

the study and helped draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Authors' information

Martha Torres and Eduardo Sada are senior authors.

Acknowledgements

This work was supported by CONACYT grant SALUD-2012-01-181008. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Author details

¹Department of Microbiology, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, México City, México. ²Bronchoscopy Service, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, México City, México. ³Department of Experimental Pathology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México City, México.

Received: 10 September 2013 Accepted: 19 September 2014

Published: 25 September 2014

References

1. Weyand S, Kefala G, Weiss MS: Cloning, expression, purification, crystallization and preliminary X-ray diffraction analysis of DapC (Rv0858c) from *Mycobacterium tuberculosis*. *Acta Crystallogr Sect F: Struct Biol Cryst Commun* 2006, **62**:794–797.
2. Wietzerbin J, Das BC, Petit JF, Lederer E, Leyh-Bouille M, Ghuyser JM: Occurrence of D-alanyl-(D)-meso-diaminopimelic acid and meso-diaminopimelyl-meso-diaminopimelic acid interpeptide linkages in the peptidoglycan of *Mycobacteria*. *Biochemistry* 1974, **13**:3471–3476.
3. Boyle JP, Mayle S, Parkhouse R, Monie TP: Comparative genomic and sequence analysis provides insight into the molecular functionality of NOD1 and NOD2. *Front Immunol* 2013, **4**:317.
4. Franchi L, Warner N, Viani K, Nunez G: Function of Nod-like receptors in microbial recognition and host defense. *Immunity* 2009, **227**:106–128.
5. Grubman A, Kaparakis M, Viala J, Allison C, Badae L, Karrar A, Boneca IG, Le Bourhis L, Reeve S, Smith IA, Hariland ER, Philpott DJ, Ferrero RL: The innate immune molecule, NOD1, regulates direct killing of *Helicobacter pylori* by antimicrobial peptides. *Cell Microbiol* 2010, **12**:626–639.
6. Sorbara MT, Ellison LK, Ramjeet M, Travassos LH, Jones NL, Girardin SE, Philpott DJ: The protein ATG16L1 suppresses inflammatory cytokines induced by the intracellular sensors Nod1 and Nod2 in an autophagy-independent manner. *Immunity* 2013, **39**:858–873.
7. Berrington WR, Iyer R, Wells RD, Smith KD, Skerrett SJ, Hawn TR: NOD1 and NOD2 regulation of pulmonary innate immunity to *Legionella pneumophila*. *Eur J Immunol* 2010, **40**:3519–3527.
8. Lysenko ES, Clarke TB, Shchepetov M, Ratner AJ, Roper DJ, Dawson CG, Weiser JN: Nod1 signaling overcomes resistance of *S. pneumoniae* to opsonophagocytic killing. *PLoS Pathog* 2007, **3**:e118.
9. Shimada K, Chen S, Dempsey PW, Sorrentino R, Alsabeh R, Slepentin AV, Peterson E, Doherty TM, Underhill D, Crother TR, Arditi M: The NOD/RIP2 pathway is essential for host defenses against *Chlamydia pneumoniae* lung infection. *PLoS Pathog* 2009, **5**:e1000379.
10. Bartlett JA, Fischer AJ, McCray PB Jr: Innate immune functions of the airway epithelium. *Contrib Microbiol* 2008, **15**:147–163.
11. Uehara A, Fujimoto Y, Kawasaki A, Kusumoto S, Fukase K, Takada H: Meso-diaminopimelic acid and meso-lanthionine, amino acids specific to bacterial peptidoglycans, activate human epithelial cells through NOD1. *J Immunol* 2006, **177**:1796–1804.
12. Carranza C, Juárez E, Torres M, Ellner JJ, Sada E, Schwander SK: *Mycobacterium tuberculosis* growth control by lung macrophages and CD8 cells from patient contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, **173**:238–245.
13. Juárez E, Nunez C, Sada E, Ellner JJ, Schwander SK, Torres M: Differential expression of Toll-like receptors on human alveolar macrophages and autologous peripheral monocytes. *Respir Res* 2010, **11**:2.
14. Juárez E, Carranza C, Hernandez-Sanchez F, Leon-Contreras JC, Hernandez-Pando R, Escobedo D, Torres M, Sada E: NOD2 enhances the innate response of alveolar macrophages to *Mycobacterium tuberculosis* in humans. *Eur J Immunol* 2012, **42**:880–889.
15. Rivas-Santiago B, Schwander SK, Sarabia C, Diamond G, Klein-Patel ME, Hernandez-Pando R, Ellner JJ, Sada E: Human [beta]-defensin 2 is expressed and associated with *Mycobacterium tuberculosis* during infection of human alveolar epithelial cells. *Infect Immun* 2005, **73**:4505–4511.
16. Kannegarri TD, Lamkanfi M, Nunez G: Intracellular NOD-like receptors in host defense and disease. *Immunity* 2007, **27**:549–559.
17. Delclaux C, Azoulay E: Inflammatory response to infectious pulmonary injury. *Eur Respir J Suppl* 2003, **42**:10s–14s.
18. Bjorkoy G, Lamark T, Pankiv S, Overvatn A, Brech A, Johansen T: Monitoring autophagic degradation of p62/SQSTM1. *Methods Enzymol* 2009, **452**:181–197.
19. Moranta D, Regueiro V, March C, Llobet E, Margareto J, Larrarte E, Garmendia J, Bengoechea JA: Klebsiella pneumoniae capsule polysaccharide impedes the expression of beta-defensins by airway epithelial cells. *Infect Immun* 2010, **78**:1135–1146.
20. Fritz JH, Girardin SE, Fitting C, Werts C, Mengin-Lecreux D, Caroff M, Cavaillon JM, Philpott DJ, Adib-Conquy M: Synergistic stimulation of human monocytes and dendritic cells by Toll-like receptor 4 and NOD1- and NOD2-activating agonists. *Eur J Immunol* 2005, **35**:2459–2470.
21. van Heel DA, Ghosh S, Butler M, Hunt K, Foxwell BM, Mengin-Lecreux D, Playford RJ: Synergistic enhancement of Toll-like receptor responses by NOD1 activation. *Eur J Immunol* 2005, **35**:2471–2476.
22. Zola TA, Lysenko ES, Weiser JN: Mucosal clearance of capsule-expressing bacteria requires both TLR and nucleotide-binding oligomerization domain 1 signaling. *J Immunol* 2008, **181**:7909–7916.
23. Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES, Zhou AY, Yu Y, Weiser JN: Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med* 2010, **16**:228–231.
24. Frutuoso MS, Hon JI, Pereira MS, Junior DS, Sonego F, Kobayashi KS, Flavell RA, Cunha FQ, Zamboni DS: The pattern recognition receptors Nod1 and Nod2 account for neutrophil recruitment to the lungs of mice infected with *Legionella pneumophila*. *Microbes Infect* 2010, **12**:819–827.
25. Kageyama S, Omori H, Saitoh T, Sone T, Guan JL, Akira S, Imamoto F, Noda T, Yoshimori T: The LC3 recruitment mechanism is separate from Atg9L1-dependent membrane formation in the autophagic response against *Salmonella*. *Mol Biol Cell* 2011, **22**:2290–2300.
26. Takahashi Y, Meyerikord CL, Hori T, Runkle K, Fox TE, Kester M, Loughran TP, Wang HG: Bif-1 regulates Atg9 trafficking by mediating the fission of Golgi membranes during autophagy. *Autophagy* 2011, **7**:61–73.
27. Singh SB, Davis AS, Taylor GA, Deretic V: Human IRGM induces autophagy to eliminate intracellular mycobacteria. *Science* 2006, **313**:1438–1441.
28. Amer AO, Swanson MS: Autophagy is an immediate macrophage response to *Legionella pneumophila*. *Cell Microbiol* 2005, **7**:765–778.
29. Yu X, Li C, Hong W, Pan W, Xie J: Autophagy during *Mycobacterium tuberculosis* infection and implications for future tuberculosis medications. *Cell Signal* 2013, **25**:1272–1278.
30. Shin DM, Jeon BY, Lee HM, Jin HS, Yuk JM, Song CH, Lee SH, Lee ZW, Cho SN, Kim JM, Friedman RL, Jo EK: *Mycobacterium tuberculosis* eis regulates autophagy, inflammation, and cell death through redox-dependent signaling. *PLoS Pathog* 2010, **6**:e1001230.
31. Kathania M, Raje C, Raje M, Dutta RK, Majumdar S: Bif-1/A1 acts as a negative regulator of autophagy in mycobacteria infected macrophages. *Int J Biochem Cell Biol* 2011, **43**:573–585.
32. Orvedahl A, Levine B: Eating the enemy within: autophagy in infectious diseases. *Cell Death Differ* 2009, **16**:57–69.
33. Magalhaes JG, Lee J, Geddes K, Rubino S, Philpott DJ, Girardin SE: Essential role of Rip2 in the modulation of innate and adaptive immunity triggered by Nod1 and Nod2 ligands. *Eur J Immunol* 2011, **41**:1445–1455.
34. Hasegawa M, Yamazaki T, Kamada N, Tawaratsumida K, Kim YG, Nunez G, Inohara N: Nucleotide-binding oligomerization domain 1 mediates recognition of *Clostridium difficile* and induces neutrophil recruitment and protection against the pathogen. *J Immunol* 2011, **186**:4872–4880.

doi:10.1186/1471-2466-14-152

Cite this article as: Juárez et al.: Nucleotide-oligomerizing domain-1 (NOD1) receptor activation induces pro-inflammatory responses and autophagy in human alveolar macrophages. *BMC Pulmonary Medicine* 2014 **14**:152.

Carta
ciencia



Dirección Adjunta de Desarrollo Científico
Dirección de Investigación Científica Básica
C100/0646/2016

México, D.F., a 01 de marzo de 2016

CONSTANCIA DE CONCLUSIÓN TÉCNICA Y FINANCIERA

Convocatoria:	Apoyo al Fortalecimiento y Desarrollo de la Infraestructura Científica y Tecnológica 2014
Clave del Proyecto:	INFR-2014-01-229779
Responsable Técnico:	ROGELIO ENRIQUE HERNANDEZ PANDO
Institución Responsable:	INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN
Monto Ministrado:	\$6,859,974.00
Monto Ejercido:	\$6,859,974.00
Devolución de Recursos:	\$0.00
Vigencia del Proyecto:	12/06/2014 a 11/06/2015

En apego a lo establecido en el inciso c. del numeral 5.4.3 de las Reglas de Operación de los Programas del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, del **Apoyo al Fortalecimiento y Desarrollo de la Infraestructura Científica y Tecnológica**, relativo a la Ejecución y Cumplimiento del Programa a través de la Formalización, seguimiento y finiquito de los apoyos.

La Dirección Adjunta de Desarrollo Científico a través de la Dirección de Investigación Científica Básica, recibió los informes técnico y financiero final del proyecto en referencia y ha aceptado que el proyecto está concluido con base en el documento enviado.

Cabe mencionar que de acuerdo al inciso e) de la Cláusula Quinta del Convenio de Asignación de Recursos que establece que el Sujeto de Apoyo deberá guardar toda aquella información técnica-financiera que se genere para realizar futuras evaluaciones sobre el Proyecto, durante un periodo de cinco años posteriores a la conclusión de la terminación del mismo.

Con base en lo anterior se otorga el presente oficio de Conclusión Técnica y Financiera, el cual no libera al Sujeto de Apoyo de la responsabilidad del adecuado uso de los recursos y de la atención de posibles revisiones de los diversos órganos fiscalizadores.

Atentamente

Dr. Luis Humberto Fabila Castillo
Director de Investigación Científica Básica

informe final



DIRECCION ADJUNTA DE DESARROLLO CIENTIFICO
DIRECCION DE INVESTIGACION CIENTIFICA BASICA

CUESTIONARIO DE SEGUIMIENTO A LOS PROYECTOS DE LA CONVOCATORIA “APOYO AL FORTALECIMIENTO Y DESARROLLO DE LA INFRAESTRUCTURA CIENTIFICA Y TECNOLÓGICA 2014”.

Institución: **Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán**

Título del proyecto: **Infraestructura de apoyo a proyectos relacionados con la evaluación morfológica ultraestructural de los efectos patogénicos de agentes infecciosos, químicos y nutricionales y sus posibles tratamientos**

Clave: **229779**

Responsable Técnico: **Rogelio E. Hernandez Pando**

Monto total aprobado: **\$6,859,974.00**

Por favor conteste las siguientes preguntas:

- 1. Indique si se adquirieron todos los equipos considerados en el proyecto:

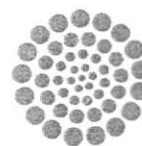
SI (X) NO ()

En caso de haber contestado NO, indique que equipo no se adquirió y la causa:

[Empty rectangular box for response]

- 2. Indique si todos los equipos adquiridos han sido entregados a la institución:

SI (X) NO ()



En caso de haber contestado NO, indique que equipo no ha sido entregado, la causa y cuando se espera que sea entregado:

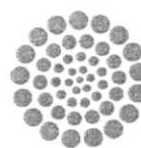
3. Indique si todos los equipos adquiridos han sido instalados y están total operación:

SI (X) NO ()

En caso de haber contestado NO, indique que equipo no está operando, la causa y cuando se espera que se encuentre operando:

4. Para el equipo principal que esté instalado y funcionando, por favor envíe fotografías del mismo (no envíe fotografías de equipo menor, si es el caso).
5. Indique cuales han sido los beneficios generados por el equipo adquirido (a nivel institucional, de otras instituciones, para el desarrollo estatal o regional, a grupos y/o redes de investigación):

El microscopio electrónico adquirido ya está funcionando, en el área experimental actualmente se están realizando trabajos para determinar el grosor y características estructurales de la pared de micobacterias con diferentes genotipos y niveles de virulencia. También se está estudiando la ultraestructura de macrófagos activados y vacuolados inducidos in-vitro en colaboración con el grupo de la Dra. María del Carmen Sassiain de la Academia de Medicina en Buenos Aires Argentina. Recientemente se publicaron dos trabajos, uno sobre la actividad funcional de la alarmina HMGB1 en tuberculosis experimental, en la que se demostró por



inmuno-electronmicroscopia que el epitelio bronquial es la fuente de esta proteína en la infección temprana (PlosOne 2015 Jul 22;10(7):e0133200. doi: 10.1371/journal.pone.0133200) y otro en el que se demostró que la hormona dehidroepiandrosterona elimina a *M. tuberculosis* por medio de autofagocitosis en un estudio in-vitro (Tuberculosis 2015 Sep;95(5):562-9); estos trabajos son parte de los productos de la red sobre investigación en inmunoterapia del cáncer y enfermedades infecciosas (No. de contrato CONACyT: 253053). Con otras instituciones, particularmente con el Dr. José Pedraza de la facultad de Química de la UNAM quien fue uno de los co-investigadores proponentes de este proyecto, se ha continuado el trabajo de análisis ultraestructural de las mitocondrias de tejido renal y hepático en modelos de daño oxidativo, recientemente se publicó un trabajo sobre el efecto protector de la curcumina en el daño renal producido por gentamicina (Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2015;2015:917435. doi: 10.1155/2015/917435) y en prensa se encuentra uno más sobre el efecto protector de la curcumina en la toxicidad producida por el paracetamol en el hígado. También se concluyó un trabajo con el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez en el que se estudió la contribución del óxido nítrico en el efecto cardioprotector del condicionamiento en cardiopatía isquémica, este trabajo está actualmente en prensa en el European Journal of Pharmacology.

6. Indique si tiene algún comentario adicional:

Solo agradecer el apoyo magnifico del CONACyT que nos permite continuar con nuestro trabajo de investigación, es importante también mencionar que el mismo equipo se utiliza para el diagnóstico sobre todo de enfermedades renales, con lo cual se contribuye también a la actividad asistencial de nuestro Instituto.

Firma y nombre del Responsable Técnico:

Dr. Rogelio E. Hernández Pando



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

México D. F. a 11 de febrero de 2016.

Dra. Norma Bobadilla Sandoval
Coordinadora de la CINVA
Presente

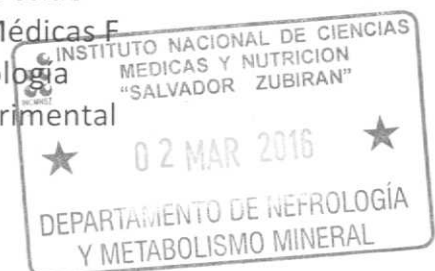
Estimada Dra. Bobadilla:

Por este conducto me permito solicitar el cierre del protocolo: "INFRAESTRUCTURA DE APOYO A PROYECTOS RELACIONADOS CON LA EVALUACIÓN MORFOLÓGICA ULTRAESTRUCTURAL DE LOS EFECTOS PATOGENICOS DE AGENTES INFECCIOSOS, QUÍMICOS Y NUTRICIONALES Y SUS POSIBLES TRATAMIENTOS", con No. de Registro CINVA: "PAT-1300-14/15-1", debido a que el protocolo ha concluido.

Sin otro particular por el momento, quedo de usted.

Atentamente,

Dr. Rogelio Hernández Pando
Investigador en Ciencias Médicas F
Departamento de Patología
Sección de Patología Experimental



Avenida Vasco de
Quiroga No. 15
Colonia Belisario
Domínguez Sección XVI
Delegación Tlalpan
Código Postal 14080
México, Distrito Federal
Tel. (52)54870900
www.incmnsz.mx

C.c.p: **Dr. Gerardo Gamba Ayala** – Director de Investigación
Dra. Ma. Elena Flores Carrasco – Encargada del Depto. de Invest. Exp. Y Bioterio