

Inauguración

Investigación Científica en Costa Rica y Herramientas digitales para la captura de datos

Zamora, Anton¹

Según WoS Essential science indicators 2020, Costa Rica se encuentra en la posición 91 de 151 en el mundo con 6,392 documentos científicos publicados actualizado al 10 de septiembre del 2020. En comparación con países de la región de las Américas, Costa Rica se encuentra en la posición 13. Las áreas de mayor producción científica en costa rica son: Biología, ecología, zoología. La producción por área temática de SCOPUS destaca la producción científica en áreas de agricultura, medicina, medio ambiente y biología. En el ranking de investigadores de webometrics destacan investigadores de la universidad de Costa Rica, principalmente del área del instituto de investigación Clodomiro Picado.

La relación entre la investigación y los indicadores de salud es importante de analizar. Los indicadores de salud de Costa Rica según datos de la Unidad de vigilancia de factores de riesgo Cardiovascular de la CCSS indican que la cantidad de diabéticos alcanza el 14,8% de la población, la hipertensión arterial es de un 36,2% en costarricenses mayores de 20 años, se proyectan 13,000 nuevos casos de cáncer anualmente y una obesidad y sobrepeso del 66.2%.

En un estudio que realizamos con el INS denominado: “Producción científica de cáncer y Diabetes en la Región de Mesoamérica (El Salvador, Belice, Honduras, Nicaragua, Costa Rica, Guatemala, Panamá), México y Colombia del 2007 al 2016”, se identifico que en el caso de la producción científica de Costa Rica en Diabetes alcanza un 2% del aporte de la región, con 75 artículos publicados en 10 años.

En relación con publicaciones relacionadas con Cáncer asciende a 3% del aporte regional para un total de 283 artículos en 10 años.

La recolección y el acceso a datos para investigación es un factor determinante, En Costa Rica se ha avanzado en digitalizar los sistemas de información clínica y epidemiológica pero la digitalización se ha mantenido en silos. La democratización de la información y la interoperabilidad entre sistemas es fundamental para mejorar el acceso de datos de calidad para investigación y toma de decisiones.

Fuentes:

1. InCites Essential Science Indicators dataset updated Sep 10, 2020. For more information [Click Here](#)
2. Ranking of scientists working in Costa Rican institutions according to their GSC public profiles | Ranking Web of Universities [Internet]. [citado 20 de octubre de 2020]. Disponible en: <http://www.webometrics.info/>
3. <https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/handle/20.500.11764/628?show=full>

¹CRBiomed

Bioinformática y Robótica Ciber-física en Sistemas de Salud en Costa Rica: avances y tendencias

Caldwell, Eldon¹

Esta disertación aborda el problema de la aplicación de la bioinformática y la robótica ciberfísica en un Sistema de Salud como el de Costa Rica. Esta inquietud surge con el advenimiento de la llamada Cuarta Revolución Industrial que en el campo de la salud se conoce como Salud 4.0. Se exploran las tendencias mundiales para lograr grandes impactos en la salud, desde una perspectiva de bienestar y no como “ausencia de la enfermedad”. Como resultado, se propone un modelo de Sistema de Salud y a partir de éste se revisan plataformas tecnológicas que pueden ser implementadas en un contexto pandémico como el que se vive en el año 2020. Además, se revisan posibles arquitecturas bioinformáticas y avances en diferentes ámbitos tales como el de la interconectividad, interoperabilidad y el desarrollo de gemelos digitales. Finalmente, se propone una estrategia para la reconversión del Sistema de Salud en términos de los requerimientos de información en una arquitectura Salud 4.0 y cómo se pueden impactar las funciones rectoras, los sistemas de prestación de servicios de salud y los procesos sociales de prevención, promoción y educación en salud como una forma de fortalecimiento de la resiliencia del sistema ante situaciones críticas como la que se vive con la pandemia COVID 19.

¹Director, Escuela de Ingeniería Industrial Universidad de Costa Rica. Fellow, IEOM Society, USA. DVP, IEEE Computer Society, USA

Bloque I. Agentes Patógenos

Implementación de la secuenciación de genoma completo de *Brucella* como un modelo para el estudio de las enfermedades infecciosas en Costa Rica.

Guzmán-Verri, Caterina¹

Los miembros del género *Brucella* son bacterias zoonóticas intracelulares extracelulares facultativas que causan enfermedades reproductivas en animales. Las diferentes especies muestran una fuerte preferencia de hospedador a pesar de compartir un 96-98% de similitud a nivel del genoma. En Costa Rica se está realizando un esfuerzo conjunto entre el gobierno y los sectores de la sociedad para comprender la brucelosis. Se muestrearon un total de 545 277 bovinos entre 2012-2016 de 8 672 hatos. También se tomaron muestras de ovejas, cabras, cerdos, búfalos de agua, caballos y cetáceos varados entre 1999-2016. Se documentaron casos notificados por humanos y perros. Se presentarán los datos de seroprevalencia y las implicaciones para el control de la enfermedad. El análisis WGS y MLVA de *Brucella abortus* aislado de bovinos y humanos indicó la presencia de varios conglomerados, algunos en áreas específicas y otros ampliamente distribuidos dentro del país. Los aislamientos humanos constituyeron un grupo único. También se notificaron los dos primeros casos humanos de *Brucella neotomae* en todo el mundo. En cuanto a la infección por *Brucella* en mamíferos marinos, se ha aislado *Brucella ceti* de delfines varados en la costa del Pacífico, causando neurobrucelosis. Constituyen un nuevo genotipo a nivel mundial, relacionado con la distribución oceánica y el huésped preferido. Estos hallazgos son importantes para comprender la historia natural de la brucelosis, su potencial zoonótico y el impacto de intervenciones humanas como la vacunación y la domesticación.

¹PhD. Programa de Investigación en Enfermedades Tropicales, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional de Costa Rica

En colaboración con:

Servicio Nacional de Salud Animal, Ministerio de Agricultura y Ganadería, Heredia, Costa Rica

Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud, Cartago, Costa Rica

Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica

Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica

The Pathogen and Microbiome Institute, Northern Arizona University, United States of America

Parasites and Microbes from Pathogen Genomics, Wellcome Trust Sanger Institute, Hinxton, United Kingdom

Programa de Investigación en Medicina Poblacional, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica

Fundación Keto, San José, Costa Rica

Redefiniendo la taxonomía y patogénesis de *Clostridioides difficile* a través de pangenómica

Rodríguez, César^{1,2}

Clostridioides difficile es un importante agente causal de diarrea en ambientes hospitalarios y la comunidad. Este patógeno bacteriano emergente comenzó a ganar notoriedad a inicios de este milenio, cuando la cepa NAP1/027/ST01 causó brotes en Norteamérica y se diseminó transcontinentalmente gracias a su resistencia a las fluoroquinolonas. Desde entonces se han depositado alrededor de 2000 genomas en bases de datos públicas, y con este recurso la estructura poblacional global de *C. difficile* se distribuyó en ocho clados; cinco de frecuente asociación con el hospedero humano (Clados 1-5) y tres mayoritariamente relacionados con reservorios ambientales (Clados C-I, C-II y C-III). Estos últimos tres clados son altamente divergentes y suelen incluir cepas no toxigénicas, aunque también existen reportes de cepas del Clado C-I con toxinas atípicas en elementos potencialmente móviles. Utilizando pangenómica, estudios de asociación de genoma completo (GWAS), y cohortes compuestas por 13-18.5 mil genomas, demostramos que los clados C-I a C-III representan tres genomoespecies nuevas que divergieron de *C. difficile* hace decenas de millones de años, que la clasificación intraespecífica actual es imprecisa, y diseñamos oligonucléotidos para la detección específica de cepas toxigénicas del Clado C-I en heces humanas a través de qPCR. Además, logramos identificar genes exclusivos de las cepas NAP1/027/ST01 que podrían jugar contribuir a su carácter epidémico. Este conjunto de información demuestra la utilidad de estudios bioinformáticos para contestar preguntas de ciencia básica (diversidad, evolución) y servir de base para emprendimientos traslacionales destinados a mejorar los sistemas diagnósticos vigentes.

¹Facultad de Microbiología y ²Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Universidad de Costa Rica

Comprensión de la resistencia a los antibióticos desde un abordaje bioinformático: el modelo de *Pseudomonas aeruginosa* AG1 resistente a carbapenems

García-Santamaría, Fernando¹

La resistencia a los antibióticos es considerada como una de las principales amenazas globales actuales para la Salud Pública, principalmente en bacterias Gram-negativas, en particular, *Pseudomonas aeruginosa*, un patógeno oportunista que causa una amplia diversidad de infecciones en seres humanos. La cepa *P. aeruginosa* AG1 es un clon de alto riesgo ST-111, aislada del Hospital San Juan de Dios en 2010, posee dos genes que codifican para metalo- β -lactamasas (*bla*_{VIM-2}, *bla*_{IMP-18}) ubicados en integrones de clase 1 y muestra resistencia a β -lactamas (incluyendo carbapenems), fluoroquinolonas y aminoglicósidos. Su genoma fue secuenciado mediante un abordaje híbrido, utilizando *short-reads* y *long-reads* generados por Illumina y Oxford Nanopore, respectivamente. El ensamblaje y la anotación del genoma se realizaron utilizando una estrategia de criterios de calidad (continuidad, exactitud, integridad). El genoma tiene 7,190,208 bp, un 65.7% contenido GC, 6,709 genes, de los cuales 6,620 codifican para proteínas. El genoma contiene 57 islas genómicas, incluyendo 6 profagos y dos integrones (que contienen los genes *bla*_{VIM-2} y *bla*_{IMP-18}), y se identificaron más de 250 genes asociados a virulencia y unos 60 asociados a resistencia a antibióticos. Se analizó la respuesta transcriptómica al exponer la bacteria a ciprofloxacina, una fluoroquinolona que bloquea la ADN girasa bacteriana e induce el sistema denominado SOS a consecuencia de la generación de rupturas en sus moléculas de ADN. Se analizó la expresión de genes en presencia de 12.5 μ g/ml de antibiótico a 2.5 y 5.0 horas, utilizando como referencia la expresión a 0 horas. Se identificaron 518 genes con una expresión diferencial a 2.5 y/o 5.0 horas. Se realizó un análisis de co-expresión agrupando los genes en 5 módulos distintos, encontrándose 388 genes diferencialmente expresados que estaban conectados entre sí. Utilizando el análisis de co-expresión y un modelo basado en bases de datos, se realizó una integración de predicción de conexiones en una red a gran escala. Esta red permitió, a su vez, identificar 14 genes centrales (*hub genes*), dos de los cuales son parte del profago JBD44. De acuerdo con el análisis transcriptómico, los genes de los profagos residentes en el genoma de *P. aeruginosa* AG1 son sobre-expresados en presencia de ciprofloxacina. En efecto, la exposición de la bacteria a varias concentraciones de ciprofloxacina (0-50 μ g/ml) reveló la inducción de fagos de una manera dependiente de la dosis de antibiótico.

¹PhD. Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica

Uso de la secuenciación de nueva generación para la vigilancia de patógenos de importancia en salud pública

Duarte-Martínez, Franciso¹

Al Instituto Costarricense de Investigación y enseñanza en Nutrición y Salud (Inciensa), le compete por ley la vigilancia epidemiológica basada en laboratorio. Este proceso surge en respuesta a la necesidad de utilizar la información generada por el laboratorio para poder detectar, monitorear y controlar el comportamiento de eventos infecciosos prioritarios en salud pública. Se lleva a cabo a través de la recolección sistemática, el análisis e interpretación oportuna de la información generada por las redes nacionales de laboratorios coordinadas por los Centros Nacionales de Referencia (CNR) del Inciensa, para que las autoridades de salud la utilicen en la toma de decisiones.

La secuenciación de genomas completos por medio de las plataformas de secuenciación masiva, le han permitido al Inciensa caracterizar a nivel genómico múltiples de patógenos de importancia en salud pública y fortalecer la prevención y control de enfermedades infecciosas a nivel nacional, regional y global. La colaboración activa con las redes de vigilancia internacionales (CDC/OPS/OMS) ha permitido mejorar la comprensión de la epidemiología genómica de múltiples eventos, por ejemplo:

- Descartar brotes transfronterizos de *Salmonella* Typhi y establecer la relación genética entre aislamientos de origen humanos y de origen alimentario de *S. Infantis*.
- Identificar la fuente de infección de una defunción causada por *Cronobacter sakazakii*.
- Detectar determinantes emergentes de resistencia a los antimicrobianos en *Salmonella* y *N. meningitidis* (*mcr-1* y *penA327* respectivamente).
- Colaborar con la CCSS en el estudio de brotes intrahospitalarios (p. eje SGB).
- Conocer los linajes circulantes de *Shigella sonnei* en América Latina y Costa Rica destacando la presencia del linaje 5 (no descrito previamente).
- Realizar la secuenciación y la vigilancia genómica del SARS-CoV-2 en Costa Rica.

¹Inciensa-CNRIMA-Laboratorio de Genómica y Biología Molecular

Análisis genómico de secuencias del virus SARS-CoV-2 de casos costarricenses

Molina-Mora, Jose Arturo¹

COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. Para el caso de Costa Rica al 20 de octubre de 2020 más de 97 000 casos han sido reportados incluyendo más de 1200 muertes. La secuenciación de más de 90 genomas completos de este virus a nivel de nuestro país han sido depositados en la plataforma de la “Global Initiative for Sharing al Influenza Data” (GISAID). Por las particularidades inherentes a las tecnologías de secuenciación de ácidos nucleicos (ADN) existe una complejidad de procesamiento de datos que requiere de un abordaje específico mediado por análisis bioinformáticos. En este contexto, se estableció un Proyecto de colaboración entre UCR-INCIENSA para el análisis bioinformático de secuencias de los genomas virales para el apoyo de la vigilancia epidemiológica, coordinado por el Dr. Jose Arturo Molina Mora. Las muestras analizadas fueron obtenidas entre marzo y julio 2020. El procesamiento de las muestras fue realizado por dos grupos de trabajo, uno en el INCIENSA con el trabajo de Dr. Francisco Duarte, Dr. Hebleen Brenes Porras, Dr. Claudio Soto-Garita y colaboradores, y otro en la UCR con la Dra. Eugenia Corrales-Aguilar, Dr. Andrés Moreira Soto y colaboradores. El análisis bioinformático fue estandarizado e implementado por Dr. Jose Arturo Molina Mora con los criterios internacionales para este fin. Con secuencias genómicas de los virus obtenidas por secuenciación se realizó un análisis comparativo que incluyó un estricto control de calidad, un análisis de llamado de variantes (para identificar mutaciones) y el estudio de similitud de secuencias (filogenia). Los linajes virales más frecuentes fueron: B.1, B.1.5 y B.1.1. Las secuencias genómicas obtenidas durante las semanas epidemiológicas 23-27 formaron un agrupamiento (clúster) evidenciando la transmisión activa del clado B.1.1 en la zona norte del país. Los casos asociados a defunciones no generaron un patrón de asociación particular por clado. Se detectó que cada genoma poseía entre 4 y 11 mutaciones comparando con el genoma de referencia Wuhan-Hu-1. Las variantes D614G de la proteína S y la L84S del ORF8 predominaron en los genomas estudiados, igual a lo que se observa a nivel mundial. No se identificaron mutaciones en las regiones de los genes E y RdRP utilizadas para el diagnóstico viral según el protocolo de Corman et al. Tampoco se identificaron mutaciones en el dominio de unión al receptor de la espícula viral. Todo lo anterior resalta la necesidad de continuar con la vigilancia basada en laboratorio de las secuencias genómicas de SARS-CoV-2 que circulan en nuestro país.

¹Dr. Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Universidad de Costa Rica

Bloque II. Cáncer

Interleucina 4 inducida 1 es un punto de control inmunitario metabólico que activa al receptor de hidrocarburos de arilo (AHR) y promueve la progresión tumoral

Somarribas-Patterson, Luis¹

La activación del receptor de hidrocarburos de arilo (AHR), mediada por catabolitos del triptófano, incrementa la malignidad tumoral y suprime la respuesta inmune anti-tumoral. La especificidad dependiente de contexto de genes regulados por AHR ha impedido la investigación sistemática de la actividad de AHR y sus enzimas reguladoras en los distintos tipos de cáncer en humanos. Utilizando una firma genética de AHR, identificamos que en 32 entidades tumorales, la interleucina 4 inducida 1 (IL4I1) se asocia más frecuentemente con la actividad de AHR respecto a indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO1) y triptófano 2,3-dioxigenasa (TDO2), enzimas que hasta ahora han sido reconocidas como las principales enzimas catabolizadoras de triptófano. IL4I1 activa a AHR a través de la generación de indoles y ácido quinurénico. IL4I1 se asocia con una sobrevivencia reducida en pacientes con gliomas, promueve movilidad de células cancerosas y suprime la inmunidad adaptativa, lo que incrementa la progresión de leucemia linfocítica crónica en ratones. La inhibición de puntos de control inmunitario induce la expresión de IDO1 y IL4I1. Debido a que los inhibidores de IDO1 no inhiben a IL4I1, la presencia de IL4I1 podría explicar el fracaso de ensayos clínicos que combinan inhibidores de puntos de control inmunitario y de IDO1. Nuestros resultados indican que la inhibición de IL4I1 habilita nuevas opciones terapéuticas contra el cáncer.

Autores del estudio: Ahmed Sadik*, Luis F. Somarribas Patterson*, Selcen Öztürk*, Soumya R. Mohapatra*, Verena Panitz, Philipp F. Secker, Pauline Pfänder, Stefanie Loth, Heba Salem, Mirja Tamara Prentzell, Bianca Berdel, Murat Iskar, Erik Faessler, Friederike Reuter, Isabelle Kirst, Verena Kalter, Kathrin I. Foerster, Evelyn Jäger, Carina Ramallo Guevara, Mansour Sobeh, Thomas Hielscher, Gernot Poschet, Annkathrin Reinhardt, Jessica C. Hassel, Marc Zapatka, Udo Hahn, Andreas von Deimling, Carsten Hopf, Rita Schlichting, Beate I. Escher, Jürgen Burhenne, Walter E. Haefeli, Naveed Ishaque, Alexander Böhme, Sascha Schäuble, Kathrin Thedieck, Saskia Trump[#], Martina Seiffert[#], Christiane A. Opitz[#]. * equally contributing first authors. [#]equally contributing senior authors.

¹Dr. Departamento de Bioquímica, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.
luis.somarribaspatterson@ucr.ac.cr

Aplicación de herramientas bioinformáticas en la clínica: Estudio de variantes asociadas a miocardiopatía hipertrófica.

Solano, Mariela¹; Porras, Juan; Tortós, Jaime; Garzona, Andrés; Molina, José

Las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS) han permitido el estudio de muchísimos genes para relacionarlos con el desarrollo de distintas enfermedades. Estos avances resultan en la generación de una gran cantidad de datos, los cuáles deben ser evaluados y analizados con base a métricas de calidad y dentro de un contexto clínico. Uno de los retos principales en la era de estas tecnologías, es justamente el manejo de datos, de ahí que en un primer esfuerzo el CIHATA en colaboración con la Facultad de Microbiología proponen la evaluación de tres algoritmos para el análisis de variantes dentro del contexto de la Miocardiopatía hipertrófica (MCH) mediante la utilización de materiales de referencia disponibles en bases de datos y la teoría de conjuntos. Este acercamiento a la MCH se da, ya que es una de las enfermedades genéticas cardiovasculares más prevalentes, se ha estimado aproximadamente en 0,2% (1 en 500) (Ramírez, C, & Padrón, R, 2004). Su presentación clínica es de amplio espectro, personas asintomáticas, síncope, arritmias y su consecuencia más grave, la muerte súbita. (Herrera et al., 2020). Su heterogeneidad se ve desde su origen genético, en donde se encuentran variantes con herencia autosómica dominante, principalmente en los genes que codifican por proteínas del sarcómero, sin embargo, se debe tomar en cuenta que otros factores pueden modular el fenotipo de estos pacientes (Estrada et al., 2018). Actualmente las investigaciones en el campo de genética, con la ayuda de la secuenciación de nueva generación y herramientas bioinformáticas se han enfocado en el estudio de más de 25 genes, con el fin de dilucidar el efecto de variantes genéticas y su relación con las alteraciones cardíacas, con el fin de ser un apoyo en el diagnóstico y por ende en el abordaje y tratamiento temprano para pacientes y familiares. Finalmente, al evaluar los tres algoritmos, se obtuvo un buen desempeño para todos. Se debe resaltar el mejor de ellos el protocolo utilizado por la plataforma comercial Illumina, mientras que otro de los algoritmos presentó una mayor identificación con respecto a los otros dos. Lo anterior evidencia la dependencia en los resultados, según el tipo de análisis y materiales que se utilicen, de ahí la importancia de siempre valorar los algoritmos de análisis especialmente cuando se trata de datos clínicos, debido a su relevancia e implicaciones para abordaje de pacientes y familiares.

¹Universidad de Costa Rica. Proyecto UCR 807-B6-314. En colaboración con Jonathan Poveda

Descripción del comportamiento de mutaciones mediante NGS en una población de pacientes de Cáncer de Centroamérica y Caribe

Bogantes-Vidal, Mario Alberto¹

En la actualidad el análisis genético mediante NGS ha permitido un cambio de paradigmas en el tratamiento del cáncer mediante la detección de mutaciones específicas que permiten a los pacientes acceso a tratamientos personalizados y con un mejor potencial terapéutico. Este tipo de técnicas han permitido también la recolección de datos de mutaciones relacionadas a cáncer de una forma mucho más expedita y fácil que nunca antes. La presente investigación hace uso de una base de datos de NGS la cual es derivada de un programa de diagnóstico para cáncer a través de Centroamérica y Caribe. Esta base de datos consiste en más de 180 casos de cáncer, de diversos tipos, recolectados entre el año 2019 y 2020. El panel de NGS utilizado es propiedad de Foundation Medicine, y posee más de 340 genes con conocida relevancia clínica. Este es un estudio de uso de datos secundarios; todos los pacientes de la base de datos fueron inicialmente testeados con fines clínicos y accedieron a firmar un consentimiento informado para el uso secundario de sus datos con fines de investigación. Uno de los objetivos es identificar las diferentes agrupaciones que pueden resultar de las características observadas en los diferentes casos. Para ellos se eligió realizar enriquecimiento genético de cada uno de los casos, y realizar análisis de componentes principales para observar su agrupación. Uno de los resultados previos de la investigación es que en muchos casos hay tipos de cáncer que aunque anatómicamente sean similares, presentan perfiles metabólicos muy diferentes, siendo más cercanos a otros casos en sitios anatómicos diferentes que a casos de cáncer en el mismo sitio anatómico. Este resultado previo concuerda con los nuevos paradigmas de tratamiento de cáncer agnóstico, donde se busca tratar basándose en las mutaciones genéticas más allá de la clasificación anatómica de los mismos. Como próximos pasos en esta investigación, se buscará realizar agrupaciones funcionales de los pacientes, así como visualización de diversos metadatos para encontrar tendencias de patrones.

¹Biomarkers & Data Scientist Associate. Roche

Redes complejas de miRNAs regulan la compensación de dosis génica en cáncer aneuploide

Mora, Rodrigo¹

La inestabilidad genómica lleva a aneuploidía en la mayoría de tipos de cáncer. Esta aneuploidía es normalmente letal para las células normales pero es una característica esencial de las células de cáncer más avanzado, las cuales deben haber desarrollado mecanismos para lidiar con los efectos negativos de la aneuploidía. Efectivamente, la aneuploidía autocataliza a más inestabilidad genómica que lleva a muerte celular en la mayoría de los casos. Sin embargo, en ocasiones muy infrecuentes se da la combinación perfecta de alteraciones simultáneas que le permiten a la célula superar los límites de error en la evolución del cáncer permitiendo a estas células malignas lidiar con la aneuploidía. Este cuello de botella en la evolución del cáncer lleva a la generación de resistencia a la terapia y metástasis y existe evidencia de que es mediado por un mecanismo estable que permite lidiar con esa gran inestabilidad. Nosotros postulamos la hipótesis de que la compensación de dosis génica de varios genes representa un mecanismo probable para lidiar con la aneuploidía en cáncer. Para esto exploramos datos genómicos y transcriptómicos del panel NCI60 para identificar un grupo de genes con baja variación en su expresión a pesar de tener una alta variación en su número de copias. Estos genes están interconectados por una red de miRNAs y factores de transcripción formando motivos de redes con propiedades de sistemas biológicos incluyendo “incoherent feedforward loops” que han reportado adaptación al número de copias en trabajos de biología sintética. Por lo tanto, construimos una plataforma biocomputacional para generar redes complejas de esas interacciones y automáticamente construir modelos matemáticos de tipo ODE del panel NCI60 modelando sus interacciones con cinética de acción de masas. Después de la estimación de parámetros, este modelo fue capaz de reproducir el comportamiento de compensación de dosis génica para MYC y STAT3, así como identificar varios miRNAs y factores de transcripción candidatos mediando este fenómeno. Luego de simulaciones de estado de equilibrio y experimentos de perturbación *in silico*, se pudo reducir el modelo a un modelo mínimo de compensación de dosis génica de MYC y STAT3 involucrando 4 miRNAs con función redundante. La inhibición de estos miRNAs utilizando inhibidores en un modelo experimental de cáncer de colon llevó a la inducción de citotoxicidad en las células con alto número de copias de MYC. Este mecanismo de compensación de dosis génica representa un posible blanco terapéutico para dirigir opciones de precisión contra el cáncer aneuploide.

¹MQC, PhD. LQT/CIET/DC Lab/Facultad de Microbiología/Maestría en Bioinformática y Biología de Sistemas, Universidad de Costa Rica. rodrigo.morarodriguez@ucr.ac.cr

Bloque III. Aplicaciones Bioinformáticas

Plataforma bioinformática y aprendizaje de máquinas usando datos de las pruebas diagnósticas moleculares qPCR del virus SARS CoV-2 en Costa Rica

Orozco, Allan¹

Actualmente vivimos tiempos en los que la compra, disponibilidad, logística y transferencia de kits de pruebas moleculares para la determinación del virus SARS-CoV-2 en qPCR (prueba estándar) son determinantes y fundamentales para su uso en los laboratorios, especialmente en los distintos países en vía de desarrollo. En Costa Rica, como en la mayoría de los países de América Latina, esta gestión se realiza de forma manual (o con hojas electrónicas) y no existe un Sistema de Información que incluya inventarios, factores geográficos, patrones, movimientos que monitoree en tiempo real los distintos reactivos empleados en los test de diagnóstico molecular para la determinación del coronavirus SARS-CoV2 en los distintos laboratorios nacionales. Por tanto, el proyecto propuesto desarrollo un prototipo funcional que controla los distintos insumos de los kits empleados en los dos tipos de pruebas moleculares implementadas, según las recomendaciones de la OMS: Ciclo Abierto y Ciclo Cerrado mediante PCR cuantitativa en laboratorios clínicos. Con la plataforma funcional, el control se realiza en tiempo real a través de un sistema y un app, y los resultados de las pruebas (casos positivos, negativos y NA) se pueden anotar en formularios Web y geolocalizar en la atención de distritos, cantones y provincias en Costa Rica como insumo complementario en el control logístico y apoyo en la tomas de decisiones en salud pública del país.

¹Dr. Universidad de Costa Rica. allan.orozcopolano@ucr.ac.cr

Diseño de contador genético: implicaciones y aplicaciones

Segura-Umaña, Gustavo¹

Históricamente el diseño de circuitos genéticos sintéticos se ha enfocado en la lógica combinacional, teniendo la capacidad de computar respuestas correspondientes a los estímulos que están o no recibiendo en un instante dado. Siguiendo esta vertiente, el desarrollo de algoritmos de diseño asistido ha dado prioridad a las metodologías tradicionales de diseño de sistemas digitales, como lo es la modularización y reutilización de componentes básicos, que juntos llevan a cabo operaciones de mayor complejidad. Como alternativa a esta estrategia, se están realizando avances en el área de la exploración del espacio de diseño. Esta propone que mediante la optimización y el análisis sistemático de las diferentes alternativas de diseño y comportamientos, se pueden crear circuitos más eficientes y compactos según los parámetros o características de interés. Esta ponencia se apega a la segunda estrategia al presentar el proceso de diseño, análisis y validación de un sistema de muerte celular controlada; en el cual se hace uso de lógica secuencial para generar un circuito con capacidad de llevar a cabo ese proceso tras un número de impulsos previamente parametrizado para la generación del constructo. La arquitectura propuesta se compone de 4 módulos regulados por un promotor inducible: el circuito encargado del conteo, un mecanismo de protección de sobreconteo, un amplificador de la capacidad de conteo y el que lleva a cabo el proceso de muerte celular. Dada la complejidad de estos circuitos contadores en contraste con los combinacionales, el uso de modelos matemáticos y software de simulación ha permitido verificar el funcionamiento teórico de las versiones de este sobre las que se ha iterado y diferenciar las características de interés en cada una de estas propuestas, mejorando su eficiencia y robustez.

Marcadores moleculares predictivos de resistencia a amoxicilina en bacterias a partir de base de datos PATRIC

Fuentes-Arias, Jimena

A nivel global, existe una fuerte lucha para solventar la resistencia contra los antibióticos por parte de diversos géneros bacterianos. El desarrollo de resistencia en bacterias patógenas ha sido potenciado por el uso irresponsable o mala aplicación de los antibióticos. Tradicionalmente la detección de resistencia es hecha mediante el uso de antibiogramas, lo que implica la exposición de la bacteria a antibióticos. Esto resulta contraproducente, ya que la aplicación repetitiva de estos compuestos fomenta el desarrollo de mecanismos de resistencia contra los mismos por parte de los microorganismos. Debido a esto, es importante establecer métodos para determinar la potencial resistencia a antibióticos sin necesidad de exponer la bacteria a los mismos. Con el objetivo de desarrollar marcadores moleculares asociados a resistencia antibacteriana a amoxicilina, se realizó un minado de datos a partir de la base de datos PATRIC. Por medio de un filtrado computacional y la aplicación de un análisis multivariado de componentes principales se determinaron los genes con mayor potencial agrupante respecto a las cepas resistentes o susceptibles. Adicionalmente se realizó un análisis de conglomerado de observaciones para comprobar la capacidad discriminante de los genes obtenidos. Al obtenerse 64 conglomerados con contenido variable de cepas resistentes y susceptibles se definió la capacidad discriminante de los genes como parcial. Esto permite concluir que, de los genes estudiados y reportados en la base de datos PATRIC, no fueron encontrados genes determinantes para los fenotipos resistente y susceptible a amoxicilina. Sin embargo, se diseñaron imprimadores para todos los genes estudiados al ser estos sugestivos de resistencia antibiótica, al discriminar ciertos patrones de resistencia de acuerdo con la distribución de conglomerados. Esta sugestividad permitirá formar criterio más responsable, robusto e informado al decidir el uso de un antibiótico y las pruebas antimicrobianas por aplicar, sobre todo si se toman en cuenta los niveles de expresión, y posteriormente se complementa con la información obtenida de su uso experimental.

Estructuración e Implementación de un Flujo de Trabajo para el Análisis de Resistencia Antimicrobiana en Salmonella

Montero, Mary Paz

Salmonella enterica es una de las bacterias más estudiadas a nivel mundial debido a que es causante de la infección conocida como salmonelosis, y es responsable de aproximadamente 55000 muertes al año alrededor del mundo, por lo que es clasificada como un agente infeccioso de alta prioridad según la Organización Mundial de la Salud. La diversidad de esta bacteria se extiende gracias a los más de 2500 serovares registrados, los cuales varían considerablemente entre regiones geográficas y la naturaleza de la muestra de la que proceden, sin embargo solo una pequeña porción de los serovares causantes de problemas de salubridad en humanos han sido descritos. Asociado a la gran diversidad existente, este patógeno se conoce por tener multirresistencia a diversas clases de antibióticos, por lo que los estudios epidemiológicos actuales requieren un entendimiento más profundo de la genómica de este organismo, de manera que se pueda identificar los genes causantes de esta resistencia y cómo se comportan a través de los diferentes serotipos. Bajo un marco colaborativo entre múltiples instituciones del estado, se han sumado esfuerzos para desarrollar sistemas de monitoreo que permitan estudiar y comprender la diversidad de Salmonella sp y los perfiles de resistencia existentes en el país, aplicando herramientas bioinformáticas altamente utilizadas en la vigilancia epidemiológicas alrededor del mundo. Ante esta necesidad se ha desarrollado la plataforma ASGARD-SAGA, la cual es un software de libre acceso al público y está diseñada para ser de fácil aplicación en diferentes arquitecturas computacionales. Esta herramienta integra un flujo de trabajo que comprende el procesamiento básico de lecturas genómicas de secuenciación de genoma completo (WGS), la búsqueda de variantes génicas, la anotación de genes de resistencia a antibióticos utilizando diversas bases de datos, y la construcción de árboles filogenéticos. Se espera que esta herramienta pueda facilitar el análisis estandarizado para cantidades masivas de muestras de salmonella, dando resultados en un tiempo oportuno, y de manera que se facilite la labor de los y las investigadoras durante el rastreo epidemiológico.

Ensamblaje de genomas fúngicos para la identificación de metabolitos de interés biotecnológico

Solano, Stephany

La gran mayoría de hongos filamentosos tienen la capacidad de sintetizar metabolitos secundarios, que han demostrado tener aplicabilidad en una amplia variedad de campos (desde industrial hasta de bioremediación). Usualmente estos metabolitos secundarios son codificados por clusters genéticos bioisntéticos (CGB), los cuales se encargan de la síntesis de la molécula. No obstante, la identificación de CGB requiere la implementación de algoritmos y herramientas bioinformáticas que ayuden en la predicción de estructuras genéticas; así como técnicas que permitan elucidar información de inducción y expresión. Bajo este marco, el ensamblaje de genomas resulta el punto de partida para este proceso. Un ejemplo es el genoma de *S. graminicola*, un basidiomicete productor de un biosurfactante de gran atractivo para la industria llamado lípido de manosil de eritritol (MEL). Con el objetivo de producir este metabolito y su posterior manipulación, se ensambló el genoma de este hongo utilizando la estrategia *de novo*. La implementación de tecnología de secuencias cortas y largas permitió generar un ensamblaje nivel platino y se logró elucidar los genes que componen el CGB para la síntesis de MEL. La anotación estructural generada, acoplada a datos de expresión genética facilitó la construcción de mutantes deficientes de genes clave, asociados a roles de control de expresión del CGB. Adicionalmente, la implementación de genómica comparativa elucidó otros posibles genes de interés para futura manipulación biotecnológica. Sin embargo, no siempre es posible contar con ambas tecnologías de secuencia corta y larga, por lo que demostramos que es posible ensamblar genomas completos y elucidar información de interés biotecnológico empleando únicamente tecnología de secuencia corta. Lo anterior, mediante el ensamblaje *de novo* de 8 aislamientos latinoamericanos de *B. bassiana*, siendo el primer reporte de este tipo para la región. Esta información facilitará la identificación de potenciales CGBs asociados a roles de control biológico; así como estudios de genómica funcional y comparativa que permitan identificar similitudes y diferencias entre las especies a lo largo de la región.

Influencia de las inmunoglobulinas de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica en las propiedades morfológica y biomecánicas de astrocitos

Corrales- Ureña, Yendry R¹; Pereira, Reinaldo¹; Bijelić, Dunja²; Radenovic, Lidija²; Andjus, Pavle R²; Vega-Baudrit, José^{1,3}

La producción de inmunoglobulinas (IgG) anti-neuronales es una característica importante del proceso inmunoinflamatorio de una persona que padece de esclerosis lateral amiotrófica (ELA). Las IgG aumentan el Ca²⁺ intracelular en las neuronas motoras, mejoran la liberación de glutamato durante la sinapsis y mejoran la liberación de acetilcolina desde el terminal del axón en la unión neuromuscular. En el proyecto Screening of IgGs for Diagnostics of Neurodegenerative Diseases H2020-MSCA-RISE-2017 estamos desarrollando modelos y protocolos celulares experimentales que utilizan inmunoglobulinas (IgG) de sueros de pacientes para diagnóstico y pronóstico de enfermedades neurodegenerativas. Parte del proyecto y en el cual se enfoca el LANOTEC es en analizar si hay o no cambios morfológicos en los astrocitos; analizando la complejidad de la forma celular por análisis fractales y la lacunaridad. Además, se cuantifica la parte biomecánica midiendo los cambios en el módulo de Young. Datos preliminares de microscopia de fuerza atómica (AFM) y microscopia de barrido (SEM) muestran diferencias significativas en las características morfológicas y biomecánicas de astrocitos que estuvieron en contacto con las IgGs de pacientes con ELA en comparación con muestras control.

¹National Laboratory of Nanotechnology, National Center of High Technology (LANOTEC-CeNAT-CONARE), 1174-1200 Pavas, San José, Costa Rica

²Center for Laser Microscopy, Institute for Physiology and Biochemistry, Faculty of Biology, University of Belgrade, Serbia.

³Laboratorio de Polímeros (POLIUNA), Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica

Bloque IV. Genética

Reparación de ADN y enfermedad mitocondrial: el caso de PNKP

Leal, Alejandro¹; Bermúdez-Guzmán, Luis¹; Jiménez-Huezo, Gabriel¹; Arguedas, Andrés²

Por medio de análisis de ligamiento y secuenciación del exoma, localizamos una variante patogénica en el gen que codifica por la 3'-Fosfatasa 5'-quinasa polinucleotídica (PNKP), en los afectados por la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth autosómica recesiva (CMT2B2), en una familia grande de la provincia de Alajuela. Esta enzima participa en la reparación del ADN nuclear y mitocondrial, tanto cuando sufre rupturas de una hebra (SSB) como rupturas de doble hebra (DSB). La mutación causante es Gln517Ter. Posteriormente, analizamos cinco pacientes con CMT2B2 y se determinó que los pacientes son heterocigotos compuestos para dos variantes en PNKP (Gln517Ter y Thr408del). Además, confirmamos experimentalmente que los pacientes con estas mutaciones tienen una menor eficiencia en la reparación del ADN. Análisis bioinformáticos en PNKP nos permitieron concluir que mutaciones en el dominio fosfatasa tienen mayor posibilidad de provocar serios daños en los pacientes. Estas mutaciones no se reportan con frecuencia, puesto que quienes las acarrean en homocigosis o heterocigosis compuesta, tienen menor probabilidad de sobrevivir. Como hay tan pocas mutaciones en el dominio de la fosfatasa, se podría creer que no afectan tanto a los portadores, pero hemos documentado evidencia de que se trata de lo contrario: son tan graves, que los afectados no logran sobrevivir. Nuestros resultados *in silico* además, son respaldados por datos experimentales que demuestran que el dominio fosfatasa es más relevante en la reparación del ADN. De hecho, también documentamos que la deficiencia en la reparación del ADN tiene implicaciones neuropatológicas, a través de la acumulación de daños en el genoma mitocondrial. Esto también se observa en la esclerosis lateral amiotrófica, y en otras enfermedades, como la discapacidad intelectual que tienen varios miembros de otra familia estudiada por nuestro grupo. Esta discapacidad, provocada por mutaciones en el gen GTP2, participa en el metabolismo del neurotransmisor glutamato que ocurre en la mitocondria. La mitocondria no solo está implicada en la producción de ATP, sino también en la diferenciación celular, metabolismo del calcio, eliminación de moléculas tóxicas, control de muerte celular, la respuesta inmune, metabolismo de hormonas y neurotransmisores. Esto involucra a esta organela no solo en diversas enfermedades monogénicas, sino también en trastornos crónicos de etiología compleja. El reconocimiento del rol combinado entre deficiencia de reparación del ADN y la disfunción mitocondrial en estas enfermedades, puede conducir a la generación de nuevas terapias. El uso de herramientas bioinformáticas para analizar PNKP, ha permitido hacer buenas predicciones y plantear nuevas preguntas de investigación.

¹ Sección de Genética y Biotecnología, Escuela de Biología, Universidad de Costa Rica

² Escuela de Estadística, Universidad de Costa Rica

Ensamblaje de genomas fúngicos para la identificación de metabolitos de interés biotecnológico

Santamaría, Carlos¹

La gran mayoría de hongos filamentosos tienen la capacidad de sintetizar metabolitos secundarios, que han demostrado tener aplicabilidad en una amplia variedad de campos (desde industrial hasta de bioremediación). Usualmente estos metabolitos secundarios son codificados por clusters genéticos bioisntéticos (CGB), los cuales se encargan de la síntesis de la molécula. No obstante, la identificación de CGB requiere la implementación de algoritmos y herramientas bioinformáticas que ayuden en la predicción de estructuras genéticas; así como técnicas que permitan elucidar información de inducción y expresión. Bajo este marco, el ensamblaje de genomas resulta el punto de partida para este proceso. Un ejemplo es el genoma de *S. graminicola*, un basidiomicete productor de un biosurfactante de gran atractivo para la industria llamado lipido de manosil de eritritol (MEL). Con el objetivo de producir este metabolito y su posterior manipulación, se ensambló el genoma de este hongo utilizando la estrategia *de novo*. La implementación de tecnología de secuencias cortas y largas permitió generar un ensamblaje nivel platino y se logró elucidar los genes que componen el CGB para la síntesis de MEL. La anotación estructural generada, acoplada a datos de expresión genética facilitó la construcción de mutantes deficientes de genes clave, asociados a roles de control de expresión del CGB. Adicionalmente, la implementación de genómica comparativa elucidó otros posibles genes de interés para futura manipulación biotecnológica. Sin embargo, no siempre es posible contar con ambas tecnologías de secuencia corta y larga, por lo que demostramos que es posible ensamblar genomas completos y elucidar información de interés biotecnológico empleando únicamente tecnología de secuencia corta. Lo anterior, mediante el ensamblaje *de novo* de 8 aislamientos latinoamericanos de *B. bassiana*, siendo el primer reporte de este tipo para la región. Esta información facilitará la identificación de potenciales CGBs asociados a roles de control biológico; así como estudios de genómica funcional y comparativa que permitan identificar similitudes y diferencias entre las especies a lo largo de la región.

¹CEDIMEG, Hospital Nacional de Niños, Costa Rica

Avances y retos en el análisis de secuencias de genoma completo en trastornos psiquiátricos en Costa Rica

Francis-Cartín, Fernanda¹

Los trastornos psiquiátricos son categorizados como enfermedades complejas, y cuya definición de fenotipo resulta problemática. Debido a esto se ha tomado la presencia o ausencia de psicosis en el curso de la enfermedad como estrategia de fenotipado alternativa. La psicosis se diagnostica por la presencia de delirios, alucinaciones, discurso desorganizado, comportamiento psicomotor anormal y síntomas negativos. Los estudios a nivel de familias ayudan a captar asociación de variantes raras con el fenotipo. En el grupo de Psiquiatria Genética del CIBCM, contamos con una familia multigeneracional costarricense, con varias uniones consanguíneas. Consta de 219 individuos, de los cuales 56 han presentado algún trastorno psicótico. De esta familia se escogieron 114 individuos a los que se les realizó Secuenciación de Genoma Completo (WGS) de Illumina, utilizando el sistema Illumina HiSeq 2000 (secuenciación de extremos pareados, longitud mínima de lectura de 2x100pb y cobertura mínima de 30X). En base a esta familia se están desarrollando varios proyectos que tratan de diferentes aspectos: a) Variantes de un solo nucleótido, **Identificación de variantes nucleotídicas de susceptibilidad a trastornos psicóticos en una familia multigeneracional costarricense**, Fabiola Jiménez-González; b) Variantes estructurales, **Identificación de variantes raras de número de copias en una familia con alta prevalencia de psicosis**, Fernanda Francis-Cartín.; c) Genes candidatos, **Estudio de asociación entre el gen candidato DISC1 y la psicosis en Costa Rica**, Esteban Rodríguez-Rodríguez; d) Análisis del genoma mitocondrial, **Análisis de heteroplasmia mitocondrial como herramienta para entender procesos de psicosis y trastornos neurocognitivos en adultos costarricenses**, Mercedes Oreamuno-Rodríguez. Los retos para desarrollar estos proyectos son muchos, no sólo se enfrentan los retos que se tienen en países más desarrollados como la complejidad de definir el fenotipo, la necesidad de pipelines estructurados para casos específicos de variantes en línea germinal, o el mejoramiento de algoritmos que detecten variantes estructurales en secuencias de genomas completos, sino que a esto se le suman los pocos recursos y financiamientos que se destinan a salud mental, los elevados precios en reactivos, el autodidactismo, y las pocas herramientas informáticas, de procesamiento y almacenamiento con las que cuenta el país.

¹Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, Universidad de Costa Rica

Perfil de expresión comparativa en múltiples tejidos en distrofia miotónica tipo 1

Morales, Fernando¹

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es una enfermedad muscular hereditaria que presenta una alta variabilidad clínica (en cuanto a la manifestación de los síntomas y la edad de inicio de los primeros síntomas), sin embargo, por el momento se desconocen las bases moleculares de esa variabilidad. La DM1 es causada por la expansión de una repetición CTG inestable que muestra correlación con la edad de inicio y con la gravedad de la enfermedad. Esa inestabilidad de la repetición es dependiente de la edad, del tamaño de la mutación y es específica del tejido. Aunque la dinámica mutacional de la mutación DM1 podría contribuir a explicar parte de esa variabilidad clínica, otros factores también podrían ser importantes, tales como los diferentes perfiles de expresión génica en pacientes con DM1. Se sabe que los pacientes con DM1 muestran alteración en la expresión génica, sin embargo, se desconoce su relación con la dinámica mutacional en diferentes tejidos del mismo paciente, y como la variación en los niveles de expresión génica de genes específicos podría ser utilizada efectivamente como un biomarcador de la severidad de la enfermedad. A través del ensayo de secuenciación del ARN y utilizando diferentes tejidos del mismo paciente con DM1, nuestro objetivo es proveer evidencia de la contribución que tiene la expresión génica diferencial sobre la variabilidad clínica en la DM1, además de utilizar estos datos para la identificación de biomarcadores de la enfermedad en la DM1. Mediante el análisis de expresión génica de los genes del sistema de reparación del ADN por apareamientos erróneos, podríamos determinar si la variación en los niveles de expresión de estos genes contribuye con la inestabilidad específica de tejido y por ende en la variación en la edad de inicio de los síntomas. De igual forma, en este estudio buscamos determinar si la mutación de la DM1 altera la expresión de genes vecinos al gen *DMPK*, y como esta alteración contribuye con el cuadro clínico de la DM1. Finalmente, buscaremos nuevos y mejores biomarcadores de la enfermedad mediante el análisis de los patrones aberrantes del procesamiento alternativo en los tejidos en estudio. Este proyecto proporcionaría nuevos conocimientos sobre las bases moleculares de la variabilidad clínica presente en la DM1, e identificará factores genéticos que pueden estar jugando un papel en los fenotipos más graves. Esto podría contribuir con una clasificación clínica más adecuada de los pacientes, especialmente en este momento en el que los ensayos clínicos para DM1 están en camino.

¹Instituto de Investigaciones en Salud, Universidad de Costa Rica

El microbioma intestinal y su relación con el desarrollo de enfermedades durante la niñez

Campos-Sánchez, Rebeca¹

La comunidad de microorganismos que viven en un determinado hábitat se le conoce como microbioma o microbiota. El microbioma intestinal ha recibido enorme atención en los últimos 10 años debido al avance de las tecnologías de secuenciación que ha permitido describir en detalle la diversidad de microorganismos presentes, así como entender su metabolismo y función sin necesidad de cultivarlos. Múltiples estudios han asociado el desbalance de estos microorganismos, es decir un exceso o deficiencia, con diversas enfermedades entre ellas obesidad, diabetes, enfermedad celíaca, alergias alimentarias, asma, cáncer, entre otras. El desarrollo de este microbioma intestinal es un proceso que inicia en el útero y es modulado por múltiples factores ambientales y biológicos. Por lo que eventos que afecten este proceso muy temprano en la vida del infante tendrán consecuencias en la salud a corto y mediano plazo. Hay estudios en niños que asocian el desarrollo temprano de asma, alergias, autismo, obesidad y otras enfermedades, con eventos que incluyen: la exposición a antibióticos durante el embarazo o en el primer año de vida, el tipo de nacimiento (vaginal o cesárea), el tipo de leche que consumen (materna o de fórmula), desarrollo de alergias a alimentos, entre otras. Es por esto que en el CIBCM estamos desarrollando y diseñando proyectos que evalúan la relación entre un microbioma intestinal alterado con respecto a dos situaciones relevantes en el contexto nacional: la obesidad y el autismo en niños. Estos proyectos son de gran relevancia para el país y para la región Latinoamericana para generar conocimiento y experiencia en este campo con aplicaciones en salud de forma preventiva o como oportunidad terapéutica.

¹Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular, Universidad de Costa Rica