clase II y de la exclusa de seguridad.

Líneas de investigación

En el Laboratorio de Medicina genómica del Hospital Regional 1º de Octubre se desarrollan proyectos de investigación en las siguientes líneas de investigación: neurooncología molecular, neuropsicogenómica cognitiva, neuroterapia génica, neurogenómica funcional y estructural, neuroinflamación, enfermedades desmielinizantes, terapia génica antimetastásica, oncogenómica, ritmos biológicos, vías de señalización e ingeniería de tejidos *in situ*.

Servicios

El Laboratorio de Medicina genómica del Hospital Regional 1º de Octubre ofrece el servicio de diagnóstico molecular de las siguientes enfermedades: influenza, sepsis, infecciones respiratorias RV12, RV15 y RV16, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, tuberculosis (TM y TNM), patotipificación de *Escherichia coli*, resistencia a antibióticos, vigilancia epidemiológica, microbiología molecular y secuenciación diagnóstica.

Artículos publicados

Desde el año 2005 el Laboratorio de Medicina genómica ha publicado 17 artículos en revistas indexadas, actualmente se tienen tres artículos aceptados que se encuentran en pruebas de galera y, en conjunto, se han publicado nueve artículos en revistas mexicanas no indexadas.

1. Biophysical characteristics of neurotensin polyplex for in vitro and in vivo gene transfection, *Biochim Biophys Acta*. 2006;1760(7):1009-20.
2. Neurotensin polyplex as an efficient carrier for delivering the human GDNF gene into nigral dopamine neurons of hemiparkinsonian rats. *Mol Ther*. 2006;14(6):857-65.
3. Increased nitric oxide levels and nitric oxide synthase isoform expression in the cerebellum of the taiep rat during its severe demyelination stage. *Brain Res*. 2006;1121(1):221-30.
4. The increase in zinc levels and upregulation of zinc transporters are mediated by nitric oxide in the cerebral cortex after transient ischemia in the rat. *Brain Res*. 2008;1200:89-98.
5. Active core rewarming avoids bioelectrical impedance changes in postanesthetics patients, *BMC Anesthesiology*, 2011;11(2).
6. Growth factor enriched autologous plasma improves the wound healing after surgical debridement in odontogenic necrotizing fasciitis: a case report, *J Med Case Reports*. 2011;5(1):98.
7. Carbohydrate Intake Modulates the Effect of the ABCA1-R230C Variant on HDL Cholesterol Concentrations in Premenopausal Women, *J Nutr*. 2011;142(2):278-83.
8. NTS-polyplex: A potential nanocarrier for neurotrophic therapy of Parkinson's disease, *Nanomedicine*. 2012;8(7):1052-69.
9. VNN1 gene expression levels and the G-137T polymorphism are associated with HDL-C levels in Mexican prepubertal children. *PLoS One*. 2012;7(11):e49818
10. Nitric oxide production is associated to increased lipoperoxidation and active caspase-3 in demyelinated brain regions of the taiep rat. *Advances in Bioscience and Biotechnology*, 2012, [Published Online in SciRes. <http://www.scirp.org/journal/abb>].

11. Subacute zinc administration and L-NAME caused an increase of NO, zinc, lipoperoxidation, and caspase-3 during a cerebral hypoxia-ischemia process in the rat. *Oxid Med Cell Longev.* 2013;240560. doi: 10.1155/2013/240560.
12. Transient transfection of human CDNF gene reduces the 6-hydroxydopamine-induced neuroinflammation in the rat substantia nigra. *J Neuroinflammation.* 2014;11(1):209.
13. Performance in working memory and attentional control is associated with the rs2180619 SNP in the CNR1 gen. *Genes Brain Behav.*, 2014 doi: 10.1111/gbb.12097.
14. Prophylactic Subacute Administration of Zinc Increases CCL2, CCR2, FGF2, and IGF-1 Expression and Prevents the Long-Term Memory Loss in a Rat Model of Cerebral Hypoxia-Ischemia. *Neural Plasticity.* 2015; Article ID 375391, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/375391>.
15. Analysis of Chemokines and Receptors Expression Profile in the Myelin Mutant Taiep Rat, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2015; Article ID 397310, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/397310>.
16. Functional Polymorphism of the Interleukin-1beta Gene Promoter is Associated with Increased Risk for Cerebral Palsy in Mexican Children with Perinatal Hypoxia-Ischemia Antecedents, *J Neonatal Biol.* 2015;4:166.
17. Association of a Functional Inducible Nitric Oxide Synthase Promoter Variant with Susceptibility to Infantile Cerebral Palsy. *J Neurol Disord.* 2015;3:4 <http://dx.doi.org/10.4172/2329-6895.1000248>.

Se han dirigido seis tesis de licenciatura, 15 tesis de especialidad, siete tesis de maestría y dos tesis de doctorado, se presentaron 34 trabajos

en congresos internacionales y 32 trabajos en congresos nacionales.

Premios obtenidos

Los trabajos presentados por el Laboratorio de Medicina genómica del Hospital Regional 1º de Octubre han logrado obtener diferentes premios nacionales, dentro de los que se cuentan:

1. Estímulo a la investigación 2010, otorgado por la Fundación Miguel Alemán, premio otorgado por el proyecto: Desarrollo de una plataforma de PCR en tiempo real multiplex para la identificación de genes de resistencia a antibióticos en bacterias causantes de sepsis neonatal, Agosto del 2010.
2. Primer lugar en el 4º Premio de Investigación ISSSTE 2011 en la categoría de Epidemiología, otorgado en el 4º Encuentro Nacional de Investigación (ISSSTE) 2010, premio otorgado por el trabajo: Modulación del efecto de la variante R230C/ABCA1 sobre los niveles de C-HDL por género y dieta, octubre del 2011.
3. Primer lugar otorgado por: La Asociación Mexicana de Profesores de Microbiología y Parasitología AC, a través de la Facultad de Química de la Universidad Autónoma de Querétaro, trabajo: Identificación de genes de resistencia a beta-lactámicos en enterobacterias aisladas de vegetales listos para consumo humano en la Ciudad de México, mayo del 2014.
4. Primer lugar en el 8º Premio de Investigación ISSSTE 2015 en la categoría de Investigación básica, otorgado en el 8º Encuentro Nacional de Investigación (ISSSTE) 2015, premio otorgado por el trabajo: Functional Polymorphism of the Interleukin-1beta Gene Promoter is Associated with Increased Risk for Cerebral Palsy in Mexican Children with Perinatal Hypoxia-Ischemia Antecedents, noviembre del 2015.

Perspectivas

Esperamos que en un futuro cercano el Laboratorio de Medicina genómica del Hospital Regional 1º de Octubre cuente con una mayor área total (Figura 4) en la que se puedan incorporar laboratorios de mayor tamaño y nuevas secciones de recepción de muestras, así como áreas para tres investigadores adjuntos y un área de enseñanza para estudiantes de licenciatura y posgrado. En fechas recientes se pretende incorporar un secuenciador de nueva generación MiSeq de Illumina, un cromatógrafo de exclusión molecular y un biorreactor, también se planea completar el servicio del laboratorio incorporando personal de alta especialidad en genética clínica y tres maestros en ciencias que nos permitan ofrecer diagnóstico molecular de diferentes patologías mendelianas, infecciosas, degenerativas y exóticas que se presentan en la atención a derechohabientes.

CONCLUSIÓN

Con la firma de los convenios de colaboración con las diferentes instituciones, con la incorporación de tecnología de punta y de personal altamente calificado, el Laboratorio

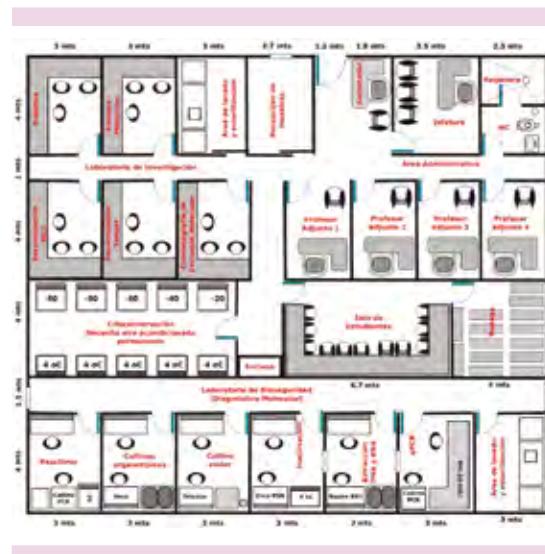


Figura 4. Proyección del Laboratorio de Medicina Genómica del Hospital Regional 1º de Octubre. Distribución de las diferentes áreas que se pretende tener para finales del 2017; se proyecta que el área sea de 400 m².

de Medicina Genómica del Hospital Regional 1º de Octubre está en camino de consolidación e internacionalización como el primer Laboratorio de Neurogenómica Funcional de Latinoamericana.

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.