

Memorias IV Jornadas Bioinformática Clínica

Epidemiología bioinformática

Dr. Jose Arturo Molina Mora, Ph.D.

Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica

La disciplina de la epidemiología molecular, en la que se siguen los patrones de transmisión de enfermedades utilizando marcadores seleccionados que distinguen diferentes poblaciones del agente causante de la enfermedad, se ha convertido en un tema central en el estudio de las enfermedades infecciosas. Los avances tecnológicos, en particular aquellos que han simplificado la generación de datos de secuencias de nucleótidos, han jugado un papel muy importante en el desarrollo de este campo. A su vez, este avance ha sido posible por el desarrollo paralelo de la bioinformática, constituyéndose en sí misma una disciplina científica en ciencias y salud humana.

La bioinformática es un área integradora de algoritmos y modelos matemáticos destinados al análisis de datos generados con técnicas moleculares y diversos contextos biológicos, incluyendo la aplicación al campo de la salud. En un contexto de seguimiento de las enfermedades, se puede concebir el área específica de la *Epidemiología Bioinformática* como aquella que usa estrategias y las mejores prácticas de análisis para el estudio y vigilancia epidemiológica de enfermedades infecciosas o de enfermedades no transmisibles. Esto incluye las diversas aplicaciones bioinformáticas para investigación clínica así como los diversos acercamientos para el abordaje de pacientes para la toma de decisiones respecto a diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

En esta charla compartiremos sobre los conceptos del uso de la bioinformática en el área de salud, conceptualizando la *Epidemiología Bioinformática* desde un panorama histórico y aplicado al campo de la salud. Esto incluye las diversas aristas desde la bioinformática de secuencias, biología de sistemas y aprendizaje automático, entre otras, para el estudio de enfermedades de relevancia para la salud pública de Costa Rica.

Actualización de la vigilancia genómica del SARS-COV-2 al 2022-10-24.

**Inciensa, Laboratorio de genómica y Biología Molecular.
Dr. Francisco Duarte Martínez**

Panorama global:

Hasta el 23 de octubre de 2022, se han notificado más de 624 millones de casos confirmados y más de 6,5 millones de muertes en todo el mundo. A nivel mundial, el número de nuevos casos semanales disminuyó un 15 % durante la semana del 17 al 23 de octubre de 2022. A nivel regional, el número de nuevos casos semanales notificados disminuyó o se mantuvo estable en las seis regiones de la OMS: presentando la región de las américas un aumento de un +2%.

Los números más altos de nuevos casos semanales de COVID-19 se informaron en Alemania (498 787 casos nuevos; -23 %), Francia (307 610 casos nuevos; -22 %), China (285 348 casos nuevos; -13 %), Estados Unidos de América (255 116 casos nuevos; -1%) e Italia (252.777 casos nuevos; -12%). Los números más altos de muertes semanales se informaron en los Estados Unidos de América (2538 nuevas muertes; similar a la semana anterior), la Federación Rusa (636 nuevas muertes; -9%), Italia (586 nuevas muertes; +23%), Francia (484 nuevas muertes; +21%) y China (469 nuevas muertes; +9%).

La región de las Américas es la segunda más afectada en número de casos Covid-19 desde el inicio de la pandemia con 179 627 426 (29%), situándose únicamente por detrás de Europa. Sin embargo es la región que ha presentado la mayor cantidad de muertes 2 853 216 (43%).

Las tendencias actuales en los casos y muertes de COVID-19 notificados deben interpretarse con cautela, ya que varios países han ido cambiando progresivamente las estrategias de prueba de COVID-19, lo que ha dado lugar a un menor número total de pruebas realizadas y, en consecuencia, a un menor número de casos detectados.

Nota: Actualización basada en el WHO: COVID-19 Weekly Epidemiological Update, Edition 115 published 26 October 2022.

Panorama Nacional:

En Costa Rica para la semana epidemiológica (SE) 42 (del 16 al 22 de octubre) se presentaron 2623 casos de COVID-19, 91 hospitalizaciones en salón, 17 en UCI y nueve defunciones.

Las actualizaciones periódicas de vigilancia genómica pueden ser consultadas en:
<https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoieYmYzNmFhNDktNTgxYy00Yzg4LTk2MjUtMjZlYTZlOGUxY2I5IiwidCI6IjYxMTY1ODdkLTl5MDctNGY0Ni1iODlmLTUyMjEwO>

TE2NGZmMCJ9&embedImagePlaceholder=true&pageName=ReportSection721f6967e9f40cd55d44

Los datos obtenidos de la vigilancia genómica de SARS-CoV-2 muestran la predominancia absoluta de la variante de preocupación (VOC) Ómicron. De las seis subvariantes de Ómicron bajo monitoreo decretadas por OMS en Costa Rica se ha detectado los linajes: BA.5 (con mutaciones de proteína S +R346X o +K444X o +V445X o +N450D o +N460X), BA.2.75, BA.4.6 y BA.2.3.20. Muchas de las mutaciones que presentaron estos linajes en la proteína de la espícula, favorecen la evasión de la respuesta inmune en el hospedador.

El cuadro a continuación contiene la proporción relativa de los sublinajes de VOC Ómicron desde la SE 27 a la SE 41. Cabe destacar la importancia relativa los linajes BA.5.2.23, BE.1.2 y BE.1.2.1 que han tomado relevancia en el contexto centroamericano.

Costa Rica: Proporción relativa de sublinajes de VOC Ómicron por semana epidemiológica. SE 27- SE 41 2022, n=1972



Linaje Pango	Semana epidemiológica															Linaje Pango
	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	
B.1.1.529	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	B.1.1.529
BA.1*	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%	0,0%	BA.1*
BA.2*	9,9%	7,1%	4,7%	1,8%	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	BA.2*
BA.2.12.1*	8,9%	7,1%	7,1%	4,1%	1,0%	0,6%	1,5%	1,0%	0,0%	0,0%	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	BA.2.12.1*
BA.2.3.20	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,9%	0,0%	BA.2.3.20
BA.2.75*	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%	1,0%	1,1%	0,0%	1,5%	BA.2.75*
BA.4*	41,7%	30,4%	32,4%	26,5%	27,0%	28,0%	22,0%	18,3%	21,4%	13,7%	4,0%	2,0%	0,0%	1,0%	3,1%	BA.4*
BA.4*+Mut	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%	3,0%	4,0%	0,0%	2,9%	3,1%	BA.4*+Mut
BA.4.6	0,0%	3,0%	1,2%	1,8%	4,6%	2,4%	3,0%	1,9%	2,6%	5,9%	9,1%	5,0%	3,4%	2,9%	3,1%	BA.4.6
BA.5*	34,9%	46,4%	50,6%	55,9%	60,7%	62,8%	62,1%	61,5%	53,8%	49,0%	42,4%	41,0%	40,4%	26,9%	36,9%	BA.5*
BA.5*+Mut	0,0%	0,0%	0,0%	1,2%	1,0%	0,6%	2,3%	1,9%	4,3%	3,9%	4,0%	2,0%	4,5%	9,6%	4,6%	BA.5*+Mut
BA.5.2.23	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,8%	1,9%	3,4%	6,9%	16,2%	24,0%	24,7%	28,8%	27,7%	BA.5.2.23
BE.1.2	3,6%	4,8%	3,5%	7,6%	4,6%	5,5%	7,6%	12,5%	12,0%	15,7%	9,1%	14,0%	10,1%	7,7%	9,2%	BE.1.2
BE.1.2.1	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	2,6%	3,9%	10,1%	7,0%	15,7%	17,3%	10,8%	BE.1.2.1
XAF	1,0%	1,2%	0,6%	1,2%	0,0%	0,0%	0,0%	1,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	XAF
Total	192	168	170	170	196	164	132	104	117	102	99	100	89	104	65	Total

*: Incluye sublinajes

Mut: +R346X o +K444X o +V445X o +N450D o +N460X

Fuentes: Sistema de Información Inciensa, CCSS.

Actualizado el 2022-10-27

Recomendaciones de la OMS:

Todos los virus cambian con el paso del tiempo, y también lo hace el SARS-CoV-2, el virus causante de la COVID-19. La mayoría de los cambios tienen escaso o nulo efecto sobre las propiedades del virus. Sin embargo, algunos cambios pueden influir sobre algunas de ellas, como por ejemplo su facilidad de propagación, la gravedad de la enfermedad asociada o la eficacia de las vacunas, los medicamentos para el tratamiento, los medios de diagnóstico u otras medidas de salud pública y social.

La OMS, en colaboración con autoridades, instituciones e investigadores nacionales, evalúa de forma rutinaria si las variantes del SARS-CoV-2 alteran la transmisión o las características de la enfermedad, o afectan la eficacia de las vacunas, las terapias, los diagnósticos o las medidas sociales y de salud pública (PHSM, por sus siglas en inglés) aplicadas para controlar propagación de la enfermedad. Las posibles variantes de preocupación (VOC), las variantes de interés (VOI) o las variantes bajo monitoreo (VUM) se evalúan periódicamente en función del riesgo que representan para la salud pública mundial.

Las autoridades deben reforzar la capacidad de vigilancia y de secuenciación, adoptar un enfoque sistemático para proporcionar una indicación representativa de la amplitud de la transmisión de las variantes del virus basada en los contextos locales y detectar cualquier suceso epidemiológico inusual.

En ese contexto resulta indispensable continuar con la vigilancia genómica del SARS-CoV-2 para darle seguimiento a cualquier cambio que pueda presentar y repercutir de manera adversa en el perfil epidemiológico de la enfermedad. El sistema de vigilancia genómica coordinado por Inciensa en cual participan los laboratorios clínicos de la CCSS, los laboratorios privados, la UCR además otros actores relevantes continuarán vigilando la evolución de este patógeno.

Título de la sesión:

En búsqueda de candidatos vacunales contra la brucelosis canina: Una estrategia basada en la genómica para la selección de regiones blanco de ADN.

Zúñiga-Pereira AM.1, Molina-Mora JA.1, Suárez-Esquivel M.2, Quesada-Gómez C.1, Barquero-Calvo E.2, Guzmán-Verri C.2, Chaves-Olarte E.1, Moreno E.2, Chacón-Díaz C.1
1Centro de Investigación en Enfermedades Tropicales, Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica, San José, Costa Rica; 2Programa de Investigación en Enfermedades Tropicales, Escuela de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional, Heredia, Costa Rica.

Resumen:

La brucelosis canina es una enfermedad zoonótica producida por *Brucella canis*. El contagio entre perros y de perros a humanos se produce principalmente a través de secreciones vaginales y por contacto con el feto y la placenta de animales infectados. En hembras, el signo clínico típico es la inducción de aborto tardío, mientras que en los machos, los signos más comunes son la epididimitis y la prostatitis. En Costa Rica, durante los últimos años, una serie de brotes relacionados con la enfermedad se han dado en criaderos comerciales, causando

abortos masivos, pérdidas económicas importantes y un problema de salud veterinaria y pública. A pesar del aumento en la incidencia de la enfermedad, no se ha desarrollado un tratamiento seguro contra la brucelosis canina; más aún, aunque se sabe que las vacunas vivas atenuadas se han desarrollado y utilizado exitosamente como tratamiento contra la brucelosis, a la fecha no existen vacunas disponibles contra la brucelosis canina. Es por lo anterior que el objetivo de nuestro trabajo consiste en generar prototipos vacunales a partir de una cepa virulenta de *B. canis*, mediante la inducción mutaciones espontáneas por medio de pasajes sucesivos *in vitro*.

Se utilizó un abordaje genómico para detectar regiones en el genoma de *B. canis* que pueden ser potencialmente seleccionadas para evaluar la atenuación. Cepas con distinto número de pasajes en medio de cultivo *in vitro*, fueron seleccionadas y caracterizadas genéticamente mediante Secuenciación de Genoma Completo. El análisis genómico no reveló reordenamientos estructurales en los pasajes cuando se compararon con la cepa original. Adicionalmente, encontramos tres Polimorfismos de Nucleótido Único (SNPs) entre la cepa original y las cepas con diferente número de pasajes, blancos potenciales localizados en diferentes genes y en regiones intergénicas. Mutantes no revertantes de los SNPs, generados por delección, fueron derivados de la cepa de *B. canis* virulenta y se evaluó su atenuación en un modelo murino. Se observaron diferencias significativas en los perfiles de virulencia entre los mutantes y la cepa de *B. canis* virulenta. Estos resultados contribuyen en la búsqueda de sitios en el ADN con potencial para el desarrollo de candidatos vacunales contra la brucelosis canina.

Título: "Genómica médica poblacional en América Latina: El Proyecto Biobanco Mexicano"

Moreno Estrada, Andrés
Profesor Investigador
Unidad de Genómica Avanzada (UGA-Langebio),
México

Resumen:

Los esfuerzos de salud global requieren perfiles genéticos y fenotipado profundo de diversas poblaciones para comprender mejor la variación de los individuos asociada con la enfermedad y abordar los problemas de salud específicos de la población. El Proyecto Biobanco Mexicano está generando el recurso genómico más completo a nivel nacional a partir de una población mixta latinoamericana para revelar los procesos evolutivos que dan forma a la diversidad actual de la población mexicana y la base genética de las enfermedades crónicas e infecciosas.

Title: "Population medical genomics in Latin America: The Mexican Biobank Project"

Abstract: Global health efforts require genetic profiling and deep phenotyping from diverse populations to better understand individuals' variation associated with disease and tackle population-specific health problems. The Mexican Biobank Project is generating the most comprehensive nationwide genomic resource from a Latin American admixed population to reveal the evolutionary processes shaping the current diversity of the Mexican population and the genetic basis of chronic and infectious diseases.

Hacia la construcción de un biobanco genómico nacional

Henriette Raventós Vorst, Escuela de Biología y CIBCM, Universidad de Costa Rica

Un biobanco consiste en una gran colección de materiales biológicos asociados a información personal (factores sociodemográficos) y de salud (expedientes médicos, historia familiar, hábitos, información genética) que son utilizadas para la investigación biomédica y la definición de prioridades de salud pública a nivel nacional, entre otros. Existen estándares ISO para los biobancos (ISO 20387:2018). Según ISO, los biobancos son entidades legales que se encargan de la adquisición, preparación, preservación, pruebas y análisis de las muestras biológicas, asociada a la información de dichas muestras. Además de los parámetros internacionales, se debe evaluar también la sostenibilidad de cada proyecto, los procedimientos de estandarización y los aspectos éticos y legales específicos de cada nación e institución. Un biobanco no puede desarrollarse sin la participación equipos multidisciplinares conformados por científicos, personal de salud, economistas, bioeticistas, abogados y profesionales especializados en biobancos. Los biobancos se pueden clasificar por tipo de muestra, tipo de estudio, si es poblacional o dirigido a una patología específica, si es público o privado y si es de uso abierto o restringido, entre otros.

Uno de los ejemplos más exitosos de biobanco es el UK Biobank, que cuenta con más de medio millón de participantes; permite el acceso global a investigadores aprobados para investigación sobre las enfermedades más comunes y de mayor importancia para la salud pública; y en este momento, es el recurso más importante para el avance de la ciencia, la medicina moderna y con el potencial de mejorar la salud humana. La limitación de estos biobancos es que no representan la diversidad genómica de poblaciones de otras ancestrías.

Aunque Latinoamérica contiene el 8% de la población mundial, menos del 1% de las personas incluidas en los estudios de GWAS son de origen latinoamericano.

Además, muchas veces son personas latinoamericanas que no viven en nuestros países. Para el estudio de las condiciones de herencia compleja es indispensable estudiar las poblaciones dentro de su contexto por la interacción genes x ambiente. Por lo anterior, en años recientes se ha insistido en la necesidad de aumentar la diversidad de las poblaciones estudiadas en los GWAS.

Hay muchas colecciones de muestras latinoamericanas en países de alto ingreso, algunas sin ni siquiera el conocimiento de los investigadores que originalmente reclutaron estos participantes porque esa era la costumbre. Desde hace varios años estas prácticas extractivistas ya no son aceptables. Un biobanco nacional con reglas claras para compartir muestras y resultados para otros análisis también sería una forma de prevenir estas prácticas, además de mejor conservar nuestras colecciones como un recurso nacional y como un panel de referencia para estudios globales.

Como resultado del interés creciente en nuestra diversidad, al ser el continente con mezcla de origen más reciente, se han conformado varias redes de colaboración en América Latina. Uno de los objetivos es crear estas grandes colecciones de muestras y datos genotípicos para diferentes condiciones. Es así como en diciembre del 2021 varios investigadores tuvimos una reunión en la Presidencia Ejecutiva de la CCSS para discutir la posibilidad de construir un biobanco nacional público.

Costa Rica tiene grandes ventajas para los estudios en epidemiología genética. Entre ellos, familias grandes con alta disposición a participar (>95%); una estructura genética tri o tetrahíbrida bien descrita (estudios de Barrantes, Mora, Segura); fenotipos de especial interés como la gran longevidad sin deterioro cognitivo y algunas enfermedades raras y complejas de mayor prevalencia; la facilidad de acceso por distancias y seguridad en casi todo el país; la formación y experiencia nacional en salud, genómica y bioética; la experiencia acumulada por los biobancos que ya existen; los registros genealógicos desde 1890 en el Registro Civil y antes de eso en las Iglesias (1700s); y el uso de un número de identificación único al nacimiento (número de cédula). Sin embargo, tal vez lo más importante para la construcción de un biobanco al estilo del UK Biobank es nuestro sistema de salud universal y público, con registros médicos desde 1890s y más recientemente el Expediente Digital (EDUS) con su app al celular. Adicionalmente, la Caja, como se llama popularmente el sistema de salud costarricense (Caja Costarricense del Seguro Social – CCSS), cuenta con asistentes de salud (ATAPs) que visitan a las personas de forma regular a sus casas de habitación.

Es así como a raíz de la reunión con la Presidencia Ejecutiva de la CCSS, la Junta Directiva solicita un informe de factibilidad para la creación de un biobanco nacional. Se conforma un equipo con personal de la CCSS, de la Agencia Costarricense de Investigación Biomédica (ACIB) y de la Universidad de Costa Rica que nos hemos reunido de forma periódica durante el 2021. Algunas preguntas que hemos discutido

son: Si es enfocado a una patología o general; si se reclutan las personas cuando van a consulta o con visitas a la casa por los ATAPs; si es en todo el territorio nacional o regional; si se hacen seguimientos: estudios de cohorte; ¿de qué tamaño y de qué grupos etarios?; ¿qué muestras biológicas?; ¿qué información clínica y personal?. Aunque no están resueltas estas interrogantes, hay coincidencia que se debe trabajar en fases y que la primera será el estudio de factibilidad científica, bioética y financiera, tarea en la que estamos trabajando.

Para terminar, las personas que conforman esta comisión son actualmente:

1. Dra. Amada Aparicio Llanos, Jefe del Área Gestión de la Investigación del CENDEISS/CCSS
2. Dra. Gloriana Villalobos Alvarado, Coordinadora Clínica, Área Gestión de la Investigación, CENDEISS
3. Dra. Tarsis Pérez Fernández, Coordinadora Clínica, Área Gestión de la Investigación, CENDEISS
4. Dr. Arturo Jesús Chacón Cordero, Microbiólogo químico clínico, Área de Salud del Carmen Montes de Oca
5. Dr. Bernal Cortés Ledezma, Investigador y Coordinador de Laboratorios Especializados. ACIB-FUNIN
6. M.Sc. Michael Zúñiga Rojas, Coordinador del Biobanco. ACIB-FUNIN
7. Dra. Henriette Raventós Vorst, Investigadora en genética humana, UCR

BITGENIA: Una revolución en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades utilizando la genómica.

ADRIÁN GUSTAVO TURJANSKI

- Investigador Independiente de Conicet , Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA.
- Profesor Asociado Exclusiva Regular área bioinformática, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA..
- Asesor Científico en Bitgenia, empresa de genómica Clínica.
- Coordinador, Sistema Nacional de Datos Genómicos.

El diagnóstico y tratamiento de todo tipo de enfermedades está enfrentando un cambio de paradigma gracias a la capacidad que tenemos de poder leer el ADN de los pacientes y analizarlo de manera rápida y segura. En este contexto surgió **Bitgenia**, una empresa formada por un equipo interdisciplinario de profesionales en

bioinformática, biología, informática, biotecnología y genética médica, con un profundo conocimiento de ciencia y tecnología, impulsados por el propósito de acercar la genómica a la sociedad. En **Bitgenia** potenciamos la aplicación de nuevas tecnologías en el universo de la salud a través de servicios de diagnósticos que requieren el análisis y procesamiento bioinformático de datos genómicos para un diagnóstico y tratamiento precisos en enfermedades de origen genético, cáncer, enfermedades metabólicas, farmacogenómica, medicina reproductiva, enfermedades cardiovasculares, entre otras.

La secuenciación genómica es la herramienta que está haciendo realidad la Medicina de Precisión y se está incorporando en la práctica clínica rutinaria a gran velocidad. Ante este escenario es preciso plantearse el impacto que esta práctica va a tener en el trabajo de los laboratorios de diagnóstico y evaluar los pasos a seguir adecuados para su implementación a fin de estar preparados para cubrir esta nueva demanda. En **Bitgenia** conocemos los desafíos que implica brindar servicios de alta calidad en genómica y nos especializamos en ayudar y acompañar a los laboratorios para incorporar estas nuevas metodologías en la práctica diaria.

Las metodologías de secuenciación de nueva generación (NGS, siglas del inglés Next Generation Sequencing), se encuentran hoy accesibles debido a la tremenda disminución en los costos y el fácil acceso al análisis. Las técnicas de NGS generan gigantescos volúmenes de datos que deben ser almacenados, clasificados y analizados para convertirlos en conocimiento requiriendo de desarrollos informáticos que involucran conocimientos de big data, bioinformática, ingeniería de software y seguridad informática, entre otros. En particular, la bioinformática, que combina el uso de tecnologías provenientes de las ciencias de la computación con un enfoque y contexto biológico, es la disciplina responsable de manejar estos datos para su aprovechamiento por parte de los profesionales de la salud. **Bitgenia** desarrolló una plataforma de software denominada **_B Platform** que le permite brindar estudios de diagnóstico analizando, genes, paneles, exomas y genomas de

los pacientes. Asimismo capacitamos y acompañamos a los laboratorios en la incorporación de estas tecnologías usando la **_B Platform**.

Los laboratorios pueden hoy brindar directamente servicios de diagnóstico adquiriendo servicios completos o pueden solicitar el uso de nuestro software y la capacitación de Bitgenia para brindar los servicios en el área donde quieran potenciar sus prestaciones.

Nuestros análisis ofrecen resultados de alta calidad incluyendo:

- Detalle completo del análisis generado
- Clasificación de las variantes según los criterios ACMG
- Verificación de ausencia de variantes patogénicas conocidas
- Reporte de regiones no secuenciadas/cubiertas
- Posibilidad de revisión de las variantes (sin costo)
- Análisis de CNVs

Algunas áreas específicas con innovaciones novedosas, mas detalles en www.bitgenia.com:

Genética reproductiva. Ofrecemos una serie de estudios no invasivos que permiten determinar el riesgo genético, establecer un diagnóstico o prever el pronóstico reproductivo.

Enfermedades poco frecuentes. Contamos con una amplia disponibilidad de paneles de genes de numerosas enfermedades de origen genético.

Riesgo de padecer cáncer y sus orígenes genéticos. Hoy se puede determinar tanto el riesgo de padecer diversos tipos de cáncer ya sea analizando un gen, paneles, exomas o genomas completos, como mejorar el tratamiento.

Farmacogenómica: Respuesta personalizada a los medicamentos. El uso de la genómica permite describir cómo contribuyen las variantes genéticas de un individuo en la metabolización de los fármacos; logrando interpretar efectividad, nivel de respuesta, sensibilidad y dosificación de forma personalizada y permitiendo, en algunos casos, evitar efectos adversos.

Un test para prevención en Salud, Nutrición y Deporte. Presentamos el TEST ADN. Una muestra de tu saliva nos permite analizar más de 650.000 variantes, 70

rasgos genéticos y más de 400 recomendaciones sobre el perfil genético de las personas y comprender desde intolerancias a riesgos genéticos de enfermedades complejas. (www.bitgeniatestadn.com)

Aplicaciones de secuenciación masiva y Bioinformática en contexto clínico

Carlos Santamaría,
Hospital Nacional de Niños

El diagnóstico Genético y Molecular es hoy en día un elemento básico en el abordaje clínico de pacientes, sobre todo en un nivel especializado de un sistema sanitario. Dentro de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) existen diversos centros especializados para el manejo de estos análisis complejos. Unos de ellos es el Laboratorio de Diagnóstico Molecular (LDM) del Hospital Nacional de Niños, el cual ha surgido como un centro de referencia para estudios especializados, tanto en población pediátrica como adulta, en diferentes especialidades médicas. Surge en el año 2008 como una alternativa a la demanda incipiente de estudios moleculares en leucemias infantiles y detecciones de infecciones bacterianas y respiratorias en población pediátrica. Desde entonces, la oferta de análisis en cuanto diversidad, volumen y complejidad no ha dejado de aumentar. Con respecto a secuenciación, desde 2013 se ofrece *secuenciación de primera generación o tipo Sanger* gracias a una donación de la Junta de Protección Social de San José de un analizador genético de 8 capilares (Genetic Analyzer 3500 de Applied Biosystems) y a partir del 2018 se tuvo acceso la secuenciación de segunda generación o *Next Generation Sequencing (NGS)*. En el área de NGS se han desarrollado diversas áreas, de las cuales se comentará en la presentación dos de ellas: Consejo Genético Oncológico (CGO) y las aplicaciones en enfermedades pediátricas monogénicas

El CGO de la CCSS es un proyecto nacional iniciado en 2019 con el fin de identificar, asesorar y recomendar medidas de detección temprana y reducción de riesgo a individuos y familias con alguna predisposición genética a padecer cáncer. Los pacientes han sido captados en diferentes niveles de atención dentro de la CCSS. Hasta julio 2022, se atendieron 624 Familias en consulta del CGO. De las familias seleccionadas, se escogió el mejor caso probando para realizar estudio de secuenciación masiva (NGS) en los laboratorios de la CCSS, por medio de un panel personalizado de 58 genes (Sophia Genetics). En aquellos casos con variante patogénica/probable patogénica (VP/VPP), se ofreció el estudio específico a familiares mediante secuenciación de Sanger o MLPA, según el caso. Del total de pacientes, a 449 personas se les recomendó realizar la prueba genética. De ellos, 411 casos ya se les realizó estudio por NGS: 333 cáncer de mama/ovario, 75

colorrectales/ síndromes polipósicos y 3 renales. Un 35% (n=144) presentaron una VP/VPP, un 10% se encontró una variante de significado incierto (n=41) y en el restante 55% (n=226) no se identificó variantes de relevancia clínica. En el grupo de mama/ovario destacó una presencia predominante de variantes patogénicas en el gen *BRCA2* (57 de las 108 pacientes; 53% del subgrupo con VP/VPP) particularmente dos variantes recurrentes sugestivas de tener efecto fundador. Además, se encontró 17 familias portadoras de VP/VPP en el gen *ATM*, coincidente con una relativa alta incidencia de ataxia telangiectasia descrita en nuestro país.

Con respecto a enfermedades pediátricas, desde 2008 se han analizado más de 400 casos de distintas patologías monogénicas, siendo las especialidades de Oncología, inmunología, genética y endocrinología las más prevalentes. Se han identificado variantes con un perfil de efecto fundador en enfermedades raras, así como 38 variantes nunca antes descritas a nivel mundial.

El microbioma humano y sus implicaciones en la salud

Rebeca Campos Sánchez, PhD

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

La microbiota se describe como la comunidad de microorganismos que viven en un ambiente y tiempo determinado, por ejemplo la boca o el intestino. En el caso del ser humano estos microorganismos incluyen diversas bacterias, hongos, parásitos y virus. El microbioma es un concepto paralelo que se refiere al material genético de esa comunidad de individuos. Ambos términos se usan comúnmente aunque no son completamente equivalentes.

Al menos el concepto original de microbioma data del año 1875 en un libro de Pierre van Beneden con título *Animal parasites and Messmates*. Lo que es bien conocido es que estos microorganismos viven como simbioses en cantidades de hasta 10¹¹ o 1-3% de la masa corporal de un adulto.

El microbioma humano ha sido objeto de estudio por más de 15 años favorecido por nuevas tecnologías de secuenciación. Es un tema tan estudiado que solo entre el año 2021 y 2022 se han publicado más de 21000 artículos científicos del tema microbioma humano y más de 9700 artículos del tema microbiota humana. La razón de tal interés se debe a que múltiples investigaciones han asociado la presencia y proporciones de ciertos microorganismos con enfermedades. Solo en los últimos 10 años, se ha determinado la influencia del microbioma intestinal con enfermedades como asma, infecciones respiratorias, eczema, síndrome de intestino irritable,

fibrosis quística, obesidad, entre otras (Li et al., 2014; Mahony et al., 2015; Rosenfeld, 2015). La evidencia es cada vez más fuerte sobre la relación eje cerebro-intestino (brain-gut axis) y su asociación con enfermedades o condiciones como el autismo (Liu et al., 2019; Wang et al., 2013; Xu et al., 2019), depresión, ansiedad, déficit atencional e hiperactividad (Li et al., 2014; Mahony et al., 2015; Rosenfeld, 2015).

Las funciones del microbioma gastrointestinal que se han descrito incluyen: protección contra patógenos, modula la expresión génica y la respuesta inmune, facilita el metabolismo de polisacáridos y degradan compuestos que el hospedero no puede asimilar como la fibra, previene la proliferación tumoral, entre otras.

Como consecuencia se han investigado estrategias para mejorar la salud de la microbiota para prevenir y tratar múltiples enfermedades. Por ejemplo, en la página clinicaltrials.gov (consulta 30 mayo 2022) del NIH de EE.UU. se reportan 1911 estudios de uso de probióticos, 490 estudios de uso de trasplante fecal, 2943 estudios relacionados al microbioma humano, 3583 estudios de MH, entre otros.

Las metodologías para el estudio del microbioma se basan principalmente en los ácidos nucleicos de cada organismo. Sin embargo, el uso del microscopio sigue siendo una técnica usada en los laboratorios, así como las técnicas de cultivo. Entre las técnicas moleculares más usadas están las basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR y qPCR). Y en los últimos 15 años han tomado más importancia las tecnologías de secuenciación de nueva generación que permiten identificar todos o al menos la mayoría de los microorganismos al secuenciar un gen como el 16S. Inclusive técnicas más exhaustivas como la metagenómica permiten la secuenciación de todos los genomas de los microorganismos en una muestra para identificar además las funciones realizan en la comunidad.

A pesar de la gran cantidad de investigación en el tema, la mayoría de estudios se han desarrollado principalmente en países desarrollados (Abdill et al., 2022). Una de las primeras iniciativas fue el Human Microbiome Project en Estados Unidos (<https://hmpdacc.org/hmp/>). Este proyecto inició en el año 2007 apoyado por el NIH y concluyó su primera etapa en el 2013. El objetivo fue generar recursos para estudiar el microbioma humano relacionado con salud y enfermedad, y definir si existía un microbioma central (“core”) saludable. La primera etapa estudió el microbioma de 300 individuos sanos en cinco sitios anatómicos usando el gen 16S, que es específico de bacterias y arqueas. De este estudio se derivaron guías muy importantes para la toma de muestras, procesamiento y análisis, así como múltiples publicaciones de referencia (<https://hmpdacc.org/hmp/publications.php>).

Posteriormente surgieron otras publicaciones sobre microbioma sano como las del proyecto MetaHIT con individuos europeos (Chatelier et al., 2013; Erickson et al., 2012; Qin et al., 2010, 2012), y otra de chinos en diabetes tipo 2 con un grupo control (Qin et al., 2012). Sin embargo, los esfuerzos más grandes se han realizado en EE.UU. y Reino Unido, la iniciativa The American Gut Project y el British Gut Project,

respectivamente. Actualmente ambos proyectos están albergados en The Microsetta Initiative que contiene más de 25000 participantes y contiene datos de 78 países (<https://microsetta.ucsd.edu/>).

En Costa Rica la investigación en microbioma humano, a nuestro saber, se limita a cinco estudios de la Universidad de Costa Rica y uno de ACIB (Agencia Costarricense de Investigaciones Biomédicas) en microbiota vaginal (Usyk et al., 2020), además del desarrollo de una prueba diagnóstica de disbiosis por la empresa Biological Diagnostics (biologicaldiagnostics.com). Los estudios en la UCR han analizado principalmente heces en población sana y los dos primeros aún están en proceso de análisis de datos:

- Descripción de las comunidades microbianas del tracto gastrointestinal (GI) y su implicación en el peso de una muestra de niños costarricenses menos de un año de edad (B7-612). Inició 2017. IP: PhD. Rebeca Campos.
- Redes sociales, microbioma y envejecimiento saludable: análisis multidisciplinario de las redes de apoyo y su influencia en el microbioma intestinal de los habitantes de la Zona Azul costarricense (B9-333). Inició 2019. IP: Dr. Adrián Pinto.
- Estudio de la microbiota intestinal y la situación nutricional de adultos de la Península de Nicoya y del Gran Área Metropolitana (GAM) (C0-325). Inició 2019. IP: Dr. José Manuel Fallas Ramírez
- La composición de la leche humana: un estudio longitudinal del microbioma (C1-098). Inició 2021. IP: PhD. Rebeca Campos.
- Descripción de la microbiota oral del biofilme subgingival en adultos sanos y con enfermedad periodontal de la Facultad de Odontología de la Universidad de Costa Rica: un estudio piloto (C1-364). Inició 2021. IP: Dra. Cristina Barboza Solís

Además existen dos publicaciones del tema, una del Dr. Arturo Abdelnour (Abdelnour, 2018) y otra de Garro-Mora y Sandí Díaz (Garro-Mora & Sandí-Díaz, 2020). También se publicó un trabajo final de graduación sobre la Situación de investigación en microbioma humano en América Latina (Balbín-Hernández, 2021).

Referencias

- Abdelnour, A. (2018). Microbiota y salud. *Acta Médica Costarricense*, 3(60), 101–102.
- Abdill, R. J., Adamowicz, E. M. & Blekhman, R. (2022). Public human microbiome data are dominated by highly developed countries. *PLoS Biology*, 20(2), e3001536. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001536>
- Balbín-Hernández, A. F. (2021). Situación de la investigación en microbioma humano en América Latina: análisis bibliométrico del periodo 2015-2020. Universidad de Costa Rica.

- Chatelier, E. L., Nielsen, T., Qin, J., Prifti, E., Hildebrand, F., Falony, G., Almeida, M., Arumugam, M., Batto, J.-M., Kennedy, S., Leonard, P., Li, J., Burgdorf, K., Grarup, N., Jørgensen, T., Brandslund, I., Nielsen, H. B., Juncker, A. S., Bertalan, M., ... Pedersen, O. (2013). Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*, 500(7464), 541–546. <https://doi.org/10.1038/nature12506>
- Erickson, A. R., Cantarel, B. L., Lamendella, R., Darzi, Y., Mongodin, E. F., Pan, C., Shah, M., Halfvarson, J., Tysk, C., Henrissat, B., Raes, J., Verberkmoes, N. C., Fraser, C. M., Hettich, R. L. & Jansson, J. K. (2012). Integrated Metagenomics/Metaproteomics Reveals Human Host-Microbiota Signatures of Crohn's Disease. *PLoS ONE*, 7(11), e49138. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0049138>
- Garro-Mora, B. G. & Sandí-Díaz, M. (2020). Microbioma humano, cáncer y salud: una revisión Human microbiome, cancer and health: a narrative review. *Acta Médica*, 67, 145–170.
- Li, M., Wang, M. & Donovan, S. (2014). Early Development of the Gut Microbiome and Immune-Mediated Childhood Disorders. *Seminars in Reproductive Medicine*, 32(01), 074–086. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1361825>
- Liu, F., Li, J., Wu, F., Zheng, H., Peng, Q. & Zhou, H. (2019). Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: a systematic review. *Translational Psychiatry*, 9(1), 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0389-6>
- Mahony, S. M. O., Stilling, R. M., Dinan, T. G. & Cryan, J. F. (2015). The microbiome and childhood diseases: Focus on brain-gut axis. *Birth Defects Research Part C: Embryo Today: Reviews*, 105(4), 296–313. <https://doi.org/10.1002/bdrc.21118>
- Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., Nielsen, T., Pons, N., Levenez, F., Yamada, T., Mende, D. R., Li, J., Xu, J., Li, S., Li, D., Cao, J., Wang, B., Liang, H., Zheng, H., ... Wang, J. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, 464(7285), 59–65. <https://doi.org/10.1038/nature08821>
- Qin, J., Li, Y., Cai, Z., Li, S., Zhu, J., Zhang, F., Liang, S., Zhang, W., Guan, Y., Shen, D., Peng, Y., Zhang, D., Jie, Z., Wu, W., Qin, Y., Xue, W., Li, J., Han, L., Lu, D., ... Wang, J. (2012). A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*, 490(7418), 55–60. <https://doi.org/10.1038/nature11450>
- Rosenfeld, C. S. (2015). Microbiome Disturbances and Autism Spectrum Disorders. *Drug Metabolism and Disposition*, 43(10), 1557–1571. <https://doi.org/10.1124/dmd.115.063826>
- Usyk, M., Zolnik, C. P., Castle, P. E., Porras, C., Herrero, R., Gradissimo, A., Gonzalez, P., Safaeian, M., Schiffman, M., Burk, R. D. & Group, C. R. H. V. T. (CVT). (2020). Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS Pathogens*, 16(3), e1008376. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008376>

Wang, L., Christophersen, C. T., Sorich, M. J., Gerber, J. P., Angley, M. T. & Conlon, M. A. (2013). Increased abundance of *Sutterella* spp. and *Ruminococcus torques* in feces of children with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 4(1), 42. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-42>

Xu, M., Xu, X., Li, J. & Li, F. (2019). Association Between Gut Microbiota and Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 76–11. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00473>

Maduración del microbioma intestinal en niños extremadamente prematuros

Marie-Claire Arrieta Ph.D

Assistant Professor Depts. of Physiology and Pharmacology & Pediatrics Cumming School of Medicine University of Calgary Health Research Innovation Centre, Room 4AA18 (office) 4A25 (lab) 3330 Hospital Drive N.W., Calgary, Alberta, Canada T2N 4N1

Office: (403) 220-4566

marie.arrieta@ucalgary.ca

www.ArrietaLab.com

La prematuridad extrema se caracteriza por inmadurez generalizada en órganos y sistemas. A su vez, la comunidad microbiana residente en el intestino de estos niños, conocido como el microbioma intestinal, presenta alteraciones sustanciales en comparación con el microbioma en neonatos nacidos a término. Esta inmadurez explica el elevado riesgo de niños prematuros de sufrir enfermedades mediadas por la microbiota, como la colitis necrotizante y la sepsis neonatal. En un ensayo controlado aleatorizado en bebés nacidos antes de las 29 semanas de gestación, se estudio el efecto de una intervención con 5 cepas de bacterias probióticas (4 de *Bifidobacterium* y 1 de *Lactobacillus*) en la microbiota intestinal desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad corregida.

Se estudió la microbiota bacteriana y fúngica mediante secuenciación de los genes 16S e ITS, respectivamente, en muestra fecales recolectadas antes, durante y después de la intervención. Se realizó un análisis de tipo de comunidades mediante agrupamiento jerárquico, el cual determinó 4 agrupamientos de microbiota bacteriana en todo el estudio. Uno de estos grupos correspondió a una microbiota de edad más avanzada y se vio significativamente más representado en niños que recibieron las cepas probióticas. Esta conformación microbiana se asemejó a la microbiota de neonatos nacidos a término, caracterizada por una abundancia elevada de *Bifidobacterium* sp y una disminución en *Candida* sp.. Análisis adicionales de metabolómica y tipo inmunológico confirmaron que el ambiente intestinal en pacientes intervenidos experimentó una maduración más rápida,

comparado con aquellos niños que no recibieron el tratamiento. Este estudio demostró que cepas de *Bifidobacterium* funcionan como ingenieros de ecosistema en esta población, las cuales conducen a una aceleración de la maduración del microbioma, con consecuencias inmunológicas beneficiosas en bebés extremadamente prematuros.

Estudios longitudinales del microbioma realizados por ACIB-FUNIN

Dra. Carolina Porras
ACIB-FUNIN

1. Microbioma cervicovaginal e historia natural del VPH en un estudio longitudinal

Los virus de papiloma humano llamados VPH, son un grupo de más de 200 tipos de virus que son muy comunes en la población. La gran mayoría de las infecciones por VPH se resuelven espontáneamente al ser controladas por el sistema inmunológico.

Los VPH se clasifican por su potencial para inducir cáncer, es decir, en tipos de alto riesgo o carcinogénicos y tipos de bajo riesgo. Hay 12 tipos de VPH (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), clasificados como carcinogénicos para el ser humano. Los VPH tipo 16 y 18 son los más carcinogénicos.

Los VPH carcinogénicos infectan el área anogenital de hombres y mujeres. La infección por VPH es la infección de transmisión sexual más común en el mundo. La infección persistente con alguno de los tipos de VPH carcinogénicos puede causar uno de los cánceres más comunes en las mujeres, el cáncer de cérvix. El principal factor de riesgo del cáncer de cérvix es la infección persistente en el cérvix de un VPH tipo 16.

El cáncer de cérvix surge a través de una serie de pasos necesarios: infección por un VPH carcinogénico, persistencia de la infección asociada a precáncer y cáncer invasor. Cada etapa ocurre a diferentes edades de la mujer.

A pesar de que la infección por VPH es muy común en la población, no está tan claro por qué solo una pequeña proporción de las infecciones por VPH carcinogénico progresan a cáncer de cérvix. Por esta razón realizamos un estudio que utiliza muestras cervicovaginales longitudinales de una cohorte prospectiva, para investigar la asociación entre el microbioma cervicovaginal y la progresión de una infección incidente por VPH carcinogénico a lesiones precancerosas en el cérvix.

Este estudio se anidó en el grupo control del Ensayo clínico fase 3, doble ciego, aleatorizado para evaluar la eficacia de una vacuna contra el virus del papiloma humano tipo 16 y 18 en la prevención de las lesiones precancerosas del cáncer de cérvix, que se realizó en Costa Rica. (Costa Rica HPV Vaccine Trial, CVT). El ensayo clínico incluyó 7466 mujeres entre 18 y 25 años que fueron invitadas a participar en el 2004 y 2005.

Para el análisis se incluyeron muestras de células del cérvix de dos visitas (V1 y V2) de mujeres con una infección incidente por un VPH carcinogénico ($n = 273$ mujeres). Evaluamos el rol del microbioma en la eliminación de la infección, persistencia y progresión a neoplasia intraepitelial cervical grado 2 y 3 (NIC2+).

Para cada mujer la muestra de la V1 corresponde a la primera visita donde es positiva por infección incidente de VPH carcinogénico.

Para la V2, se seleccionó la muestra cervicovaginal según los siguientes criterios. En las mujeres que eliminaron la infección, se utilizó la muestra de la visita siguiente a la V1 donde la prueba de VPH da negativa. Mujeres con persistencia, se utilizó la muestra en que la mujer sigue positiva por el mismo tipo de VPH y que ocurre al menos 305 días después de la V1. Mujeres que tuvieron progresión, se utilizó la muestra de la visita más cercana antes del diagnóstico de la lesión precancerosa (NIC2+)

Resultados. En la Visita 1 (V1), el análisis discriminante lineal indica que la abundancia de *Lactobacillus iners* se asoció con la eliminación de la infección incidente por VPH carcinogénico, mientras que *Gardnerella* fue el biomarcador dominante para la progresión a lesión precancerosa. En la visita 2 (V2), el aumento de la diversidad microbiana utilizando el índice de Shannon, se asoció significativamente con la progresión a NIC2+ ($p = 0,027$). El análisis de mediación multivariable reveló que la asociación positiva de V1 *Gardnerella* con la progresión de CIN2+ se debió a la mayor diversidad cervicovaginal en V2 ($p = 0,040$). El modelo multivariado final de las principales características del microbioma cervicovaginal ajustado por edad, fumado e infección por VPH16 mostró efectos protectores significativos del *Lactobacillus* en la V1, OR = 0,41 (0,22–0,79), la diversidad de hongos en la V1, OR = 0,90 (0,82–1,00) y vía de Motilidad Celular funcional V1, OR = 0,75 (0,62–0,92), mientras que la diversidad bacteriana presente en la V2, OR = 1,19 (1,03–1,38) demostró ser un factor de riesgo para la progresión a NIC2+.

Conclusión. Este estudio demuestra que las características del microbioma cervicovaginal están asociadas con progresión de una infección por VPH carcinogénico a lesiones precancerosas. Los análisis indicaron que la asociación de *Gardnerella* y la progresión a NIC2+ en realidad puede estar mediada por elevación constante de la diversidad microbiana.

Referencia

Usyk, M., Zolnik, C. P., Castle, P. E., Porras, C., Herrero, R., Gradissimo, A., Gonzalez, P., Safaeian, M., Schiffman, M., Burk, R. D., & Costa Rica HPV Vaccine Trial (CVT) Group (2020). Cervicovaginal microbiome and natural history of HPV in a longitudinal study. *PLoS pathogens*, 16(3), e1008376. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008376>

2. Análisis adicionales en la cohorte del Ensayo de Vacuna contra el VPH en Costa Rica

En la misma cohorte pretendemos en el futuro próximo realizar los siguientes análisis:

- a. Extender el análisis longitudinal del papel del microbioma cervicovaginal en la historia natural de las infecciones incidentes de VPH tipo carcinogénico al grupo vacunado contra el VPH
- b. Definir el impacto del microbioma cervicovaginal sobre eventos reproductivos: abortos espontáneos, parto pretérmino, bajo peso al nacer y otros.

3. Estudio del microbioma de la boca, piel, colon, vagina y pene, y evaluación del efecto del tiempo en la diversidad de los organismos en cada uno de los sitios

En este estudio se incluyeron 150 participantes (hombre y mujeres de 18 o más años), el estudio es de base poblacional del cantón de Hojancha. Se invitaron en el 2009

Participantes asistieron a dos visitas: reclutamiento y a los 6 meses. En cada visita se aplicó un cuestionario de factores de riesgo y dieta. Y muestras de saliva, hisopados de piel, hisopado cervicovaginal, hisopado de la piel de pene y escroto, muestras de sangre y heces.

Se tiene interés en visitar a los participantes para evaluar el microbioma una década después.

Referencia

Sinha, R., Goedert, J. J., Vogtmann, E., Hua, X., Porras, C., Hayes, R., Safaeian, M., Yu, G., Sampson, J., Ahn, J., & Shi, J. (2018). Quantification of Human Microbiome Stability Over 6 Months: Implications for Epidemiologic Studies. *American journal of epidemiology*, 187(6), 1282–1290. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy064>

Microbioma y envejecimiento saludable: El Caso de la Península de Nicoya.

Dr. Adrián Pinto Tomás, PhD

En esta ponencia se discuten los resultados del proyecto "Redes sociales, microbioma y envejecimiento saludable: análisis multidisciplinario de las redes de apoyo y su influencia en el microbioma intestinal de los habitantes de la zona azul costarricense, inscrito en la Escuela de Medicina de la Universidad de Costa Rica con el código 422-B9-333. el cual fue financiado por el Espacio de Estudios Avanzados de la Universidad de Costa Rica (UCREA). Entre los principales resultados científicos se destaca la descripción de la comunidad microbiana intestinal para un grupo de 175 costarricenses sanos mayores de 80 años, así como el análisis metagenómico de muestras seleccionadas y la obtención en cultivo puro de potenciales probióticos, todos ellos resultados inéditos en el país. En el ámbito nutricional, los hallazgos muestran que las personas centenarias de la Península de Nicoya muestran una gran diversidad en su dieta, la cual incluye un alto consumo de lácteos. Además, estos resultados se correlacionan con la descripción del contexto ambiental y etnográfico de las personas centenarias en la Península de Nicoya, lo cual permite establecer similitudes y diferencias con otras zonas de longevidad en el mundo. Por ejemplo, destaca la importancia del patio al aire libre en Nicoya como sitio de interacción social y familiar, característica ausente en la GAM y en otras llamadas Zonas Azules. Por otro lado, si bien no se logró establecer una clara asociación entre las redes sociales de apoyo con la composición del microbioma intestinal, sí se observan posibles correlaciones de interés entre longevidad y ciertos microorganismos con potencial probiótico detectados en nuestros análisis.

Título: Diagnóstico Genético como una Herramienta Útil en los Errores Innatos de la Inmunidad

Dra. Gabriela Ivankovich-Escoto

Los errores innatos de la inmunidad son defectos genéticos del sistema inmune, si bien son enfermedades raras en conjunto tienen una gran importancia en la salud. Muchos de ellos ameritan un diagnóstico temprano y preciso para poder darles el manejo adecuado con el fin de disminuir la morbi-mortalidad asociada y sobre todo mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. El diagnóstico genético

es una herramienta que ha resultado muy útil en nuestro medio, iniciando por la secuenciación de Sanger en algunos casos y la aplicación de técnicas de NGS en otros.

Protocolo *In silico* para la identificación de antígenos específicos de tumor para inmunoterapia de cáncer

Expositor: Diego Morazán-Fernández

Caja Costarricense de Seguro Social

Resumen

Por definición, los antígenos específicos de tumor o neoantígenos son péptidos expresados sólo en células tumorales y no en tejido sano. Algunas de estas moléculas tienen la capacidad de inducir una respuesta del sistema inmune (immunogénicas); por tanto, su uso como base de inmunoterapia como vacunas contra el cáncer está en una extensiva investigación. Los estudios de estas interacciones han sido posibles gracias el uso más extendido de las tecnologías de secuenciación de nueva generación (NGS). Sin embargo, aún no existen protocolos bioinformáticos universales para la identificación de neoantígenos a partir de la secuenciación de ADN.

Con base en lo anterior, nuestro estudio propone un protocolo para identificar antígenos específicos de tumor relacionados con variantes (mutaciones) de un solo nucleótido (SNVs) en las células tumorales. Para ello, se utilizó información de una base de datos pública que posee la secuenciación de un exoma de tejido de cáncer colorrectal junto con el tejido normal de un mismo paciente; además se utilizó los alelos HLA más frecuentes de una población específica (Valle Central de Costa Rica). Para el objetivo propuesto, la estrategia incluyó tres pasos principales: (i) Procesamiento previo de los datos de secuenciación; (ii) Detección de variantes para identificar SNVs en comparación con la secuenciación del tejido sano; (iii) Predicción y caracterización de péptidos derivados de SNVs y su afinidad a alelos más frecuentes de la población seleccionada.

Con nuestro protocolo, se logró encontrar 28 SNVs no silentes (con cambios en la secuencia proteica) presentes en 17 genes en el cromosoma 1. Además, se obtuvo 23 péptidos derivados de las variantes anteriores con una unión fuerte a los alelos de HLA clase I de población en estudio (Valle Central de Costa Rica). Cabe señalar que los análisis efectuados son un ejemplo del funcionamiento de nuestro protocolo; no obstante, hasta donde sabemos, éste es el primer estudio *in silico* para examinar la posibilidad de crear posibles vacunas de cáncer con información de alelos de HLA clase I frecuentes en una población costarricense. Como conclusión, a pesar de que

no existen protocolos estandarizados para la identificación de neoantígenos, nuestro estudio brinda una guía completa para un eventual diseño de vacunas contra el cáncer con las mejores prácticas bioinformáticas hasta ahora conocidas.

Nano-fitofármacos para la prevención y el tratamiento de COVID-19: diseño basado en estudio *in silico* e *in vitro* de candidatos inhibidores del virus SARS-CoV-2.

Andrea Araya Sibaja, Diego Alvarado Corella, William Zamora Ramírez, José Roberto Vega-Baudrit, Mirtha Navarro Hoyos.

En el contexto de la pandemia que afrontó el país y el mundo desde finales del 2019, se iniciaron diferentes esfuerzos para la prevención y el tratamiento de la enfermedad COVID-19. En este sentido, se realizó un cribado de moléculas bioactivas de origen natural que se han mostrado promisorios en la inhibición de la proteasa Mpro vinculada al virus SARS-CoV-2 y las quinasas de BTK y mTOR asociadas a los procesos inflamatorios agudos producidos por COVID-19; así como la evaluación *in silico* aplicando herramientas computacionales a al menos 20 de estas moléculas, antivirales y antiinflamatorios, que, por su estructura y propiedades, son candidatos de inhibición del virus y tratamiento de la enfermedad; tales como piperamidas, curcuminoides, capsaicinas, gingeroles, teniendo como referencia a la hidrocloroquina, cloroquina, curcumina y piperina; con respecto a la proteasa Mpro, así como otros tipos de compuestos como witanolidos y polifenoles, incluyendo flavonoides y procianidinas, vinculados a la inhibición de tirosina y serina/treonina quinasas como BTK y mTOR. Asimismo, las moléculas que resultaron más prometedoras desde el cribado teórico fueron evaluadas en cuanto a su actividad biológica inhibitoria con los chips de arreglos de sustratos de tirosina-quinasa y serina-treonina-quinasa. Finalmente, se prepararon formulaciones nanoencapsulando y escalando este proceso con las moléculas más prometedoras para el mejoramiento de su biodisponibilidad.

Título: Películas microestructuradas antibacterianas de PDMS recubiertas con rosetas de sílice biogénica a partir de residuos de cáscara de piña

Melissa Castro, Mario González Vásquez, Josué Vargas, José Vega Baudrit, Yendry Corrales Ureña.

Laboratorio Nacional de Nanotecnología, Centro Nacional de Alta Tecnología (LANOTEC-CeNAT-CONARE), 1174-1200 Pavas, San José, Costa Rica.

*autor para correspondencia: yendry386@hotmail.com

La aparición de varias cepas multirresistentes se ha relacionado con el uso extensivo de antibióticos. Para enfrentar este problema se ha propuesto el uso de superficies bioinspiradas en plantas y animales que exhiben nuevas estrategias, como las superficies que matan por contacto. La cáscara de la piña expone diez micrómetros de rosetas de sílice biogénica en la superficie de su cutícula, formadas por gránulos con tamaños de 300 nm, que mejoran sus propiedades mecánicas y mejoran sus respuestas frente a estreses como el ataque de microorganismos. Este estudio presenta una valiosa aplicación de los residuos de cáscara de piña, convirtiéndose en una materia prima atractiva para generar productos con valor económico como recubrimientos contra la adhesión no específica de células y tejidos y con propiedades antimicrobianas. Investigamos el uso de rosetas de sílice biogénica de piña microestructuradas (BSR) para producir recubrimientos que matan por contacto en PDMS, un polímero ampliamente utilizado en dispositivos biomédicos. Descubrimos que el recubrimiento de cobertura de alta densidad formado por BSR aumenta la rugosidad del PDMS, la repelencia al agua de la superficie y disminuye la adhesión y el crecimiento de la bacteria *Escherichia coli* por la interrupción de la membrana bacteriana. Inspirándonos también en la cutícula de las plantas de piña formada por lípidos y ceras, funcionalizamos aún más el BSR con octadeciltriétoxissilano para aumentar la hidrofobicidad de las áreas entre el BSR; disminuyendo la adhesión de bacterias de 27% a 14% y aumentando el ángulo de contacto de 119° a 158°. Este recubrimiento tiene otros usos potenciales, como una plataforma para encapsular compuestos activos debido a su alta porosidad. Por lo tanto, se podrían estudiar diferentes arreglos de BSR para mejorar sus propiedades antiincrustantes.