



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

ACUSE

CIUDAD DE MÉXICO, A 21 DE JULIO DE 2017.

DRA. DIANA GÓMEZ MARTIN
INVESTIGADORA PRINCIPAL
DEPTO. DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"
AV. VASCO DE QUIROGA NO. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
PRESENTE

Por este medio, nos permitimos informarle que el **Comité de Investigación**, así como el **Comité de Ética en Investigación** del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, han revisado y aprobado el Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"DETERMINACIÓN DE HMGB1 EN LAS NETs Y SU RELACIÓN CON LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE PACIENTES CON NEFRITIS LÚPICA"
versión julio 2017
REF. 2306

Así mismo se revisó y aprobó la siguiente documentación:

➤ **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO, VERSIÓN 2. JULIO DE 2017**

La vigencia de la aprobación termina el día 21 de julio de 2018. Si la duración del estudio es mayor tendrá que solicitar la re-aprobación anual del mismo, informando sobre los avances y resultados parciales de su investigación e incluyendo todos los datos sobresalientes y conclusiones.

Sin más por el momento quedamos de usted.

Laura Whitaker Green
Lucabotras

ATENTAMENTE,

Carlos A. Aguilar Salinas
DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

Arturo Galindo Fraga
DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

INS. NACIONAL DE CIENCIAS
MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"SALVADOR ZUBIRÁN"
21 JUL 2017
COMITÉ DE ÉTICA
EN INVESTIGACIÓN

Avenida Vasco de Quiroga, Dr. Gerardo Gamba Ayala, Director de Investigación
Quiroga CANSAG/IRG
Colonia Belisario
Domínguez Sección XVI
Delegación Tlalpan
Código Postal 14080
México, Distrito Federal
Tel. (52) 54870900
www.incmnsz.mx



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

ACUSE

CIUDAD DE MÉXICO, A 19 DE SEPTIEMBRE DE 2022
NO. OFICIO MCONTROL-1450/2022
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-011-20160627

DRA. DIANA GÓMEZ MARTÍN
INVESTIGADORA PRINCIPAL
DEPTO. DE INMUNOLOGÍA Y REUMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN
AV. VASCO DE QUIROGA No. 15
COL. BELISARIO DOMÍNGUEZ SECCIÓN XVI
CIUDAD DE MÉXICO, C.P. 14080
PRESENTE

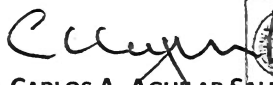
En respuesta a su oficio del pasado 13 de septiembre, correspondiente al Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

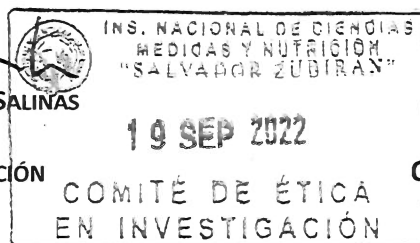
“Determinación de HMGB1 en las NETs y su relación con las manifestaciones clínicas de pacientes con nefritis lúpica”
REF. 2306

Le informamos que se **toma conocimiento** del informe Técnico de Seguimiento así como la **TERMINACIÓN** de dicho estudio.

Sin más por el momento, quedamos de usted.

Atentamente,


DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRÉSIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN




DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
PRÉSIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CAAS/SJH/MARV

Avenida Vasco de Quiroga No. 15. Colonia Belisario Domínguez Sección XVI. Alcaldía Tlalpan
C.P. 14080 Ciudad de México Tel. 55 54 87 09 00 www.incmnsz.mx



2022 Flores
Año de Magón
PRECURSOR DE LA REVOLUCIÓN MEXICANA

*Recibi
Cristina B. red.*



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN

Dirección de Investigación

FORMA ÚNICA PARA REGISTRO DE PROTOCOLOS

Clave: IRE-2306-17/18-1

Fecha de recepción: 2017-07-05

Título: Determinación de HMGB1 en las NETs y su relación con las manifestaciones clínicas de pacientes con nefritis lúpica

Objetivo del Proyecto: Objetivo principal Hacer un análisis comparativo de los niveles de HMGB1 en las NETs de pacientes con nefritis lúpica y sujetos con LEG sin actividad renal. Objetivos Específicos. 1. Evaluar la cantidad de NETs inducidas y espontáneas en pacientes con LEG con y sin actividad renal. 2. Correlacionar la intensidad de fluorescencia de HMGB1 en las NETs con las lesiones proliferativas activas y crónicas de pacientes con nefritis lúpica. 3. Asociar la intensidad de fluorescencia de HMGB1 c

Línea de Investigación: Lupus Eritematoso Generalizado

Género beneficiado: Ambos

Investigador principal: DIANA GOMEZ MARTIN

Departamento o servicio: DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGIA Y REUMATOLOGIA

Área de investigación: Inv. Biomédica

Tipo de financiamiento: INCMNSZ

Patrocinadores

Patrocinador: Departamental	Cantidad: 0
Patrocinador: -	Cantidad: 0
Patrocinador: -	Cantidad: 0

Vigencia del Proyecto: Del 2017-08-01 al 2018-08-01

Calendarización del gasto:

Trimestre 1	Trimestre 2	Trimestre 3	Trimestre 4
-------------	-------------	-------------	-------------


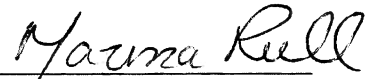
Costo totales de la investigación

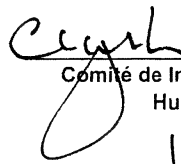



Instituciones participantes

Personal (sueldos y sobresueldos al personal)	0
Equipos (de laboratorio, cómputo, transporte, etc.)	0
Materiales (reactivos, consumibles, desechables, etc.)	0
Animales de laboratorio (adquisición, cuidado, procedimientos, etc.)	0
Estudios (de laboratorio, gabinete, especiales, etc.)	0
Viáticos (reuniones científicas y trabajo de campo)	0
Publicaciones (costos directos de publicación, sobregiro)	0
Suscripciones (libros, revistas, software, periódicos, etc)	0
Varios (teléfono, fax, fotocopias, mensajería, etc)	0
Gastos de administración (15%, 8%, 0% de la cantidad total de protocolo)	0
Total	0

Institución:
 Institución:
 Institución:

Firmas

	
Investigador principal	Jefe de Departamento

	
Comité de Investigación en Humanos	Comité de Investigación en Animales
	
Director de Investigación	Director General

Fecha de resolución 16- OCTUBRE - 2017
--

PAPER

Neutrophil extracellular traps are a source of extracellular HMGB1 in lupus nephritis: associations with clinical and histopathological features

LP Whittall-García^{1,*}, J Torres-Ruiz^{1,2,*}, A Zentella-Dehesa³, M Tapia-Rodríguez⁴, J Alcocer-Varela¹,
N Mendez-Huerta¹ and D Gómez-Martin^{5,6}

¹Department of Immunology and Rheumatology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico; ²Emergency Medicine Department, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico; ³Department of Genomic Medicine and Environmental Toxicology, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico; ⁴Microscopy Unit, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico; ⁵Tecnologico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Mexico; and ⁶Flow Cytometry Unit, Red de Apoyo a la Investigación, Coordinación de Investigación Científica, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City, Mexico

Objective: This study aimed to analyze the expression of the high mobility group box-1 (HMGB1) protein in neutrophil extracellular traps (NETs) of patients with lupus nephritis (LN) and its association with clinical and histopathological features of the disease. **Methods:** Twenty-three patients with biopsy-confirmed LN and 14 systemic lupus erythematosus (SLE) patients with active disease (SLE Disease Activity Index (SLEDAI) score ≥ 6) and no evidence of LN were included. Clinical and laboratory features were recorded. NETs and the expression of HMGB1 were assessed by confocal microscopy, and serum HMGB1 levels were measured by ELISA. **Results:** In comparison to patients without kidney disease, patients with LN had a higher expression of HMGB1 in spontaneous (57 vs. 30.4; $p=0.027$) and lipopolysaccharide (LPS)-induced (55.8 vs. 24.9; $p=0.005$) NETs. We found a positive correlation between serum HMGB1 and the expression of HMGB1 in LPS-induced NETs ($r=0.447$, $p=0.017$). The expression of HMGB1 in spontaneous NETs correlated with SLEDAI score ($r=0.514$, $p=0.001$), anti-dsDNA antibodies ($r=0.467$, $p=0.004$), the rate of glomerular filtration descent ($r=0.543$, $p=0.001$), and diverse histopathological components of active nephritis in the kidney biopsy, such as the activity index ($r=0.581$, $p=0.004$), fibrinoid necrosis ($r=0.603$, $p=0.002$), and cellular crescents ($r=0.486$, $p=0.019$). **Conclusions:** In patients with SLE, NETs are a source of extracellular HMGB1. The expression of HMGB1 in NETs is higher among patients with LN, which correlates with clinical and histopathological features of active nephritis and suggest a possible role of this alarmin in the pathophysiology of kidney damage in SLE. *Lupus* (2019) 0, 1–9.

Key words: Systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; HMGB1; neutrophil extracellular traps

Introduction

Lupus nephritis (LN) is a major predictor of poor prognosis in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).¹ Up to 65% of adult patients with SLE develop renal disease during the disease

course, and 10% progress to chronic kidney disease.²

Neutrophils play a key role in the pathogenesis of LN. They can infiltrate the kidneys and induce tissue damage³ through the secretion of type I interferon (IFN) and the production of neutrophil extracellular traps (NETs).^{4–7}

Under inflammatory and infectious conditions, neutrophils generate NETs through a distinctive process of cell death called NETosis. The NET structure comprises a fibrillar mesh of chromatin and multiple nuclear and intracytoplasmic proteins, including neutrophil elastase, myeloperoxidase, and

*These authors contributed equally to this work.

Correspondence to: Diana Gómez-Martin, Tecnologico de Monterrey, Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Ave Morones Prieto 3000, 64710, Mexico.

Email: d_gomar@hotmail.com

Received 16 July 2019; accepted 23 September 2019