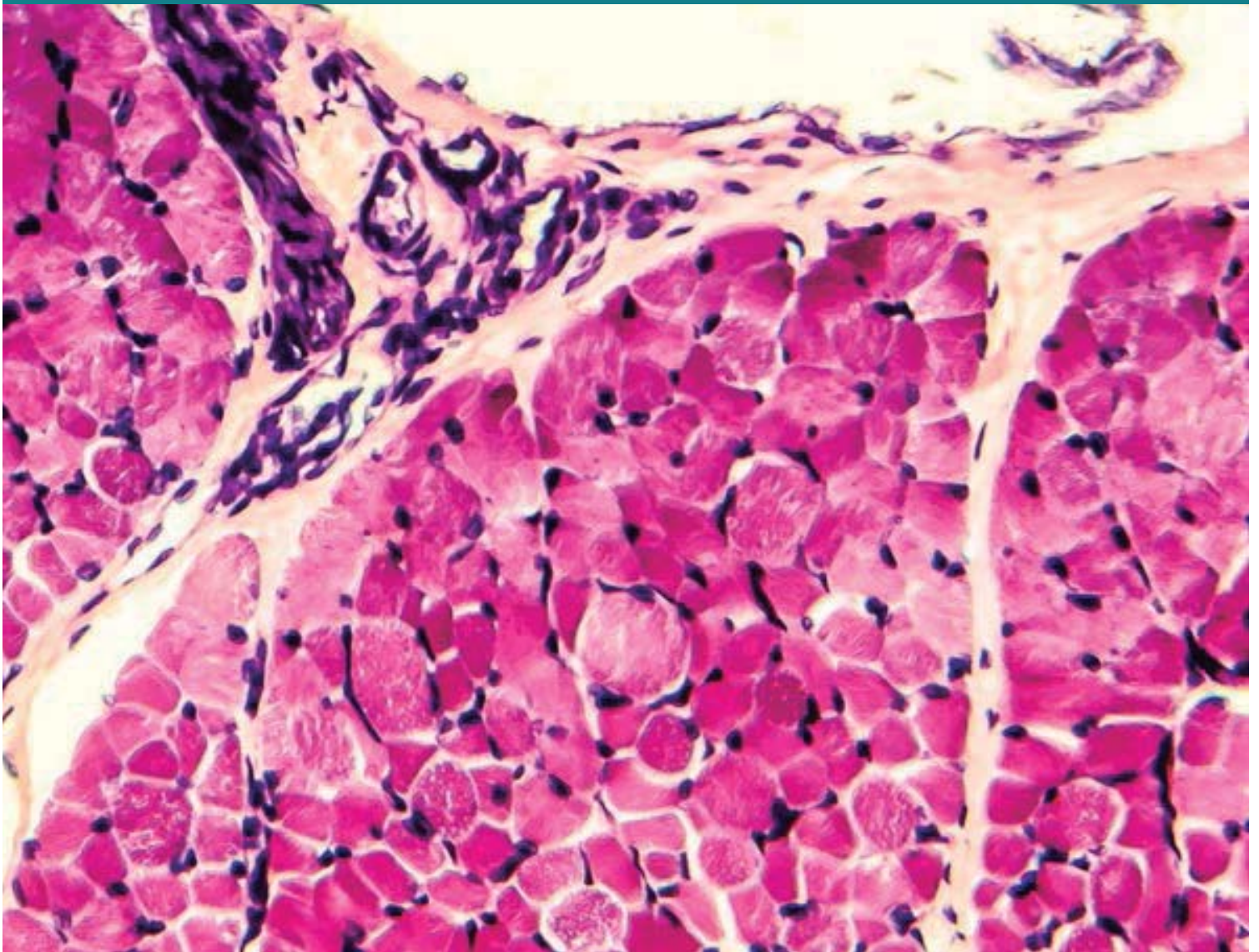


Physiological Mini Reviews

Special Issue
Congreso Nacional de Biociencias
Octubre 2022, Montevideo, Uruguay

15
Volume



Vol. 15, October, 2022
ISSN 1669-5410 (Online)
pmr.safisiol.org.ar





BIOCIENCIAS

II Jornadas Binacionales Argentina Uruguay
III Congreso Nacional 2022
"Ciencia para el desarrollo sustentable"

19 al 21 de Octubre 2022

Radisson Victoria Plaza Montevideo Uruguay

XVIII Jornadas de la SUB

XVIII Jornadas de la Sociedad de Neurociencias del Uruguay

XII Jornadas de la Sociedad de bioquímica y Biología Molecular

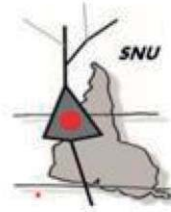
VII Congreso de la Sociedad Uruguaya de Genética

VI Jornadas +Biofísica

III Jornadas de la Asociación de Terapia Génica y Celular del Uruguay

III Jornadas de la Sociedad Uruguaya de Microscopía e Imagenología XIV

Encuentro Nacional de Microbiólogos



Los virus de ARN muestran una alta susceptibilidad a mutágenos químicos que producen fuertes pérdidas de la eficacia biológica y, en algunos casos, la extinción de las poblaciones virales. Este fenómeno se conoce como mutagénesis letal y se ha propuesto como una estrategia antiviral que consiste en "saturar" a las poblaciones con una carga mutacional elevada que tiene como consecuencia la producción de una menor descendencia viable. En este trabajo evaluamos el efecto de la mutagénesis como estrategia antiviral en coronavirus utilizando como modelo el virus de la hepatitis murina (MHV), el cual está filogenéticamente muy relacionado con SARS-CoV-2. Para ello, estudiamos candidatos para aumentar la tasa de mutación viral y determinamos la cinética de replicación *in vitro*, la infectividad específica (partículas virales/genomas) y la identificación de mutaciones candidatas a producir atenuación viral o resistencia al tratamiento. Los resultados de los ensayos de citotoxicidad mostraron un rango de concentraciones donde no se observaron diferencias significativas en la viabilidad celular. Los resultados preliminares del crecimiento viral evidenciaron que, tras cinco pases seriados, el crecimiento del virus se vio disminuido entre un 10 y un 40% en presencia de las drogas candidatas. Asimismo, se presentan los resultados de la cinética de replicación e infectividad específica de las poblaciones virales en ausencia y en presencia de los tratamientos. Finalmente, se discute en este contexto la variación genética entre las poblaciones tratadas y no tratadas. Este estudio pretende contribuir a entender mejor la mutagénesis en coronavirus sugiriendo a la misma como estrategia antiviral.

Palabras clave: virus ARN, coronavirus, mutación, evolución, mutagénesis

164

Organoides intestinales: una herramienta versátil para el estudio *in vitro* de patologías del epitelio intestinal

Pagotto, Romina¹; Daghero, Hellen¹; Cancela, Saira¹; Medeiros, Andrea^{2,3}; Quiroga, Cristina²; Crispo, Martina⁴; Francia, M. Eugenia^{5,6}; Comini, Marcelo²; Bollati-Fogolín, Mariela¹

¹Unidad de Biología Celular, Institut Pasteur de Montevideo

²Laboratorio de Biología Redox de Tripanosomátidos, Institut Pasteur de Montevideo

³Depto de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad de la República

⁴Unidad de Biotecnología de Animales de Laboratorio

⁵Laboratorio de Biología de Apicomplejos, Institut Pasteur de Montevideo

⁶Departamento de Parasitología y Micología, Instituto de Higiene, Facultad de Medicina, Universidad de la República

Los organoides intestinales son estructuras multicelulares tridimensionales y autoorganizadas que recrean la morfología, diversidad celular y fisiología del intestino, constituyendo, de esta forma, modelos del epitelio intestinal de mayor relevancia que las líneas celulares tradicionales. En nuestro laboratorio hemos implementado el cultivo de organoides intestinales murinos, ovinos y bovinos, a partir de células madre adultas como herramientas de reducción del uso de animales de experimentación y para estudiar distintas patologías asociadas al epitelio intestinal. En este sentido, se generaron y caracterizaron organoides intestinales murinos reporteros del factor nuclear kappa B (NF- κ B), los cuales pueden ser aplicados para el estudio de diferentes inmunomoduladores en contextos inflamatorios. También se emplearon organoides derivados de colon murino para comprender el rol del epitelio intestinal en la infección y persistencia del parásito *Trypanosoma cruzi*. Como primera aproximación, cultivos de organoides en 2D y 3D fueron infectados con *T. cruzi*, evaluándose la distribución y carga parasitaria mediante microscopía confocal. Otra aplicación de estos modelos está enfocada al estudio del parásito *Toxoplasma gondii*. La diferenciación sexual de *T. gondii* está restringida al intestino felino, dificultando su estudio. Para modelar este proceso, organoides intestinales murinos fueron "felinizados", suplementando los cultivos con ácido linoleico e inhibiendo a la enzima delta-6-desaturasa. Estos resultados destacan la versatilidad del empleo de los organoides intestinales como herramientas para modelar *in vitro* patologías que involucran al epitelio intestinal, contribuyendo al principio de reducir el uso de animales de experimentación y aportando modelos más representativos de la fisiología y organización tisular.

Palabras clave: organoides intestinales, modelo celular, Trypanosoma, Toxoplasma

168

Evolución y genómica comparada de la espiroqueta patógena *Leptospira borgpetersenii*

Ferrés, Ignacio^{1,2}; Ciuffo, Camila³; Salazar, Cecilia^{1,2}; Zarantonelli, Leticia³; Buschiazzo, Alejandro^{4,5}; Picardeau, Mathieu^{5,6}; Iraola, Gregorio^{1,2,7,8}

¹Laboratorio de Genómica Microbiana, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay

²Centro de Innovación en Vigilancia Epidemiológica, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay

³Laboratorio de la Unidad Mixta Pasteur + INIA, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay

⁴Laboratorio de Microbiología Molecular y Estructural, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay

⁵Pasteur International Unit, Integrative Microbiology of Zoonotic Agents, Institut Pasteur de Montevideo, Montevideo, Uruguay/Institut Pasteur, Paris, France

⁶Institut Pasteur, Biology of Spirochetes Unit, Paris, France

⁷Wellcome Sanger Institute, Hinxton, Cambridge, CB10 1SA, United Kingdom

⁸Center for Integrative Biology, Universidad Mayor, Santiago de Chile, Chile

Leptospira borgpetersenii es una especie patógena dentro del género *Leptospira* el cual consta de unas 68 especies o especies candidatas. *L. borgpetersenii* se trata de una especie patógena obligada capaz de infectar y producir leptospirosis en humanos, animales de granja y roedores, entre otros mamíferos. Hasta la fecha no hay una descripción genómica y evolutiva de la especie, aunque existen reportes de manifestaciones clínicas diferenciales dependiendo de las cepas con las que se infecten los distintos hospederos.

Nos propusimos realizar un análisis prospectivo de la estructura poblacional de la especie mediante un abordaje evolutivo y de genómica comparativa, partiendo de genomas públicos entre los que se encuentran algunos secuenciados a partir de muestras de bovinos infectados en Uruguay. Se reconstruyó el pangenoma de la especie, y se identificaron 2375 genes *core*, y 8179 genes accesorios. A partir de los genes *core* se realizó una inferencia filogenética, identificándose dos grandes grupos con rangos de hospedero diferenciales: uno con un rango de hospedero diverso (A), mientras que el otro mayoritariamente de genomas aislados de bovinos (B). Este agrupamiento también fue recuperado en un posterior análisis del genoma accesorio mostrando patrones de presencia y ausencia de genes distintos. Se estudió la virulencia de cepas representantes de ambos linajes en un modelo murino de infección subletal y se demostró que las cepas pertenecientes al linaje B logran infectar por vía de mucosas pero no establecen una colonización a nivel renal, mientras que la cepa del linaje A logra infectar y colonizar el parénquima renal.

Palabras clave: *Leptospira borgpetersenii*, genómica comparada, evolución, pangenoma

170

Una salud: circulación del virus de la Hepatitis E (HEV) en aguas residuales y animales de compañía

Icasuriaga, Romina^{1,4}; Hergatacorzian, Valentina¹; Cuevas, Santiago¹; Olivera, Mauricio¹; Berois, Mabel¹; Grecco, Sofía²; Pérez, Ruben²; Panzera, Yanina²; Benech, Alejandro³; Florencia, Cancela¹; Mirazo, Santiago^{1,4}

¹Sección Virología. Facultad de Ciencias. Universidad de la República

²Sección Genética Evolutiva. Facultad de Ciencias. Universidad de la República

³Departamento de Pequeños Animales, Facultad de Veterinaria. Universidad de la República

⁴Departamento de Bacteriología y Virología. Instituto de Higiene. Facultad de Medicina. Universidad de la República

La infección por el Virus de la Hepatitis E (HEV) es la principal causa de hepatitis aguda en regiones endémicas de África y Asia. En países con mayor nivel de desarrollo constituye una zoonosis emergente de creciente impacto en salud pública.

En este contexto, los principales reservorios de la infección suelen ser los cerdos domésticos y los jabalíes. Si bien la identificación de especies susceptibles aumenta constantemente, la información acerca de nuevos posibles reservorios para HEV en Uruguay es aún escasa. Con el objetivo de explorar potenciales reservorios para HEV y profundizar su epidemiología molecular en el país, nos propusimos, con un enfoque de Una Salud, detectar y analizar por RT-PCR y qRT-PCR la presencia de HEV en muestras de aguas residuales colectadas durante un año y en 31 animales de compañía. Se detectó la circulación de ARN viral en aguas residuales, que presentaron un muy alto porcentaje de identidad nucleotídica con secuencias previamente reportadas en casos clínicos humanos y en suinos. A su vez, se identificó la presencia de cepas de HEV o HEV-like en 4 perros y 2 gatos de compañía.

El estudio de zoonosis emergentes con un abordaje holístico de Una Salud, puede aportar información acerca de la epidemiología y los mecanismos de transmisión que contribuyan a la mitigación del impacto de estas infecciones en salud pública. Este estudio sugiere que los perros y gatos pueden ser potenciales reservorios de HEV, aunque su rol en la transmisión zoonótica debe ser investigado más en profundidad.

Palabras clave: HEV, Una Salud, animales de compañía, aguas residuales