



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

ACUSE

CIUDAD DE MÉXICO, A 25 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
P R E S E N T E



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:

"ANÁLISIS DEL PERFIL CUANTITATIVO Y FUNCIONAL DE GRANULOCITOS DE BAJA DENSIDAD (LDG) Y NETS DE NEUTRÓFILOS CONVENCIONALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE STILL"

versión julio 2017

REF. 2307

Así mismo se revisó y aprobó la siguiente documentación:

- **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO, VERSIÓN 1. JUNIO DE 2017**

La vigencia de la aprobación termina el día 25 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.

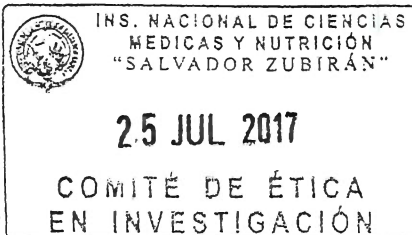
ATENTAMENTE,

DR. CARLOS A. AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

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.
CAAS/AGF/MRG





INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

ACUSE



2019

AÑO DEL CAUDILLO DEL SUR
EMILIANO ZAPATA

CIUDAD DE MÉXICO, A 16 DE MAYO DE 2019
REG. CONBIOÉTICA-09-CEI-01120160627
NO. OFICIO MCONTROL-600/2019

DR. LUIS GUILLERMO LLORENTE PETERS
INVESTIGADOR 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
P R E S E N T E

En respuesta a su oficio del pasado 15 de mayo, en relación al Protocolo de Investigación Clínica, titulado:

"ANÁLISIS DEL PERFIL CUANTITATIVO Y FUNCIONAL DE GRANULOCITOS DE BAJA DENSIDAD (LDG) Y NETS DE NEUTRÓFILOS CONVENCIONALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE STILL"

REF. 2307

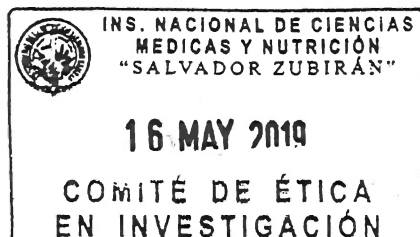
Le informamos que se toma conocimiento de que Usted será el investigador principal del protocolo de referencia, así mismo se autoriza la re-aprobación anual con vigencia hasta el 16 de mayo de 2020.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE,

DR. CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. ARTURO GALINDO FRAGA
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



CAAS/AGF/MRG

Avenida Vasco de
Quiroga No. 15
Colonia Belisario
Dominguez Sección XVI
Delegación Tlalpan
Código Postal 14080
Ciudad de México, México
Tel. (52) 54 87 09 00
www.incmnsz.mx

José Ramón Sánchez Ávila
MIP 17/05/19
11:40



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-1451/2022
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:

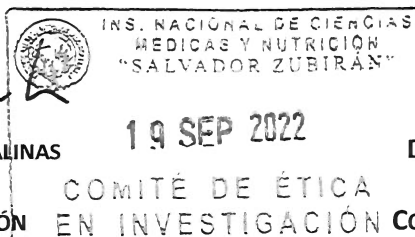
“Análisis del perfil cuantitativo y funcional de granulocitos de baja densidad (LDG) y NETs de neutrófilos convencionales en pacientes con enfermedad de Still”
REF. 2307

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
PRESIDENTE
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN




DR. SERGIO HERNÁNDEZ JIMÉNEZ
PRESIDENTE
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

CAAS/SHJ/MARV

*Recibido en
Cristina
Paredes*





**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

Dirección de Investigación

FORMA ÚNICA PARA REGISTRO DE PROTOCOLOS

Clave: IRE-2307-17/18-1

Fecha de recepción: 2017-07-05

Título: Análisis del perfil cuantitativo y funcional de granulocitos de baja densidad (LDG) y NETs de neutrófilos convencionales en pacientes con enfermedad de Still

Objetivo del Proyecto: Objetivo principal Hacer un análisis comparativo de los niveles de LDG y de NETs inducidas por LPS y espontáneas y de su composición (HMGB1 y LL37) en pacientes con enfermedad de Still con y sin actividad clínicamente detectable
Objetivos Específicos. 1. Correlacionar la cantidad de NETs y LDG con las características clínicas de pacientes con enfermedad de Still. 2. Correlacionar la intensidad de fluorescencia de HMGB1 y LL37 con las características clínicas de pacientes con enfermedad

Línea de Investigación: Citocinas y quimiocinas en Enfermedades Autoinmunes

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

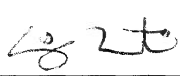
Personal (sueldos y sobresueldos al personal)	0
Equipos (de laboratorio, cómputo, transporte, etc.)	0
Materiales (reactivos, consumibles, desechables, etc.)	0
Animales de laboratorio (adquisición, cuidado, procedimientos, etc.)	0
Estudios (de laboratorio, gabinete, especiales, etc.)	0
Viáticos (reuniones 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

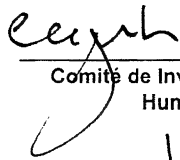



Institución:

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

The role of low density granulocytes and NETosis in the pathogenesis of adult-onset Still's disease

J. Torres-Ruiz^{1,2}, D.A. Carrillo-Vázquez^{1,3}, M. Tapia-Rodríguez⁴,
J.A. Garcia-Galicia¹, J. Alcocer-Varela¹, D. Gómez-Martín^{1,5}

¹Department of Immunology and Rheumatology, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City; ²Emergency Medicine Department, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City;

³Laboratory of Clinical Immunology I. Escuela Nacional de Ciencias Biológicas. Instituto Politécnico Nacional, Mexico City;

⁴Microscopy Unit, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Mexico City;

⁵Red de Apoyo a la Investigación, CIC-UNAM, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Mexico.

Jiram Torres-Ruiz, MD, MSc*

Daniel Alberto Carrillo-Vázquez, MD*

Miguel Tapia-Rodríguez, PhD

Jorge Alberto Garcia-Galicia, MD

Jorge Alcocer-Varela, MD, PhD

Diana Gómez-Martín, MD, PhD

*These authors contributed equally to this work.

Please address correspondence to:

Dr Diana Gómez-Martín,

Instituto Nacional de Ciencias

Médicas y Nutrición Salvador Zubirán,
Vasco de Quiroga 15,

Tlalpan 14080, Mexico City, Mexico.

E-mail: d_gomar@hotmail.com

Received on January 15, 2019; accepted in revised form on June 3, 2019.

Clin Exp Rheumatol 2019; 37 (Suppl. 121): S74-S82.

© Copyright CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY 2019.

Key words: LDGs, NETs, HMGB1, arthritis, fever, dermatitis

Funding: this study was supported by a grant from the Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT, 255941, SEP-Ciencia Básica 2015).

Competing interests: none declared.

ABSTRACT

Objective. To analyse the potential contribution of low-density granulocytes (LDGs) and NETosis, as well as the differential protein cargo of neutrophil extracellular traps (NETs), as physiopathogenic mechanisms of adult-onset Still's disease (AOSD).

Methods. We recruited 30 patients with AOSD according to the Yamaguchi diagnostic criteria. LDGs were addressed by multiparametric flow cytometry as those CD14⁻, CD15⁺, CD10⁺ cells in the peripheral blood mononuclear cells fraction. NETs were quantified by ELISA, immunofluorescence and fluorescence spectrometry. The expression of LL-37 and high mobility group box 1 (HMGB-1) in NETs was measured by immunofluorescence and confocal microscopy. Additionally, normal density neutrophils from healthy controls were stimulated with serum from patients with AOSD and NET induction was assessed by immunofluorescence.

Results. Patients with active disease as well as those with arthritis, cutaneous manifestations and fever had a higher amount of NETs and LDGs. Serum NETs from AOSD patients correlated with the number of swollen joints ($r=0.41$, $p=0.032$), absolute number of monocytes ($r=0.529$, $p=0.005$). The spontaneous NETs from patients with cutaneous manifestations and fever had higher cargo of HMGB-1 compared with patients in remission.

Conclusion. LDGs and NETs are increased in patients with active AOSD and correlate with particular clinical features. Patients with cutaneous lesions and fever present a higher cargo of HMGB1 in their spontaneous NETs.

Introduction

Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare multigenic systemic autoinflammatory disorder that is considered the

adult form of systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA) (1). The main clinical manifestations of AOSD are fever, arthritis, lymphadenopathy, haepatosplenomegaly and rash (2) and during episodes of active disease acute phase reactants, such as erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and ferritin are elevated in the majority of patients (3). Frequently, this pattern of recurrent and remitting signs and symptoms implicate a challenge in the accurate approach of patients with episodic fever of unknown origin (4).

The immunopathology of AOSD is characterised by an enhanced production of tumour necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 6 (IL-6) and IL-18 (5, 6), which promote activation of macrophages and a preferential Th1 phenotype, as well as a higher production of interferon γ (IFN- γ) and IL-17 (5, 6). Additionally, increased levels of IL-18 and IL-1 β , the final products of the nucleotide-binding oligomerisation (NOD) like receptor P3 (NLRP3) inflammasome pathway, are associated with increased disease activity and severity (7).

The relevance of neutrophils in the pathophysiology of AOSD is highlighted because neutrophilic leukocytosis is found in over 70% of patients during episodes of disease activity; also the neutrophil/lymphocyte ratio is associated to the diagnosis (OR 2.336, $p<0.001$) and correlates with the systemic score, CRP and ferritin levels (1, 2). In 2004, Brinkmann, *et al.* described a new form of death cell called NETosis, in which neutrophils extrude chromatin webs decorated with proteins from the cytoplasmic granules after stimuli with phorbol myristate acetate (PMA) and CXCL8 (8). These webs are named neutrophil extracellular traps (NETs), are abundant in tissue with inflammation (8) and have been reported to be relevant in the pathophysiology of many autoimmune dis-