

## CURSO BIOINFORMÁTICA EN CIENCIAS DE LA SALUD

### FUNDAMENTACIÓN

Según las definiciones más sencillas, la bioinformática es “la aplicación de tecnología de computadoras a la gestión y análisis de datos biológicos”. Así como suena parecería no tener mucha relación con las ciencias de la salud, pero es todo lo contrario.

El análisis de datos biológicos al que se refiere la definición abarca un amplio espectro de información, desde las grandes bases de datos que incluyen a todas las especies vivientes del planeta, pasando por la información del genoma humano y de otras especies, así como los repositorios de revistas y libros que abarcan toda la información científica acumulada hasta el día de hoy.

Las ciencias de la salud modernas, entre ellas la odontología y la medicina, deben ser ágiles, eficientes y actualizadas. El paciente ya no es solo su cuerpo y sus síntomas, sino que además posee un gran cúmulo de información en sus células y en sus genes, información que se complementa cada vez más con los signos observados por el profesional y los síntomas percibidos por el paciente, lo que en conjunto permitirá la aplicación de tratamientos cada vez más precisos.

La bioinformática ha proveído de las herramientas informáticas necesarias para el desarrollo de un gran número de aplicaciones en el área de la salud, como por ejemplo aquellas que se utilizan para el análisis de la información que se encuentra en nuestro ADN. Entre estas aplicaciones podemos destacar el diagnóstico a nivel molecular de las enfermedades genéticas, lo que ha permitido aplicar tratamientos preventivos aun antes de que aparezcan los síntomas de este tipo de padecimientos.

Por otro lado, la investigación en ciencias de la salud avanza a una velocidad cada vez mayor, lo cual se ve plasmado en publicaciones periódicas, un gran número de ellas de libre acceso, que amplían de manera exponencial las bases de datos existentes. La bioinformática ha permitido organizar esas publicaciones, de manera de facilitar la búsqueda minuciosa y detallada de aquello que necesita el profesional para avanzar en sus diagnósticos.

Pero muchas de las carreras tradicionales desgraciadamente se niegan a incorporar nuevos conocimientos y aplicaciones que no tengan que ver con el contacto directo con el paciente. Por otro lado, la complicada agenda de la mayoría de los profesionales muchas veces los encuentra con poca predisposición para actualizarse en sus áreas, porque creen que eso ocupa mucho tiempo y que en algunos casos “ya se sabe todo lo que hay que saber”.

Es por ello que la incorporación de la bioinformática se ha visto resistida en la mayoría de los programas de las carreras de nuestro país. Mientras tanto, en países desarrollados ha comenzado a formar parte de programas que buscan formar “profesionales de la salud del futuro”, quienes una vez formados serán capaces de trabajar en el área “translacional”, a la cual podríamos definir como la que busca llevar los descubrimientos de la mesada del laboratorio directamente al paciente, con la menor cantidad de intermediarios posibles, que es lo que hasta ahora ha impedido la aplicación

de terapias efectivas, por necesitarse largos procesos de pruebas, a veces de diez años o más, hasta que un tratamiento llega al paciente que lo necesita.

En relación al punto anterior, ha comenzado a estar en boga el concepto de “medicina personalizada”. Esto se refiere a la aplicación de tratamientos o de medicinas “hechas a medida”, a partir del diagnóstico basado en signos, síntomas e información genética del paciente. Esto permitirá, por ejemplo, que algunos tipos de cáncer característicos de cada paciente -que en el área de odontología abarcaría los del tipo oral- puedan ser analizados a nivel molecular, y que a partir de los datos bioinformáticos obtenidos se diseñe una droga o un tratamiento personal que ataque específicamente a ese tumor de manera efectiva y definitiva.

Es por ello que se ha diseñado un curso teórico-práctico de bioinformática que sea atractivo para los profesionales de la salud, de manera que los asistentes comprendan la importancia de esta disciplina en la práctica de la medicina del futuro, que en otros países ya podríamos decir que es del presente, y puedan comenzar a aplicar los conocimientos adquiridos en sus respectivas profesiones.

## OBJETIVOS

Introducir a los profesionales de la salud en el complejo mundo de los sistemas de información, y enseñarles cómo las tecnologías de la información colaboran en mejorar la calidad, seguridad y costo efectividad de la atención del paciente.

Lograr que los estudiantes de profesionales de la salud puedan integrar y analizar la compleja información biomédica de que se dispone en este momento, dependiente a su vez del progresivo desarrollo tecnológico y científico, a través de un correcto uso de los motores de búsqueda y bases de datos especializados existentes, y que puedan a su vez ser capaces de integrar toda esta información para beneficio del paciente.

## CONTENIDOS

### **Unidad I: Conceptos básicos para bioinformática**

- Introducción al curso.
- Introducción a la computación. Clasificación de Computadoras. Sistemas Operativos (MS-DOS, MS-Windows, Unix, Linux). Internet y redes de cómputo. Exploradores y herramientas de búsqueda.
- Introducción y reseña histórica de la bioinformática.
- Incorporación de la bioinformática a las ciencias de la salud para diagnóstico y tratamiento (1,2).

## **Unidad II: Bases de datos bibliográficas en ciencias de la salud**

- Medline. Características. Dimensiones actuales.
- PubMed. Vocabulario controlado: los términos MeSH.
- Operadores booleanos. Truncamiento y entrecomillado. Utilización de filtros, historial y portapapeles.
- Publicaciones de acceso abierto (Open Source) y por suscripción.
- Otras fuentes de información: LILACS, SciELO, Cochrane Library, MedlinePlus, Clinical Trials, Medscape.
- Acceso a textos completos: FreeMedicalJournals, Directory of Open Access Journals, BioMed Central.
- Actividad: búsqueda de bibliografía especializada en bioinformática aplicada a la odontología y a la medicina.

## **Unidad III: Introducción a las bases de datos biológicas**

- Descripción de formatos de secuencias.
- Obtención de datos a partir de bases de datos primarias.
- Edición y editores de secuencias.
- Diferentes tipos de formatos de datos moleculares y convertidores de formatos.
- Bases de datos especializadas (3).
- Actividad: presentación de publicaciones relacionadas con bases de datos de enfermedades hereditarias (4) y el microbioma humano en patologías orales (5).

## **Unidad IV: Alineamiento de pares de secuencias, alineamientos múltiples y búsqueda de similitudes**

- Introducción al alineamiento de secuencias.
- Alineamiento de pares de secuencias.
- Alineamientos globales y locales.
- Introducción al alineamiento múltiple de secuencias.
- Clasificación de las técnicas para la producción de alineamientos múltiples.
- Editores de alineamientos.
- Introducción a la búsqueda de similitudes en bases de datos.
- Búsqueda de similitudes en bases de datos con FASTA y BLAST.
- Interpretación estadística de los resultados de búsquedas en bases de datos.
- Actividad: presentación de casos/problemas que conducirán a la búsqueda de secuencias específicas, realizar su alineamiento, y encontrar similitudes y/o diferencias que lleven a un diagnóstico de enfermedades puntuales.

## **Unidad V: Predicción de estructura de ácidos nucleicos y proteínas**

- Principios de la predicción de estructura secundaria de ácidos nucleicos.

- Componentes estructurales del ARN y el ADN.
- Aspectos termodinámicos de la estabilidad de la estructura de ácidos nucleicos.
- Predicciones a partir de alineamientos.
- Introducción a la predicción de la estructura de proteínas.
- Clasificación de proteínas. Niveles de estructura. Descripción de los componentes estructurales de proteínas. Análisis cristalográfico.
- Bases de datos de clasificación de estructuras
- Introducción a los métodos de predicción de estructura de proteínas. Métodos 1D, 2D y 3D.
- Métodos para la predicción de estructura secundaria de proteínas.
- Predicción de la estructura 3D. Modelación por homología.
- Actividad: análisis de estructuras y dominios de proteínas asociadas a enfermedades hereditarias, partiendo desde la base de datos de herencia Mendeliana (OMIM) (6).

#### **Unidad VI: Diseño de experimentos en biología molecular e introducción al análisis con microarreglos**

- Diseño asistido por computadora de estrategias experimentales en Biología Molecular.
- Diseño de iniciadores para PCR y sondas.
- Análisis con enzimas de restricción.
- Introducción al análisis de expresión diferencial mediante microarreglos de DNA.
- Diseño de sondas para microarreglos.
- Herramientas para la interpretación de resultados del análisis de expresión con microarreglos.
- Next-Generation Sequence: análisis por secuenciación de genomas y otras aplicaciones.
- Actividad: presentación de publicaciones relacionadas con análisis de expresión con microarreglos en odontología (7) y medicina (8).

#### **Unidad VII: Aplicaciones de la bioinformática en ciencias de la salud**

- Conceptos y manejo de información en disciplinas “-ómicas”: genómica, proteómica, lipidómica, metabolómica, microbiómica.
- Integración de las disciplinas “ómicas” en patologías orales y médicas. Diagnóstico, pronóstico y tratamiento.
- El futuro en las ciencias de la salud: genética traslacional, medicina personalizada, farmacogenética.
- Actividad: presentación de publicaciones relacionadas con disciplinas ómicas (9), genética translacional (10), medicina personalizada (11) y farmacogenética (12).

#### **Unidad VIII: Actividad de evaluación final**

- Análisis de la bibliografía presentada en el curso y entregada a los alumnos durante el cursado del mismo.

- Exposición PowerPoint de los manuscritos seleccionados sobre bioinformática en ciencias de la salud por parte de los alumnos.
- Discusión sobre los trabajos expuestos. Perspectivas futuras del área.

## BIBLIOGRAFÍA

### **Citada en el programa (será entregada a los alumnos por dropbox o a través de un aula virtual)**

1. Singaraju, S., Prasad, H., & Singaraju, M. (2012). Evolution of dental informatics as a major research tool in oral pathology. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 16(1):83-87.
2. Chen, M., & Hofestädt, R. (2006). A medical bioinformatics approach for metabolic disorders: biomedical data prediction, modeling, and systematic analysis. *J. Biomed. Inform.* 39(2):147-159.
3. Zou, D., Ma, L., Yu, J., & Zhang, Z. (2015). Biological databases for human research. *Genomics Proteomics Bioinformatics.* 13(1):55-63.
4. Blau, N., Shen, N., & Carducci, C. (2014). Molecular genetics and diagnosis of phenylketonuria: state of the art. *Expert Rev. Mol. Diagn.* 14(6):655-671.
5. Parahitiyawa, N.B., Scully, C., Leung, W.K., Yam, W.C., Jin, L.J., & Samaranayake, L.P. (2010). Exploring the oral bacterial flora: current status and future directions. *Oral Dis.* 16(2):136-145.
6. Lyon, G.J., & Wang, K. (2012). Identifying disease mutations in genomic medicine settings: current challenges and how to accelerate progress. *Genome Med.* 4(7): 58.
7. Kuo, W.P. (2003). Overview of bioinformatics and its application to oral genomics. *Adv. Dent. Res.* 17:89-94.
8. Cretich, M., Damin, F., & Chiari, M. (2014). Protein microarray technology: how far off is routine diagnostics? *Analyst.* 139(3):528-542.
9. Grant, M.M. (2012). What do 'omic technologies have to offer periodontal clinical practice in the future? *J. Periodontal Res.* 47(1):2-14.
10. D'Souza, R.N., Dunnwald, M., Frazier-Bowers, S., Polverini, P.J., Wright, J.T., de Rouen, T., & Vieira, A.R. (2013). Translational genetics: advancing fronts for craniofacial health. *J. Dent. Res.* 92(12):1058-1064.
11. Everett, J.R. (2015). Pharmacometabonomics in humans: a new tool for personalized medicine. *Pharmacogenomics.* 1:1-18.
12. Zaza, G., Granata, S., Tomei, P., Dalla Gassa, A., & Lupo, A. (2015). Personalization of the immunosuppressive treatment in renal transplant recipients: the great challenge in "omics" medicine. *Int. J. Mol. Sci.* 16(2):4281-4305.

### **Material adicional**

**Publicaciones científicas (será entregada a los alumnos por dropbox o a través de un aula virtual)**

13. Abdulmajeed, A.A., & Farah, C.S. (2013). Gene expression profiling for the purposes of biomarker discovery in oral potentially malignant lesions: a systematic review. *Clin. Med. Insights Oncol.* 7:279-290.
14. Abul-Husn, N.S., Owusu Obeng, A., Sanderson, S.C., Gottesman, O., & Scott, S.A. (2014). Implementation and utilization of genetic testing in personalized medicine. *Pharmgenomics Pers. Med.* 7:227-240.
15. Bragazzi, N.L., Pechkova, E., & Nicolini, C. (2014). Proteomics and proteogenomics approaches for oral diseases. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 95:125-162.
16. Coughlin, S.S. (2014). Toward a road map for global -omics: a primer on -omic technologies. *Am. J. Epidemiol.* 180(12):1188-1195.
17. D'Angelo, G., Di Rienzo, T., & Ojetti, V. (2014). Microarray analysis in gastric cancer: a review. *World J. Gastroenterol.* 20(34):11972-11976.
18. Duran-Pinedo, A.E., Yost, S., & Frias-Lopez, J. (2015). Small RNA Transcriptome of the Oral Microbiome during Periodontitis Progression. *Appl Environ Microbiol.* 81(19):6688-6699.
19. Garcia, I., Kuska, R., & Somerman, M.J. (2013). Expanding the foundation for personalized medicine: implications and challenges for dentistry. *J. Dent. Res.* 92(7 Suppl):3S-10S.
20. Hall, P.A., Reis-Filho, J.S., Tomlinson, I.P., & Poulson, R. (2010). An introduction to genes, genomes and disease. *J Pathol.* 220(2):109-113.
21. Jiang, Z., Wang, H., Michal, J.J., Zhou, X., Liu, B., Woods, L.C., & Fuchs, R.A. (2016). Genome Wide Sampling Sequencing for SNP Genotyping: Methods, Challenges and Future Development. *Int. J. Biol. Sci.* 12(1):100-108.
22. Kuo, W.P., Whipple, M.E., Jenssen, T.K., Todd, R., Epstein, J.B., Ohno-Machado, L., Sonis, S.T., & Park, P.J. (2003). Microarrays and clinical dentistry. *J. Am. Dent. Assoc.* 134(4):456-462.
23. Lander (2010). Initial impact of the sequencing of the human genome. *Nature* 470: 187-197.
24. Morozova, O., & Marra, M.A. (2008). Applications of next-generation sequencing technologies in functional genomics. *Genomics.* 92(5):255-264.
25. Olsen, R.J., Long, S.W., & Musser, J.M. (2012). Bacterial genomics in infectious disease and the clinical pathology laboratory. *Arch Pathol Lab Med.* 136(11):1414-1422.
26. Rezende, T.M., Lima, S.M., Petriz, B.A., Silva, O.N., Freire, M.S., & Franco, O.L. (2013). Dentistry proteomics: from laboratory development to clinical practice. *J Cell Physiol.* 228(12):2271-2284.
27. Rosenberg, J.M., & Utz, P.J. (2015). Protein microarrays: a new tool for the study of autoantibodies in immunodeficiency. *Front. Immunol.* 6:138.
28. Roy, S. (2016). Molecular Pathology Informatics. *Clin. Lab. Med.* 36(1):57-66.
29. Stephens, Z.D., Lee, S.Y., Faghri, F., Campbell, R.H., Zhai, C., Efron, M.J., Iyer, R.,

- Schatz, M.C., Sinha, S., & Robinson, G.E. (2015). Big Data: Astronomical or Genomical? PLoS Biol. 13(7):e1002195.
30. Van Ness, B. (2015). Applications and limitations in translating genomics to clinical practice. Transl. Res. pii: S1931-5244(15)00138-3.
31. Williams, R.S., Lotia, S., Holloway, A.K., & Pico, A.R. (2015). From Scientific Discovery to Cures: Bright Stars within a Galaxy. Cell 163(1):21-3.
32. Yirmiya, R., Rimmerman, N., & Reshef, R. (2015). Depression as a Microglial Disease. Trends Neurosci. 38(10):637-658.

### **Libros**

- Bioinformatics for Diagnosis, Prognosis and Treatment of Complex Diseases (2013). Editorial Springer, New York, NY. Editor: Bairong Shen. Translational Bioinformatics, Volumen 4. ISBN: 978-94-007-7974-7 (Impreso) 978-94-007-7975-4 (Internet).
- Baxevanis; A.D. y Ouellette, B.F.F. (Editores). Bioinformatics: A Practical Guide to the Analysis of Genes and Proteins, 3ª edición (2005). Editorial Wiley-Interscience. 560 páginas. ISBN: 978-0471478782.
- Kumar, V.D. y Tipney, H.J. (Editores). Biomedical Literature Mining (2014). Editorial Humana Press. 288 páginas. ISBN: 978-1493907083.
- Lesk, A. Introduction to Bioinformatics (2008). Editorial OUP Oxford. 496 páginas. ISBN: 978-0199208043.
- Trent, R.J.A. (Editor). Clinical Bioinformatics (2008). Editorial Humana Press. 382 páginas. ISBN: 978-1588297914.

### **METODOLOGÍA DEL CURSO**

La Metodología de enseñanza se desarrollará bajo una modalidad teórico-práctica, orientada al Aprendizaje Basado en Problemas (ABP).

*Otras consideraciones relacionadas con los Ámbitos de Aprendizaje y Metodología de la enseñanza:*

El modelo pedagógico de aprendizaje está basado en la interacción entre docentes y estudiantes en clases presenciales obligatorias y en actividades prácticas en el laboratorio de Informática.

Cada Unidad temática, incluye materiales de formación específicos:

- Material de lectura obligatorio: Este material será provisto por los docentes del curso.
- Material de lectura opcional: Disponible en español y/o en inglés. Su finalidad es presentar información complementaria para aquellos estudiantes que deseen ampliar y/o profundizar los temas de la unidad.
- Actividades obligatorias: estas serán requisito para lograr la regularidad del curso y poder acceder a rendir el examen como alumno regular. Existen dos tipos de

actividades obligatorias: Clases presenciales y actividades de evaluación.

- Actividades opcionales: habrá a disposición ejercicios de carácter opcional para los que quieran o necesiten reflexionar más sobre un tema.

#### **METODOLOGÍA DE EVALUACIÓN**

Para aprobar la materia los estudiantes deberán realizar una presentación oral basada en alguna de las publicaciones analizadas durante el curso o presentadas en la bibliografía del mismo. Solo podrán llegar a esta instancia como alumnos regulares quienes hayan asistido al 90% de las clases presenciales. Se tendrá en cuenta claridad de exposición, calidad de la presentación, cumplimiento del tiempo estipulado, comprensión del texto y disposición para responder a las preguntas del auditorio (alumnos y docentes). Estos dos últimos puntos también servirán para evaluar la aplicación de los conocimientos adquiridos durante el curso en la elaboración de las respuestas.