



## **ESCUELA DE INVIERNO · 2024**

### **1- Nombre del curso: Introducción a la Metagenómica y Bioinformática del Microbioma Humano – Facultad de Ciencias Médicas - UNLP**

El microbioma es el conjunto de microorganismos presentes en un hábitat determinado del cuerpo humano, sus genes, productos proteicos y metabólicos. El microbioma desempeña un papel crucial en la salud de los individuos, determinando aspectos metabólicos, inmunológicos y neurológicos asociados al desarrollo de diversas enfermedades. Las tecnologías de secuenciación de próxima generación (NGS) han dado lugar a la metagenómica, disciplina que permite analizar el contenido genómico de todas las bacterias, virus, hongos y otros microorganismos presentes en una muestra. Esto proporciona una herramienta de gran utilidad para caracterizar la estructura y la función metabólica de los microbiomas.

### **2- Destinatarios:**

El curso está dirigido a estudiantes de postgrado de las facultades de Ciencias Médicas, Veterinarias, Odontológicas, Exactas, Biológicas y Naturales que deseen introducirse al análisis de microbiotas y microbiomas mediante el estudio de procedimientos de secuenciación de metagenomas y el análisis de datos mediante herramientas bioinformáticas. En este curso, los participantes podrán reconocer las aplicaciones que tiene la metagenómica brindando soluciones al estudio de microbiomas para abordar diversas problemáticas en diferentes ámbitos relacionados con la salud humana integrado conocimientos provenientes de la microbiología, bioquímica, biología molecular y la bioinformática.

Se requiere de conocimientos computacionales básicos y acceso a una computadora estándar para poder acceder a los contenidos audiovisuales del curso y utilizar aplicaciones web. Quienes dispongan de conocimientos avanzados de informática podrán hacer uso de los scripts que se brindan para el análisis de datos.

### **3- Duración:**

El curso se extenderá a lo largo de dos semanas con una duración de 30 horas distribuidas en 7 clases asincrónicas disponibles en el AulasWeb y 3 encuentros sincrónicos a través de la plataforma Zoom.

### **4- Planificación de la propuesta:**

#### **a) Presentación docente**

**Dr. Martín Carlos Abba:** Investigador Independiente del CONICET en el Centro de Investigaciones Inmunológicas Básicas y Aplicadas (CINIBA), Facultad de Ciencias Médicas – UNLP. Docente coordinador de Bioinformática, Microbiología (FCV-UNLP). Área de especialización: más de 100 trabajos publicados en oncogenómica y biología computacional de plataformas ómicas (NGS).

**Dra. Laura Alejandra Gliosca:** Profesora Regular Asociada de la Cátedra de Microbiología y Parasitología, Facultad de Odontología – UBA. Directora del Laboratorio de Diagnóstico Microbiológico y Molecular, Facultad de Odontología - UBA. Área de especialización: Microbiología clínica y de la microbiota oral mediante secuenciación dirigida.

**Dr. Ezequiel Lacunza:** Investigador Adjunto del CONICET en el Centro de Investigaciones Inmunológicas Básicas y Aplicadas (CINIBA) de la Facultad de Ciencias Médicas – UNLP. JTP en la Cátedra de Biología de la FCM-UNLP. Área de especialización: Oncogenómica y Bioinformática de metagenomas y metatranscriptomas y transcriptomas.

## **b) Presentación de índice de temas/contenidos**

1) El programa del curso se encuentra organizado en cuatro unidades temáticas que se describen a continuación.

### **Unidad #1: Introducción al Microbioma Humano.**

Conceptos generales sobre la microbiota y el microbioma humano: estructura, función, metagenoma de referencias. Descripción de las bacterias, arqueas, virus, hongos y protistas que forman el microbioma. El microbioma oral e intestinal y su rol en el desarrollo de enfermedades. Conceptos ecológicos y funcionales sobre el microbioma: eubiosis y disbiosis. El proyecto Microbioma Humano (NIH-HMP) y bases de datos relacionadas.

### **Unidad #2: Metagenómica de Microbiomas.**

Estrategias basadas en secuenciación NGS para la caracterización de microbiomas. Estudio de la diversidad microbiana mediante secuenciación de amplicones dirigidos al ARNr 16S/18S/ITS. Conceptos generales: desde la toma de la muestra, purificación del ADN, secuenciación, estructura de un archivo fastq, controles de calidad de secuencias e identificación de taxa. Asignación de taxonomía; generación de tablas ASV/OTU, control de calidad, QIIME2 (Quantitative Insights Into microbial Ecology). Análisis de la complejidad del microbioma: rarefacción, diversidad alfa y beta. Comparación de comunidades microbianas, mapas de calor, árboles filogenéticos, análisis de coordenadas principales, etc.

### **Unidad #3: Análisis funcional y bioinformática de microbiomas.**

Estudio de la diversidad microbiana y predicción de vías metabólicas asociadas mediante secuenciación de metagenomas (shotgun sequencing) y metatranscriptomas (RNA sequencing). Conceptos generales: desde la toma de la muestra, purificación del ADN, secuenciación, controles de calidad e identificación de taxa y rutas metabólicas. Implementación de flujos de trabajo bioinformáticos para el preprocesamiento y análisis de datos en Python y R/Bioconductor: bioBakery workflows (KneadData > MetaPhlAn > HUMAnN), MaAsLin2, Phyloseq, etc.

### **Unidad #4: Estudio del microbioma en investigación epidemiológica.**

Diseño e interpretación de resultados combinando microbioma, genética del huésped y datos ambientales. Microbiota específica de la cavidad bucal; papel en la salud y la enfermedad. Alteraciones del microbioma en el desarrollo de enfermedades neoplásicas del tracto gastrointestinal. Alteraciones del microbioma asociadas al VIH/SIDA.

2) Recursos y materiales:

**I Guías de estudio:** Se desarrollará un texto guía con los conceptos teóricos más relevantes para cada una de las cuatro unidades temáticas. Esto facilitará que los alumnos puedan hacer una introducción efectiva a los contenidos esenciales y además tener acceso a referencias bibliográficas seleccionadas por los docentes las cuales estarán disponibles para su libre descarga en el aula virtual del curso.

**II Bibliografía:**

- Christensen H, editor. **Introduction to bioinformatics in microbiology.** Cham, Switzerland: Springer International Publishing; 2018 Nov 27.
- Lema NK, Gameda MT, Woldesemayat AA. **Recent Advances in Metagenomic Approaches, Applications, and Challenges.** Current Microbiology. 2023 Nov;80(11):347.
- Aguiar-Pulido V, Huang W, Suarez-Ulloa V, Cickovski T, Mathee K, Narasimhan G. **Metagenomics, metatranscriptomics, and metabolomics approaches for microbiome analysis: supplementary issue: bioinformatics methods and applications for big metagenomics data.** Evolutionary Bioinformatics. 2016 Jan;12:EBO-S36436.
- Hernández M, Quijada NM, Rodríguez-Lázaro D, Eiros JM. **Aplicación de la secuenciación masiva y la bioinformática al diagnóstico microbiológico clínico.** Revista Argentina de Microbiología. 2020 Apr 1;52(2):150-61.
- Vázquez-Euán R, Vargas-Albores F, Martínez-Córdova LR, Martínez-Porchas M. **Metagenómica como herramienta para el estudio de comunidades microbianas en diversas disciplinas agropecuarias.** Microbiología Ambiental en México. 2017.
- Bolyen E, Rideout JR, Dillon MR, Bokulich NA, Abnet CC, Al-Ghalith GA, Alexander H, Alm EJ, Arumugam M, Asnicar F, Bai Y. **Reproducible, interactive, scalable and extensible microbiome data science using QIIME 2.** Nature Biotechnology. 2019 Aug;37(8):852-7.
- Beghini F, McIver LJ, Blanco-Míguez A, Dubois L, Asnicar F, Maharjan S, Mailyan A, Manghi P, Scholz M, Thomas AM, Valles-Colomer M. **Integrating taxonomic, functional, and**

**strain-level profiling of diverse microbial communities with bioBakery 3.** eLife. 2021 May 4;10:e65088.

- Chiu CY, Miller SA. **Clinical metagenomics.** Nature Reviews Genetics. 2019 Jun;20(6):341-55.

**III. Sitios de interés:** A continuación se listan algunos de los sitios web que se utilizarán durante la cursada y que estarán disponibles desde el aula virtual.

The Human Microbiome Project: <https://portal.hmpdacc.org/>

The Human Microbiome Bioactives Resource:  
<https://portal.microbiome-bioactives.org/>

bioBakery Workflows: <https://huttenhower.sph.harvard.edu/>

MiDSystem: <http://midsystem.cgm.ntu.edu.tw/meta/>

Bioconductor: <https://www.bioconductor.org/>

QIIME2: <https://qiime2.org/>

**IV. Los recursos gráficos.** Se dispone de una cantidad diversa de material gráfico y audiovisual desarrollado por los docentes que permitirán articular con los contenidos teóricos y prácticos de una manera agradable y de alta calidad con el entorno educativo con la finalidad de facilitar el proceso de aprendizaje.

### c) Cronograma

En el siguiente diagrama de Gantt se muestran las actividades asincrónicas y sincrónicas a lo largo de las dos semanas de duración del curso. Los contenidos asincrónicos consistirán en presentaciones grabadas y guías de actividades que se irán liberando de manera gradual a medida como se indica en el diagrama. Las unidades temáticas #1, #2 y #3 se desarrollarán mediante actividades asincrónicas con 2 o 3 clases grabadas por unidad, mientras que la unidad temática #4 se dictarán en tres clases sincrónicas una en la primera semana y dos en la segunda semana, cada una a cargo de cada uno de los docentes que forman parte del curso. Los alumnos podrán interactuar con los docentes mediante mensajes en el foro educativo, donde los docentes contestarán las consultas efectuadas diariamente. Aparte de los contenidos audiovisuales, cada unidad temática contará con una sección de Lecturas Recomendadas alguna de ellas rotuladas como obligatorias y otras como optativas y una sección con una guía de actividades prácticas con ejercicios de uso de programas y/o apps de bioinformática. La evaluación final se realizará el viernes 6 de septiembre mediante el uso de un cuestionario con preguntas de opciones múltiples y preguntas con respuestas para desarrollar.

Mes Día	Ultima semana de Agosto					Primer semana de Septiembre						
	L26	M27	M28	J29	V30	S31	D1	L2	M3	M4	J5	V6
<b>Unidad #1</b>												
<b>Unidad #2</b>												
<b>Unidad #3</b>												
<b>Unidad #4</b>												
<b>Evaluación</b>												

  

Clase asincrónica	
Clase sincrónica	
Evaluación	

#### **d) Actividades:**

En el aula virtual se van a desarrollar las siguientes actividades:

1) **Semana de ambientación:** la semana previa a la fecha de inicio del curso será habilitado el acceso al aula virtual donde los alumnos encontrarán un video de bienvenida donde se les explicará brevemente la modalidad del curso y el manejo esencial del aula virtual así como todas aquellas herramientas asincrónicas y sincrónicas con las que podrán interactuar con los docentes. Se solicitará que cada alumno se presente mediante el uso del foro y que tome una breve encuesta implementada mediante un formulario de google respecto de sus conocimientos previos en la temática abordada en el curso así como en el manejo de herramientas computacionales. En dicha semana los alumnos podrán familiarizarse con la estructura y organización del curso (tendrán acceso al cronograma de actividades, al programa completo y a la bibliografía general del curso) y deberán completar sus perfiles personales (foto, ocupación, datos de filiación, etc.).

2) **Inicio del curso:** El lunes 26 de agosto se dará inicio a las actividades programadas donde se habilitarán las presentaciones asincrónicas introductorias en forma de videos mp4 con sus correspondientes versiones ppt o pdf para que el alumno las pueda descargar. Cada clase estará acompañada de lecturas recomendadas obligatorias (desarrolladas por el plantel docente) y optativas (sugerencias bibliográficas seleccionadas).

3) **Desarrollo del curso:** los días sucesivos se irán liberando los contenidos de acuerdo a lo estipulado en las cuatro unidades temáticas, algunas de las unidades temáticas (#2 y #3) contarán con una guía de actividades prácticas referente al uso de programas y/o recursos bioinformáticos para

el análisis e interpretación de datos genómicos y microbiomas. Las tres clases sincrónicas se programaron una al final de la primera semana y las otras dos al final de la segunda semana previas a la evaluación. De manera que las clases sincrónicas se emplearán no solo para brindar nuevos contenidos sino como instancia de consultas e interacción general con el alumnado. Presentación de las **actividades que acompañan los materiales y recursos presentes en la propuesta:** pueden ser individuales o grupales, de análisis bibliográfico, recuperación de la propia práctica, ensayos, informes de avance, foros, casos, mini proyectos, etc., en función no solo de las herramientas disponibles en el entorno, sino de los objetivos propuestos por el módulo y el desarrollo del contenido.

**Nota:** Siguiendo lo expuesto en el Sistema de Educación a Distancia (SIED) de la UNLP, se establece un promedio de 5 horas por semana de dedicación de trabajo de los estudiantes, sea en actividades de lectura o de realización de otro tipo de actividades (análisis de casos, participación en debates, reportes/informes, etc.).

4) **Evaluación:** la aprobación del curso requerirá asistencia al 80% de las clases sincrónicas y a la visualización de las clases asincrónicas y de las lecturas obligatorias las cuales se monitorean mediante los recursos del AulaWeb. Además el alumno deberá presentar la resolución de las guías de trabajos prácticos y del examen final el cual se desarrollará por intermedio del AulaWeb.

#### **e) Interacción entre los actores**

La interacción entre los alumnos y los docentes se articulará mediante foros (foro de presentación al inicio del curso y foro de encuentro a lo largo de toda la cursada) donde los alumnos volcarán sus consultas y los docentes podrán responder a ellas, mediante el desarrollo de actividades prácticas en

forma de ejercicio a contestar en el AulaWeb y mediante la interacción directa de los alumnos y los docentes en las tres clases sincrónicas donde se dedicará una parte de la cursada a responder consultas del alumnado.