



Memorias V Jornadas Bioinformática Clínica

Nuevos patógenos emergentes en infecciones comunitarias en Costa Rica

César Rodríguez, Ph.D.

A pesar de los avances en la atención médica, las infecciones continúan siendo un desafío global para la salud pública, subrayando la amenaza persistente de patógenos emergentes. En este estudio, presentamos el descubrimiento de nuevas especies de: i) *Clostridioides* sp. con homólogos de las toxinas B o binaria de *C. difficile* en suelos prístinos y ii) *Clostridium* sp. con alelos divergentes de la toxina alfa de *C. perfringens*, aisladas a partir de pacientes con infecciones de tejidos blandos adquiridas en la comunidad. Estos hallazgos destacan la valía de la secuenciación genómica en la vigilancia de enfermedades infecciosas, reconfiguran la ecología y epidemiología de dos patógenos anaerobios clásicos y tienen implicaciones importantes en el diagnóstico de sus infecciones.

Vigilancia genómica de virus respiratorios

Claudio Soto Garita, MSc.

Responsable técnico, Evento de Virus Respiratorios y Evento de Virus Inmunoprevenibles, Centro Nacional de Referencia de Virología, Dirección de Vigilancia Basada en el Laboratorio, Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (Inciensa)

A partir del año 2020 ante la necesidad de caracterización genómica del nuevo patógeno respiratorio, SARS-CoV-2, y como parte de la vigilancia basada en el laboratorio que lleva a cabo Inciensa, se implementó la estrategia de vigilancia genómica dentro del quehacer rutinario de la institución. Uno de los fines de esta vigilancia especializada es poder rastrear en tiempo real las variantes genéticas que circulan en el país y evaluar el riesgo del surgimiento de nuevos linajes en el contexto epidemiológico. Debido al éxito que se observó con esta estrategia, la vigilancia genómica se expandió al análisis de otros virus de interés en salud pública como lo es Influenza. En esta charla se pretende presentar el concepto de vigilancia genómica como una herramienta valiosa en salud pública, así como algunos de los resultados obtenidos en el contexto de la vigilancia de virus respiratorios.

APLICACIÓN DE LA BIOINFORMÁTICA EN LA DETECCIÓN DE MUTACIONES DE RESISTENCIA A ANTIVIRALES PARA EL MANEJO DE PACIENTES HIV EN COSTA RICA.

Expositoras:

Dra. Nicole Vargas Víquez.

Dra. Elizabeth Rojas Cordero.



El Laboratorio de Biología Molecular del Hospital San Juan de Dios (HSJD) ha fungido como centro nacional de referencia para VIH desde el año 2000 siendo el primer laboratorio de Biología Molecular de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) encargado del procesamiento de las cargas virales por el virus del HIV.

Las cargas virales se refieren a la detección y cuantificación de las partículas virales en el plasma del paciente con el fin de conocer la respuesta del tratamiento antirretroviral en esta población de pacientes. Las cargas virales se determinan mediante la prueba de RT-PCR por tratarse de un virus ARN y gracias a esta prueba el médico tratante, podrá medir la respuesta al tratamiento y ver el pronóstico en el tiempo siendo lo esperable cargas virales indetectables es decir > 20 copias /ml.

Cuando estas cargas virales comienzan a elevarse a pesar del tratamiento, el médico podría sospechar en una mala adherencia al tratamiento por parte del paciente o bien poderse tratar de una resistencia.

Las resistencias del HIV a los antirretrovirales, se determinan mediante la técnica de secuenciación de nueva generación (NGS).

Este procedimiento se lleva a cabo a partir de muestras de plasma, de las cuales se realizan los procesos de extracción del material genético viral, RT-PCR, preparación de bibliotecas, secuenciación con el método de Illumina y finalmente, el análisis y reporte de resultados.

Los reactivos utilizados para este proceso pertenecen a la marca ABL, la cual a su vez proporciona el software para la generación de los resultados finales llamado Deepchek. Dicho programa trabaja vía web, funciona como una nube de almacenamiento de la información y permite la generación de reportes fáciles de interpretar, amigables y de una manera rápida y sencilla.

La introducción de la NGS al laboratorio clínico, ha permitido aumentar la sensibilidad de la prueba, protocolizar el trabajo del laboratorio y reporte, ha permitido también la participación en evaluaciones externas de la calidad y el procesamiento de un mayor número de muestras, logrando así, el análisis genotipos de HIV no solo de pacientes con fallo terapéutico, sino también los genotipos basales de pacientes sin exposición previa a los antirretrovirales, dentro de los cuales se demostró una presencia de resistencia hasta de un 36%.



Pangenoma y descubrimiento de posibles drogas terapéuticas contra el patógeno Angiostrongylus costaricensis

Dr. Jose Arturo Molina Mora, Ph.D.
Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica

Angiostrongylus costaricensis es una especie de nematodo parásito y agente causal de la angiostrongiliasis abdominal en humanos. Con uso de herramientas bioinformáticas, pese a la escasa disponibilidad de genomas del género Angiostrongylus, se presenta un análisis de pangenoma o de la colección total de genes para el grupo.

Para ello, con uso de bases de datos, las secuencias de la totalidad de proteínas de los individuos del grupo fueron comparadas en búsqueda de ortólogos o genes de un mismo origen (“el mismo gen pero en diferente genoma”). Así, fue posible obtener la totalidad de genes compartidos por todos los genomas, en lo que se llama el genoma central. A partir de esta identificación, fue posible identificar los genes exclusivos de A. costaricensis, que fueron evaluados por su funcionalidad (análisis de enriquecimiento funcional), interacción (análisis de biología de sistemas) y su posible implicación como candidatos para la interacción con drogas terapéuticas aprobadas.

Se presenta así el trabajo de investigación que provee ideas para la evaluación futura de posibles estrategias para combatir y seguir estudiando a este parásito de relevancia clínica.

Aplicación de técnicas genéticas en el diagnóstico temprano de enfermedades en el Programa Nacional de Tamizaje Neonatal.

Mildred Jiménez Hernández

Caja Costarricense de Seguro Social, Programa Nacional de Tamizaje Neonatal. Directora del Laboratorio Nacional de Tamizaje Neonatal y Alto Riesgo.



Resumen:

Se pretende presentar cómo se aplican las técnicas genéticas en la detección temprana de enfermedades, mediante el tamizaje neonatal, en el Programa Nacional de Tamizaje Neonatal, en Costa Rica. Datos generales de las enfermedades que se detectan, técnicas que se utilizan, utilidad la bioinformática, generalidades sobre los resultados que hemos obtenidos y finalmente generalidades sobre la aplicación a futuro de otras técnicas genéticas en el tamizaje neonatal.

Investigando las causas de la enfermedad renal crónica no tradicional en la provincia de Guanacaste

Mariela Arias Hidalgo

Directora del Programa de Posgrado en Ciencia Biomédicas / Universidad de Costa Rica

La enfermedad renal crónica de causa desconocida o no tradicional (ERCnt) en Costa Rica se presenta principalmente en la provincia de Guanacaste, sin embargo y a pesar de que se describió esta etiología desde hace más de 10 años, aún es poco lo que conocemos sobre sus causas y evolución. La evidencia ha asociado esta enfermedad con labores extenuantes, consumo de medicamentos como AINES, exposición a plaguicidas, sin embargo, se sigue sin tener las causas claras, pues no todas las personas expuestas a ciertas condiciones desarrollan la enfermedad. Adicionalmente los estudios genéticos han estado muy limitados en su poder, por lo que no ha sido posible la identificación de variantes de riesgo.

Este estudio pretende abordar una cohorte que en nuestro país será de más de 600 personas para analizar todos los factores de estilo de vida, exposición ambiental y ómicos que puedan ayudar a determinar una causa o causas de la enfermedad, así como la probabilidad de un progreso rápido.

Además, un objetivo adicional es buscar marcadores tempranos de la enfermedad que sean detectables incluso antes de que haya cambios en la creatinina o la cistatina C, que son los marcadores tradicionales.

Para contestar estas preguntas se incluirán:

Análisis metabólicos: Las muestras biológicas son ricas en metabolitos derivados del metabolismo endógeno, el metabolismo microbiano y de exposiciones exógenas a través del consumo de alimentos, suplementos, productos naturales, consumo de tabaco y medicamentos, y químicos de relevancia ambiental (p. ej. plaguicidas, herbicidas, insecticidas, ftalatos, agentes contaminantes). La metabolómica no dirigida realizada con tecnologías de espectrometría de masas de alta resolución (HR-MS) capta de manera simultánea decenas de miles de señales en la muestra biológica de un individuo (p. ej., orina, plasma, suero, tejido de biopsia, celular). Los datos del análisis de metabolómica no dirigida pueden utilizarse como herramienta de diagnóstico para identificar exposiciones y químicos ambientales de importancia, así como biomarcadores de ERCnt relacionados con el metabolismo del huésped y microbiano, asociados a la detección temprana o la progresión de la enfermedad. Las exposiciones químicas pueden



informar el origen de la exposición (p.ej. plaguicidas, contaminantes del agua) para guiar las intervenciones. Las alteraciones metabólicas asociadas a la aparición y progresión de la enfermedad proporcionarán información a los estudios que utilizan tejidos y células renales de biopsias de ERCnt y pueden sugerir potenciales objetivos farmacológicos o nutricionales para intervención.

Se usarán diferentes métodos de modelado para el descubrimiento de los metabolitos. Por ejemplo, se usarán modelos de regresión para los resultados continuos univariados y modelos de regresión logística para los resultados dicotómicos. Los modelos se ajustarán para el conjunto principal de factores de confusión y las covariables adicionales según corresponda. Los modelos de descubrimiento incluirán las estadísticas multivariadas supervisadas y sin supervisar, para revelar agrupamientos y combinaciones lineales de los metabolitos más importantes para vincular con los resultados de la ERCnt. Los metabolitos pueden transformarse aproximadamente a la distribución normal, y los valores faltantes pueden imputarse. Usaremos múltiples pruebas mediante ajuste para la FDR, cuando el tamaño de la muestra lo permita.

Se usará MetaboAnalyst y la interpretación de los expertos para llevar a cabo los análisis de la vía y de enriquecimiento para el metabolismo del huésped. Algunos metabolitos también pueden consultarse contra la biblioteca de Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG) y la Small Molecule Pathway Database (SMPDB).

Análisis genómicos: las poblaciones con altas tasas de ERCnt pueden tener variantes que interactúan con factores ambientales para conferir un riesgo aumentado de lesión renal. Para las poblaciones incluidas en el Consorcio de CURE, hay poca información sobre las variantes específicas de la población que pueden conferir el riesgo de tener una ERCnt. Por lo tanto, serán necesarios amplios análisis específicos del genoma completo en estas poblaciones para caracterizar totalmente la susceptibilidad genética a la ERCnt. El objetivo de los estudios genéticos de ADN es identificar las variantes genéticas comunes y raras agregadas con efectos moderados a fuertes asociados con los rasgos de TFGe y ERCnt, e identificar la interacción entre genes y ambiente para los resultados relacionados con la ERCnt.

Para nuestros análisis genéticos primarios, realizaremos estudios de asociación del genoma completo (GWAS) para las variables comunes (p. ej., frecuencia de alelo menos común $>0,01$) mediante el uso de modelos de genotipo aditivo, donde los genotipos se codifican como 0, 1 y 2 según el número de alelos alternativos o la dosis de imputación. Describiremos la diversidad y variabilidad genética en nuestros estudios mediante la comparación de las frecuencias alélicas de las variantes genéticas entre los centros y las poblaciones de referencia del proyecto de genomas HapMap1000 y mediante la estimación de las proporciones generales de ancestros por región (p. ej., India y América Central) con componentes principales (CP). Los modelos de regresión darán cuenta de las relaciones (con matrices empíricas de parentesco estimadas a partir de los genotipos) y estratificación de la población (mediante el uso de CP). Los datos se analizarán de manera independiente para cada región geográfica y luego se combinarán las estadísticas resumidas entre las regiones con un metaanálisis para descubrimientos adicionales. Con estas herramientas se espera obtener información que permita alcanzar los objetivos propuestos.



Identificación de la causa genética de la amelogenesis imperfecta en una familia costarricense

Chavarria-Soley Gabriela^{1,2}, Arif Ekici³, Christian Thiel³, Luis Bermúdez.Guzmán^{4,5}, José M. Uribe-Salazar⁶, Ramsés Badilla⁷, Henriette Raventós^{1,2}, André Reis³

1 Escuela de Biología, Universidad de Costa Rica

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

3 Instituto de Genética Humana, Universidad Friedrich-Alexander, Erlangen, Alemania

4Cancer Research UK Cambridge Institute, Universidad de Cambridge

5Unidad de Investigación Aplicada, Centro de Radiocirugía Robótica, Costa Rica

6 Genome Center, Universidad de California, Davis, CA, USA

7 Servicio de Genética y Metabolismo, Hospital Nacional de Niños, Costa Rica

El término amelogenesis imperfecta (AI) abarca a un grupo heterogéneo de condiciones en las que hay formación defectuosa del esmalte de los dientes. La prevalencia de AI varía entre estudios y poblaciones (1/700-1/14 000), y se puede presentar tanto en forma sindrómica como no-sindrómica. Desde el punto de vista del fenotipo, la AI puede ser clasificada como hipoplástica (reducción en el volumen de esmalte) o hipomineralizada (volumen normal con biomineralización anormal). Se ha observado una gran variación en el modo de herencia de las formas no sindrómicas de AI, con familias que presentan herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al X dominante y ligada al X recesiva. Se han descrito variantes genéticas causantes de la enfermedad en más de 20 genes, que codifican para proteínas de la matriz del esmalte, proteasas de la matriz del esmalte, proteínas de adhesión, reguladoras del proceso de amelogenesis, entre otras funciones. El objetivo de esta investigación es identificar la causa genética de la AI en una familia costarricense no-consanguínea. La familia consiste en una pareja no afectada y sus 10 hijos e hijas, dos de ellos afectados (hombre y mujer), lo cual es consistente con herencia autosómica recesiva. Ambas personas afectadas fueron diagnosticadas con la forma hipoplástica de amelogenesis imperfecta. Se aisló ADN de los 12 miembros de la familia a partir de sangre periférica y se llevó a cabo una secuenciación de genoma completo para una de las personas afectadas, uno de sus hermanos y sus padres. Las lecturas se mapearon al genoma humano de referencia hg19 y el llamado de variantes se hizo con GATK. Debido a la baja prevalencia del fenotipo, se excluyeron todas las variantes con una frecuencia reportada por encima de 0.01% en el proyecto 1000 genomas, el servidor de variantes de exomas y el navegador ExAC. Asimismo, se excluyeron las variantes intergénicas, intrónicas y sinónimas. Se utilizó una herramienta bioinformática propia del Instituto de Genética Humana de Erlangen-Nuremberg para encontrar variantes homocigotas o heterocigotas compuestas que segregaran de acuerdo con un modo de herencia autosómico recesivo. Se llevó a cabo una búsqueda de variantes que cumplieran estas condiciones, tanto en todos los genes conocidos para AI, como a nivel de todo el exoma en busca de un nuevo gen candidato potencial. No se identificaron variantes potencialmente patogénicas en los genes conocidos para la enfermedad, pero se identificaron 8 nuevos genes potencialmente relacionados con AI. Las variantes en estos



genes se secuenciaron en el resto de la familia y se analizó su segregación, lo cual permitió descartar 7 de los 8 genes. El último gen, DHX37, permanecía como candidato con base en la segregación, pero las predicciones de patogenicidad con herramientas bioinformáticas generaban dudas de que fuera el causante de la enfermedad. Años después se actualizó la lista de genes conocidos para AI y volvió a correr el análisis, lo que permitió identificar la variante heterocigota p.Cys552Stop (NM_000888) en el gen ITGB6 en ambas personas afectadas. Existía la posibilidad de que las personas afectadas fueran heterocigotas compuestas, y que la segunda variante fuera de número de copias (duplicación o delección). Este tipo de variantes no se podían identificar confiablemente en los análisis de exoma de ese momento. Por lo tanto, se hizo un análisis indirecto de haplotipos para el gen ITGB6 en la familia, que permitió identificar que la segregación de alelos del gen era consistente con el modo de herencia autosómico recesivo. Ambas personas afectadas compartían los mismos dos haplotipos, cada uno de los progenitores tenía uno de ellos, y el resto de hermanos y hermanas presentaban uno u otro haplotipo (pero nunca ambos). Esto reforzó la evidencia de que la segunda variante era de número de copias. Seguidamente, se envió una muestra de sangre de una de las personas afectadas a un laboratorio comercial para la secuenciación de un panel de genes para AI (incluyendo detección de cambios en número de copias). Por este medio, se confirmó la presencia de la variante p.Cys552Stop y se identificó además una delección heterocigota de los exones 11 y 12 del gen ITGB6 (NM_000888) en el individuo afectado. Siete de los hijos e hijas de la pareja son portadores para una u otra variante. La variante que introduce un codón de terminación probablemente resulta en degradación de ARN mediada por antisentido; por su parte la delección elimina los dominios tipo EGF 2 y 3, incluyendo la cola β . Existe, por lo tanto, fuerte evidencia de que ambas variantes son patogénicas y resultan en pérdida de función. En resumen, pudimos determinar que la AI en la familia es causada por la herencia en forma heterocigota compuesta de dos variantes en el gen ITGB6, la variante p.Cys552Stop y una delección de los exones 11 y 12.

Detección de mutaciones en pacientes diagnosticados con Síndrome Cornelia de Lange (CdLS) en Costa Rica usando secuenciación de exomas

Allan Quesada 1, Sandra Silva 2†, Rebeca Campos 2

1 Facultad de Microbiología, Universidad de Costa Rica

2 Centro de Investigación en Biología Celular y Molecular (CIBCM), Universidad de Costa Rica

† Fallecida en diciembre 2022



Resumen

El Síndrome Cornelia de Lange (SCdL) es una enfermedad de origen genético que se diagnostica con base en sus características fenotípicas. Es causada por mutaciones en ocho genes principales que regulan o conforman la estructura del complejo proteico de la cohesina. En esta investigación se analizaron los exomas de catorce afectados costarricenses (1 a 48 años de edad) para determinar las variantes genéticas individuales. Se tomó una muestra de sangre periférica de los participantes a la cual se le aplicó un método de extracción de ADN mediante sucrosa (Grimberg et al., 1989). Estas muestras se enviaron a la compañía Novogene para ser secuenciadas y obtener los exomas de los participantes. El análisis de datos se realizó en el clúster CICIMA-UCR empleando herramientas bioinformáticas como GATK para la anotación de las variantes. Se encontraron mutaciones patogénicas en siete de los afectados y se sintetizaron los primers para confirmar dichas variantes a través de Secuenciación Sanger. Se alinearon las secuencias de cada participante con sus familiares y se analizaron en tríos o dúos para evidenciar la presencia de una mutación de novo en los afectados. En todos los siete casos las mutaciones fueron de novo. Para los demás participantes se realizará el análisis en todo el exoma para identificar mutaciones en nuevos genes que no se hayan reportado asociados a SCdL y se confirmarán por secuenciación Sanger. Con esta investigación se busca contribuir al conocimiento de este síndrome a nivel nacional e internacional al comparar las mutaciones con bases de datos públicas, así como dar apoyo a las familias al realizar el diagnóstico genético.

Recomendaciones sobre la estandarización de los datos biomédicos para facilitar su interoperabilidad, acceso, uso y gobernanza en el ámbito de la bioinformática clínica

Alberto Labarga

Experto en Ciencias de la Computación con más de veinte años en gestión de proyectos tecnológicos, principalmente relacionados con la salud y la biomedicina en universidades y centros de investigación.

Resumen:

En la era de la medicina personalizada, los datos biomédicos desempeñan un papel crucial. Estos datos, cuando se gestionan adecuadamente, pueden ser una fuente invaluable para descubrimientos científicos, mejores prácticas clínicas y políticas de salud optimizadas. Sin embargo, es fundamental que estos datos sean interoperables, accesibles, utilizables y gobernados adecuadamente. Con la adopción de estándares como OMOP-CDM, herramientas



como EGA y principios como FAIR, estaremos en el camino correcto hacia una medicina más informada y personalizada.

Predicción de adherencia al tratamiento con antidepresivos usando perfiles farmacogenéticos

José J. Morosoli^{1,2}, Penelope A. Lind¹, Nick G. Martin¹, Sarah E. Medland¹

¹ Mental Health & Neuroscience Research Program, QIMR Berghofer, Brisbane (Australia)

² School of Psychology, University of Queensland, Brisbane (Australia)

Un campo prometedor en la psiquiatría de precisión consiste en guiar el tratamiento farmacológico mediante la identificación de pacientes que portan variantes genéticas asociadas con el metabolismo de medicamentos (i.e., farmacogenética). A pesar del aumento significativo de publicaciones en el campo de la farmacogenética, hasta la fecha, esta tecnología ha tenido poco impacto en salud mental. Una de las principales barreras es la ausencia de estudios de replicación a gran escala que demuestren su utilidad clínica, especialmente para medicamentos asociados con trastornos de ansiedad y afectivos: los tamaños de muestra para las interacciones gen-medicamento con un alto nivel de evidencia para estos medicamentos oscilan entre 1 y 4,316 participantes (Mediana=131). Por lo tanto, incluso en los estudios más grandes de este tipo, el poder estadístico es relativamente bajo.

Para examinar la posible utilidad de la farmacogenética en la salud mental, comparamos de manera retrospectiva la adherencia al tratamiento entre participantes del Australian Genetics of Depression Study (AGDS) a quienes se les recetó de manera inadvertida un antidepresivo que coincidía con su perfil farmacogenético, y la adherencia al tratamiento en aquellos participantes a quienes se les recetó un medicamento que no hubiera contravenido las directivas actuales de farmacogenética en medicamentos antidepresivos. Esto es posible dado que AGDS cuenta con datos genotípicos y de prescripción y de atención médica a lo largo de 4.5 años en 11,768 participantes con experiencia en depresión residiendo en Australia.

Para ello, clasificamos a los participantes según su perfil de metabolización (por ejemplo, ultrarápido, normal, metabolizador pobre) para CYP2C19 y CYP2D6, los principales genes involucrados en la metabolización de medicamentos antidepresivos. En particular, utilizamos un programa llamado PharmCAT capaz de identificar variantes farmacogenéticas de interés en datos genéticos y convertir esos genotipos en haplotipos y fenotipos. PharmCAT es un programa de acceso público basado en Python. PharmCAT es más preciso que programas similares, además de encontrarse actualmente en constante desarrollo, recibiendo actualizaciones frecuentes con los últimos descubrimientos en farmacogenéticas. Por último, analizamos las diferencias en la duración e interrupción del medicamento entre ambos grupos de usuarios.



Nuestros resultados muestran que, en general, las pautas actuales de PGx no muestran patrones significativamente diferentes de adherencia al tratamiento entre los participantes concordantes y discordantes con PGx, pero los resultados difieren para antidepressivos específicos (por ejemplo, efecto esperado para venlafaxina, efecto opuesto para es/citalopram).

Compensación de dosis génica como blanco en cáncer: propiedad emergente de redes complejas de regulación

Rodrigo Mora Rodríguez, PhD.

El cáncer está caracterizado por altos niveles de aneuploidía y esto representa una paradoja ya que la alteración de un solo cromosoma es letal para células normales. Esta pregunta centenaria podría ser parcialmente contestada por la hipótesis de la compensación de dosis génica donde se reprime el exceso de expresión de ciertos genes que conducirían a letalidad celular tras sobrepasar límites de error durante la evolución del cáncer. De hecho, se ha postulado que los oncogenes tienen una zona de cáncer donde una ligera sobreexpresión apoya el crecimiento celular pero niveles mayores llevan a la inducción de apoptosis. Por lo tanto, la inhibición de mecanismos de compensación específicos posee un enorme potencial terapéutico de alta especificidad contra células aneuploides. Nuestro trabajo llegó a la identificación de varios genes candidatos basado en criterios de variación en expresión y números de copias así como a la construcción de una compleja red regulatoria de miRNAs y factores de transcripción potencialmente modulando este proceso. Entonces, optamos por un abordaje de biología de sistemas que llevó al desarrollo de una plataforma computacional llamada BioNetUCR para la construcción automática de modelos matemáticos de miRNAs y factores de transcripción. Utilizando esta plataforma fue posible llevar a una alta simplificación de un modelo postulando un potencial mecanismo de compensación de dosis génica para el oncogen Myc, mediado por el retrocontrol negativo con 3 miRNAs del cluster miR-17-92, capaz de recapitular el comportamiento emergente de la red compleja. Para su validación experimental desarrollamos una novedosa técnica de tug-of-war genético que permitió la demostración experimental de este proceso así como la validación de los circuitos involucrados en este proceso. Esto representa además una potencial plataforma experimental para la evaluación de posibles moléculas capaces de interferir con este fenómeno así como para valorar su potencial terapéutico. Además, en este trabajo se ha logrado caracterizar las propiedades cinéticas de los circuitos que llevan a una potencial compensación de dosis génica y valorar su impacto en sets de datos de supervivencia de pacientes. Por último, la interferencia de este proceso ha demostrado que la inducción de muerte celular se da de forma específica en células con mayor número de copias de Myc, lo que representa un primer paso hacia una evaluación sistemática del papel de la compensación de dosis génica en la robustez del cáncer aneuploide.



Estresores psicosociales y envejecimiento epigenético

Edward Antonio Ruiz Narváez

Departamento de Ciencias de la Nutrición, Escuela de Salud Pública de la Universidad de Michigan, Ann Arbor, Michigan, USA

Las mujeres Afro-Americanas en los Estados Unidos presentan una mayor carga de condiciones crónicas tales como obesidad, diabetes tipo 2 e hipertensión comparadas a mujeres blancas. La evidencia disponible muestra que el ser expuestas a estresores psicosociales puede contribuir a estas diferencias raciales en salud. La discriminación racial es un estresor psicosocial al cual se encuentran expuesta gran parte de la población Afro-Americana en los Estados Unidos. El presente estudio examina la hipótesis que el ser expuesto a discriminación racial resulta en la aceleración de envejecimiento biológico. Para probar esta hipótesis se midió metilación del ADN en 384 mujeres Afro-Americanas que son participantes del estudio prospectivo “Black Women’s Health Study”. El envejecimiento biológico se calculó a través de varios relojes epigenéticos que están basados en la metilación del ADN. Se encontró que las mujeres que estuvieron más expuestas a discriminación racial mostraron entre uno a dos años adicionales de envejecimiento biológico. Estos resultados muestran un mecanismo potencial (envejecimiento biológico) por el cual los estresores psicosociales pueden contribuir al desarrollo de enfermedades crónicas. En particular, los resultados muestran como la discriminación racial puede resultar en problemas de salud en poblaciones minoritarias.

Enfoques multiómicos de la salud y la enfermedad

Ana Tereza Ribeiro

Investigadora del Laboratorio Nacional de Computación Científica/MCTI donde coordina el Laboratorio de Bioinformática y la Unidad de Genómica Computacional Darcy Fontoura de Almeida.

Las enfermedades infecciosas representan una amenaza global y, como tal, requieren coordinación de esfuerzos para permitir la detección rápida de patógenos emergentes, como el SARS-CoV-2. Se debe fomentar una búsqueda activa para generar objetivos que puedan usarse como predictores de la gravedad de la enfermedad para ser utilizados en proyectos de intervención de salud pública para prevenir casos fatales. A través de la secuenciación viral y sus huéspedes es posible comprender los mecanismos genéticos y moleculares asociados a la patogénesis, así como las formas graves de manifestación de estas enfermedades. Se



presentarán datos de estudios realizados para COVID, ZIKV, CHICK y otras enfermedades virales, integrando datos de varias capas ómicas (genómica viral, exoma y transcriptoma humano) y técnicas de Inteligencia Artificial para extraer conocimiento de los datos generados.

Diseño de Experimentos (DoE) e Inteligencia Artificial: sinergia en el manejo de datos para el desarrollo de nanomedicinas

Luis Castillo Henríquez^{1,2,3,4,*}, Yohann Corvis¹, Alain Guillaume², Luc Kalshoven², José Vega Baudrit³

¹Université Paris Cité, CNRS, INSERM, UTCBS, Chemical and Biological Technologies for Health Group (utcbs.u-paris.fr), F-75006 Paris, France

²EuroAPI France, Particle Engineering and Sizing Department, F-63480 Vertolaye, France

³Laboratorio Nacional de Nanotecnología (LANOTEC), Centro Nacional de Alta Tecnología (CeNAT), San José 1174-1200, Costa Rica

⁴Laboratorio de Físicoquímica Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad de Costa Rica, San José 11501-2060, Costa Rica

*Contacto: luis.castillo-henriquez@etu.u-paris.fr

La nanomedicina representa una revolución en el campo de la medicina para una amplia gama de enfermedades. Sin embargo, su desarrollo es un proceso intrincado que requiere la optimización de múltiples variables. Ante este panorama, la combinación de Diseño de Experimentos (DoE) e Inteligencia Artificial (IA) está revolucionando el manejo de datos y la toma de decisiones en la investigación y desarrollo de terapias innovadoras.

El DoE es una metodología que permite diseñar experimentos de manera sistemática y eficiente, optimizando la información obtenida de cada ensayo. Esta herramienta se utiliza para evaluar la influencia de múltiples factores, permitiendo reducir el número de experimentos requeridos, ahorrando tiempo y recursos, y acelerando el proceso de desarrollo [1]. La IA, en particular el aprendizaje automático a través de herramientas de Machine Learning (ML) como las Redes Neuronales Artificiales (Artificial Neural Networks, ANN), es una herramienta poderosa para analizar datos complejos. En el contexto de las nanomedicinas, la IA puede extraer patrones, identificar correlaciones y predecir resultados, lo que resulta fundamental para la toma de decisiones informadas [2].

La verdadera innovación se produce cuando se combinan estas dos poderosas herramientas. Lo anterior acelera el desarrollo de nanomedicinas, reduce costos, mejora la eficacia y brinda información más confiable para la toma de decisiones. Ejemplos exitosos como el caso de liposomas y nanocristales, demuestran su aplicabilidad en el desarrollo de sistemas



nanoparticulados innovadores. Aunque existen desafíos, la sinergia promete un futuro emocionante en la nanomedicina, con tratamientos más precisos y personalizados.

Referencias:

- [1] E.M. Williamson, Z. Sun, L. Mora-Tamez, R.L. Brutchey, Design of Experiments for Nanocrystal Syntheses: A How-To Guide for Proper Implementation, *Chem. Mater.* 34 (2022) 9823–9835. <https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.2c02924>.
- [2] R. Rebollo, F. Oyouun, Y. Corvis, M.M. El-Hammadi, B. Saubamea, K. Andrieux, N. Mignet, K. Alhareth, Microfluidic Manufacturing of Liposomes: Development and Optimization by Design of Experiment and Machine Learning, *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 14 (2022) 39736–39745. <https://doi.org/10.1021/acsami.2c06627>.

Mecanismo del efecto inmunoestimulante del producto bacteriano violaceína

Alfonso J. García Piñeres, PhD.

Resumen:

La violaceína es un pigmento natural indólico de color púrpura, aislado de la bacteria *Chromobacterium violaceum*, para el que se han descrito múltiples actividades biológicas. En este trabajo, estudiamos el efecto de la violaceína en diferentes líneas celulares inmunes: THP1, MonoMac6, ANA-1 y Raw 264.7, así como en células mononucleares de sangre periférica humanas (PBMCs). Se observó una estimulación de la producción de TNF- α en macrófagos murinos (ANA-1 y Raw 264.7). En PBMCs, se detectó la secreción de IL-6 y IL-1 β . Obtuvimos evidencia sobre el mecanismo molecular de la activación celular determinando el patrón de expresión de mRNA luego del tratamiento con violaceína en células Raw 264.7. La incubación con violaceína indujo la activación de rutas relacionadas con una respuesta inmune e inflamatoria. Experimentos con células HEK 293 transfectadas con TLR mostraron que la violaceína activa la ruta de señalización del receptor hTLR8 y no la ruta del receptor hTLR7. También mostramos que el efecto de violaceína sobre PBMCs puede ser suprimido por el antagonista específico de hTLR8, CU-CPT9a. Por último, estudiamos in silico la interacción molecular de hTLR8 con violaceína y obtuvimos evidencia de que el compuesto puede ligar hTLR8 de manera similar a compuestos imidazoquinolínicos. Nuestros resultados sugieren que la violaceína podrían tener potencial para su aplicación en futuras estrategias de terapia inmune.



Evolución de clusters biosintéticos en genomas de Pseudonocardia asociadas a hormigas: búsqueda de nuevos antibióticos

Gabriel Vargas Asensio , PhD.

Actualmente el mundo se enfrenta a una crisis de patógenos resistentes a antibióticos. Es fundamental encontrar nuevos antimicrobianos, así como estudiar los mecanismos genéticos naturales utilizados por las bacterias para producir diversidad en sus antimicrobianos. Las actinobacterias pertenecientes al género *Pseudonocardia* establecen relaciones simbióticas defensivas con diversos linajes de hormigas productoras de hongos (*Attini*) para proteger los cultivos de sus huéspedes del micoparásito especializado *Escovopsis*. Para mantener su papel en la simbiosis, *Pseudonocardia* debe desarrollar mecanismos genéticos para generar variación en sus moléculas antimicrobianas y así controlar eficazmente a *Escovopsis*. Como parte de este estudio aislamos más de 200 cepas de *Pseudonocardia* a partir de colonias de cuatro géneros de hormigas *attini* en Costa Rica (la mayoría de la Estación Biológica La Selva, LSBS), y analizamos su capacidad para inhibir el crecimiento de 24 cepas bacterianas y fúngicas diferentes. Según su perfil antimicrobiano, seleccionamos los aislamientos más prometedores para la secuenciación del genoma y produjimos ensamblajes híbridos de alta calidad que combinan lecturas de Illumina con PacBio. Las lecturas de Illumina también se emplearon para predecir plásmidos. Estos ensamblajes se utilizaron para hacer una comparación genómica y para extraer grupos de genes biosintéticos (BGC). Utilizamos los BGC de selvamicina como modelo para el estudio de la evolución de las BGC en *Pseudonocardia*. Los resultados del bioensayo mostraron variabilidad en la capacidad de inhibición del crecimiento de los aislamientos de *Pseudonocardia*. Los aislamientos más activos se obtuvieron de hormigas *Apterostigma*. Todos los genomas secuenciados hasta ahora ($n = 39$) codificaron varios BGC (entre 18 a 29), y se predijeron plásmidos para todos ellos. Un árbol filogenómico de *Pseudonocardia* asociada a hormigas mostró la presencia de al menos tres genotipos nuevos. Se encontraron varias funciones enriquecidas en los genomas de LSBS, incluidos genes implicados en el metabolismo del carbono, la biosíntesis y la regulación de antimicrobianos. Nuestra hipótesis es que existen mecanismos genéticos que involucran plásmidos que podrían promover la evolución y diversidad de los BGC. EL BGC de selvamicina se encontró en dos linajes de *Pseudonocardia*, uno de los cuales contiene el BGC en un plásmido. Un análisis



evolutivo del BGC de la selvamicina mostró valores bajos de Fst entre las versiones de plásmido y cromosoma, lo que sugiere la permanencia de alelos en los dos contextos genómicos. Los genomas de Pseudonocardia de las hormigas de Costa Rica codifican por BGC que producen antimicrobianos eficaces contra hongos patógenos. Nuestros datos respaldan que los plásmidos están involucrados en la evolución y diversidad de BGC en Pseudonocardia.