FUNDACIÓN H. A. BARCELÓ
FACULTAD DE MEDICINA

**INFORME FINAL**

Título del proyecto: **““Estudios de comunicación inter-reino en la era de las ómicas: Búsqueda de nuevos biomarcadores del ecosistema intestinal y sistémico asociado a Enfermedad Inflamatoria Intestinal”**

DirectorA: **Fiorella Sabrina Belforte**
**Investigadora Independiente CONICET**
fiorellabelforte@gmail.com

Co-Director: **Dr. Marcos Todone.**

Investigadores colaboradores: **Dr. Alberto Penas Steinhardt.**

Lugar de trabajo para la investigación: **Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, Lab. Genómica Computacional GEC-UNLu**

Informe Final: 2026
Sede: Carrera: Central, Medicina

## I. ÍNDICE

**RESUMEN** 2
**PALABRAS CLAVE** 2
**ABSTRACT** 3
**KEY WORDS** 3
**INTRODUCCIÓN** 4
**METODOLOGÍA** 6
**RESULTADOS** 10
**CONCLUSIÓN Y DISCUSIÓN** 13
**AGRADECIMIENTOS** 14
**BIBLIOGRAFÍA** 14

## II. RESUMEN

Durante el período de ejecución del proyecto se avanzó en la caracterización de biomarcadores moleculares asociados a Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), con foco en el estudio de la comunicación inter-reino mediada por vesículas extracelulares (EVs).

Se implementaron y optimizaron metodologías para el análisis de muestras biológicas tanto del compartimento sistémico como intestinal, incluyendo fracciones celulares y acelulares de sangre periférica y materia fecal. En este contexto, se evaluaron distintas estrategias de aislamiento de EVs y extracción de ARN, logrando establecer condiciones reproducibles para la obtención de material de calidad apto para estudios transcriptómicos.

Asimismo, se avanzó en la generación y análisis de datos de expresión de ARN no codificantes (ncRNAs), mediante enfoques de secuenciación y herramientas bioinformáticas orientadas a la identificación de potenciales biomarcadores. En paralelo, se desarrollaron estrategias para la validación de estos marcadores mediante técnicas cuantitativas como RT-qPCR.

En conjunto, los resultados obtenidos permitieron sentar las bases experimentales y analíticas para el estudio integral del transcriptoma asociado a EVs en EII, contribuyendo a una mejor comprensión de los mecanismos de comunicación entre el huésped y su microbiota, y al desarrollo futuro de herramientas diagnósticas y de seguimiento basadas en biomarcadores moleculares.

## III. PALABRAS CLAVE

ENFERMEDADES-INFLAMATORIAS-INTESTINALES,
BIOMARCADORES-MOLECULARES, VESÍCULAS-EXTRACELULARES

## IV. ABSTRACT

During the project execution period, progress was made in the characterization of molecular biomarkers associated with Inflammatory Bowel Disease (IBD), with a focus on inter-kingdom communication mediated by extracellular vesicles (EVs).

Methodologies were implemented and optimized for the analysis of biological samples from both systemic and intestinal compartments, including cellular and acellular fractions of peripheral blood and fecal matter. In this context, different strategies for EV isolation and RNA extraction were evaluated, establishing reproducible conditions for obtaining high-quality material suitable for transcriptomic studies.

In addition, advances were made in the generation and analysis of non-coding RNA (ncRNA) expression data through sequencing approaches and bioinformatic tools aimed at identifying potential biomarkers. In parallel, strategies were developed for the validation of these markers using quantitative techniques such as RT-qPCR.

Overall, the results obtained provided experimental and analytical foundations for the comprehensive study of EV-associated transcriptomes in IBD, contributing to a better understanding of host–microbiota communication mechanisms and supporting the future development of diagnostic and monitoring tools based on molecular biomarkers.

## V. KEY WORDS

INFLAMMATORY-BOWEL-DISEASES, MOLECULAR-BIOMARKERS, EXTRACELLULAR-VESICLES

## VI. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), que incluyen la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, constituyen patologías crónicas, complejas y multifactoriales, caracterizadas por una respuesta inmune desregulada frente a la microbiota intestinal en individuos susceptibles. En las últimas décadas, se ha consolidado la evidencia que posiciona al microbioma como un componente clave en la fisiopatología de estas enfermedades, así como en la modulación de la homeostasis del huésped.

En este contexto, la comunicación intercelular entre el sistema inmune, los tejidos del huésped y la microbiota —denominada comunicación inter-reino— emerge como un proceso central en la regulación de estados fisiológicos y patológicos. Las vesículas extracelulares (EVs), particularmente los exosomas, han sido propuestas como mediadores fundamentales de esta comunicación, actuando como vehículos de transporte de biomoléculas, entre ellas proteínas y distintos tipos de ARN, incluidos los ARN no codificantes (ncRNAs).

Diversos estudios han demostrado que los ncRNAs, tales como microRNAs y RNAs circulares, desempeñan un rol clave en la regulación de la expresión génica y en procesos inflamatorios, posicionándose como candidatos prometedores a biomarcadores moleculares. Sin embargo, aún existen interrogantes relevantes respecto a qué compartimentos biológicos reflejan con mayor precisión los estados clínicos de la enfermedad, así como sobre los mecanismos de interacción entre los componentes del microbioma y el huésped.

En este marco, el presente proyecto se orienta al estudio integral del transcriptoma asociado a EVs en matrices biológicas sistémicas e intestinales, con el objetivo de identificar y validar biomarcadores moleculares en población local. Este enfoque busca contribuir tanto a la comprensión de los mecanismos de comunicación inter-reino en EII como al desarrollo de estrategias diagnósticas y de seguimiento más precisas, en línea con los principios de la medicina personalizada.

## VII. METODOLOGÍA

* Definición operacional de las variables y categorías

Se definieron variables clínicas, epidemiológicas y moleculares para la caracterización integral de la población en estudio y el análisis de biomarcadores asociados a Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).

En relación con las variables clínicas y demográficas, se consideraron indicadores tales como edad, género, talla, peso, hábitos de vida (tabaquismo, consumo de alcohol), actividad física, dieta, medicación y antecedentes clínicos relevantes. Asimismo, se incluyeron variables ambientales vinculadas al hábitat, como condiciones de vivienda y acceso a servicios básicos, con el fin de contextualizar posibles factores moduladores del microbioma.

En cuanto a las variables moleculares, se analizaron perfiles de expresión de ARN no codificantes (ncRNAs) obtenidos a partir de fracciones celulares y acelulares de muestras biológicas sistémicas e intestinales (sangre periférica y materia fecal). Estos análisis permitieron evaluar cambios transcriptómicos asociados a estados de salud y enfermedad, así como la posible presencia de ARN de origen no humano vinculado al microbioma.

Finalmente, para la evaluación de biomarcadores se definieron variables de desempeño diagnóstico, incluyendo sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivo y negativo (VPP y VPN), derivados del análisis de expresión diferencial y su validación mediante técnicas cuantitativas.

* Indicadores a analizar de los datos Transcriptómicos de Población:

Se encuentran en desarrollo los análisis de perfiles transcriptómicos obtenidos a partir de ARN extraído de fracciones celulares y acelulares de muestras biológicas sistémicas (sangre periférica) e intestinales (materia fecal), con el objetivo de identificar biomarcadores moleculares asociados a Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).

A partir de estrategias de secuenciación y análisis bioinformático, se están evaluando niveles de expresión de distintos tipos de ARN no codificantes (ncRNAs), incluyendo microRNAs (miRNAs), RNAs largos no codificantes (lncRNAs) y RNAs circulares (circRNAs). Asimismo, se contempla la detección de ARN de origen no humano, potencialmente derivado del microbioma, como indicador de interacción inter-reino.

Los análisis de expresión diferencial entre individuos sanos y pacientes con EII se encuentran actualmente en curso, así como la exploración de su asociación con estados clínicos, fenotipos de la enfermedad y factores ambientales. En este sentido, si bien se han establecido las bases experimentales y analíticas, la identificación y validación definitiva de biomarcadores moleculares continúa en proceso.

Descripción del ámbito de estudio.

El estudio se desarrolló en el marco de una colaboración interdisciplinaria entre el ámbito hospitalario y académico, involucrando al Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Prof.

Alejandro Posadas y al Laboratorio de Genómica Computacional de la Universidad Nacional de Luján.

La población en estudio está constituida por individuos adultos de la región metropolitana de Buenos Aires, incluyendo tanto pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) como individuos controles sanos. Las muestras biológicas analizadas corresponden a matrices sistémicas e intestinales, incluyendo sangre periférica y materia fecal, a partir de las cuales se obtuvieron fracciones celulares y acelulares para su posterior análisis molecular.

El ámbito de investigación integra la recolección de muestras en contexto clínico con su procesamiento y análisis en laboratorio, incorporando además herramientas de bioinformática para el estudio de datos transcriptómicos. Este enfoque permitió abordar de manera integral la caracterización de biomarcadores moleculares en EII, considerando tanto variables biológicas como clínicas y ambientales en una población local.

Tipo de estudio y diseño.

El presente estudio se enmarca en un diseño observacional, de tipo transversal y analítico, con enfoque caso-control.

Se incluyeron individuos adultos pertenecientes a la región metropolitana de Buenos Aires, conformando grupos de pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) —incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn— y un grupo control de individuos sanos. Este diseño permitió comparar perfiles moleculares entre condiciones de salud y enfermedad, así como explorar asociaciones con variables clínicas y ambientales.

El abordaje metodológico integró análisis experimentales y bioinformáticos, orientados a la caracterización de perfiles transcriptómicos asociados a fracciones celulares y acelulares de muestras biológicas sistémicas e intestinales. Este diseño permitió avanzar en la identificación de patrones diferenciales de expresión de ARN no codificantes y su potencial rol como biomarcadores moleculares en EII.

Cabe destacar que, si bien el diseño del estudio se encuentra definido y en ejecución, algunas etapas analíticas continúan en desarrollo, particularmente aquellas vinculadas al procesamiento de datos transcriptómicos y validación de resultados.

Población:

- Universo o población objetivo;

El universo de estudio está constituido por individuos adultos de la región metropolitana de Buenos Aires, incluyendo tanto pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) como individuos sanos utilizados como grupo control.

La población objetivo comprende sujetos mayores de 18 años que asisten al Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, quienes participan de manera voluntaria en el estudio. Todos los participantes son incorporados bajo consentimiento informado, en conformidad con los principios éticos establecidos por la Declaración de Helsinki y con la aprobación de los comités de ética correspondientes.

Este universo permite abordar el estudio comparativo entre condiciones de salud y enfermedad en una población local, considerando la diversidad de factores clínicos, ambientales y biológicos que pueden influir en la dinámica del microbioma y en la expresión de biomarcadores moleculares asociados a EII.

- Unidad de análisis, criterios de inclusión y exclusión;

La unidad de análisis está constituida por individuos adultos y sus correspondientes muestras biológicas, a partir de las cuales se obtienen fracciones celulares y acelulares para el estudio de biomarcadores moleculares asociados a Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).

Se incluyeron en el estudio individuos mayores de 18 años, pertenecientes a la población asistente al Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, que aceptaron participar voluntariamente mediante la firma de consentimiento informado. El grupo control estuvo conformado por individuos sanos, normopeso y sin antecedentes de enfermedades inflamatorias, mientras que el grupo de casos incluyó pacientes con diagnóstico de EII, contemplando distintos fenotipos clínicos y esquemas terapéuticos.

Se consideraron criterios de exclusión aquellos factores que pudieran interferir con la composición del microbioma o los perfiles moleculares analizados, tales como el uso reciente de antibióticos, dietas extremas, consumo regular de probióticos, antecedentes de cirugías gastrointestinales mayores, embarazo, presencia de neoplasias, enfermedades infecciosas crónicas o condiciones clínicas que pudieran alterar significativamente el estado fisiológico del individuo.

Este enfoque permitió definir una población homogénea y controlada para el análisis comparativo entre condiciones de salud y enfermedad, minimizando sesgos asociados a variables externas.

- Población accesible. Muestra. Selección y tamaño de la muestra. Análisis de sesgos.

La población accesible estuvo constituida por individuos adultos asistidos en el Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, incluyendo pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) e individuos controles sanos.

La muestra se organizó a partir de la disponibilidad de participantes que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión establecidos, y que aceptaron participar mediante consentimiento informado. Para cada individuo se contempló la recolección de muestras sistémicas e intestinales, incluyendo sangre periférica y materia fecal. A partir de estas matrices se obtuvieron fracciones celulares y acelulares, destinadas al análisis de biomarcadores moleculares y perfiles transcriptómicos.

La selección de casos y controles buscó contemplar distintos fenotipos clínicos de EII, incluyendo colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, así como diferentes esquemas terapéuticos. El diseño original preveía un tamaño muestral de 30 individuos por grupo, con el objetivo de alcanzar una potencia estadística adecuada para el análisis comparativo.

Como posibles fuentes de sesgo se consideraron variables clínicas, ambientales y de estilo de vida que pudieran modificar la composición del microbioma o los perfiles de expresión molecular, tales como dieta, medicación, consumo de antibióticos, probióticos, tabaquismo, actividad física y antecedentes clínicos. Para minimizar estos sesgos, dichas variables fueron registradas y consideradas en la interpretación de los resultados.

* Selección de técnica e instrumento de recolección de datos. Fuentes primarias y secundarias. Prueba piloto del instrumento.

La recolección de datos se basó en fuentes primarias y secundarias. Como fuentes primarias se utilizaron muestras biológicas de los participantes (sangre periférica y materia fecal), a partir de las cuales se obtuvieron fracciones celulares y acelulares para su posterior análisis molecular. Asimismo, se recolectaron datos clínicos, demográficos y de estilo de vida mediante registros médicos y formularios estructurados.

En cuanto a las técnicas experimentales, se implementaron y optimizaron metodologías para el aislamiento de vesículas extracelulares (EVs), incluyendo ultracentrifugación y el uso de kits comerciales. La caracterización de las EVs se realizó mediante técnicas como microscopía electrónica de transmisión (TEM), dispersión dinámica de la luz (DLS) y análisis por western blot. Para la obtención y análisis del material genético, se emplearon estrategias de extracción de ARN,

cuantificación e integridad (NanoDrop y Fragment Analyzer), así como técnicas de secuenciación de última generación (RNA-Seq) y validación mediante RT-qPCR.

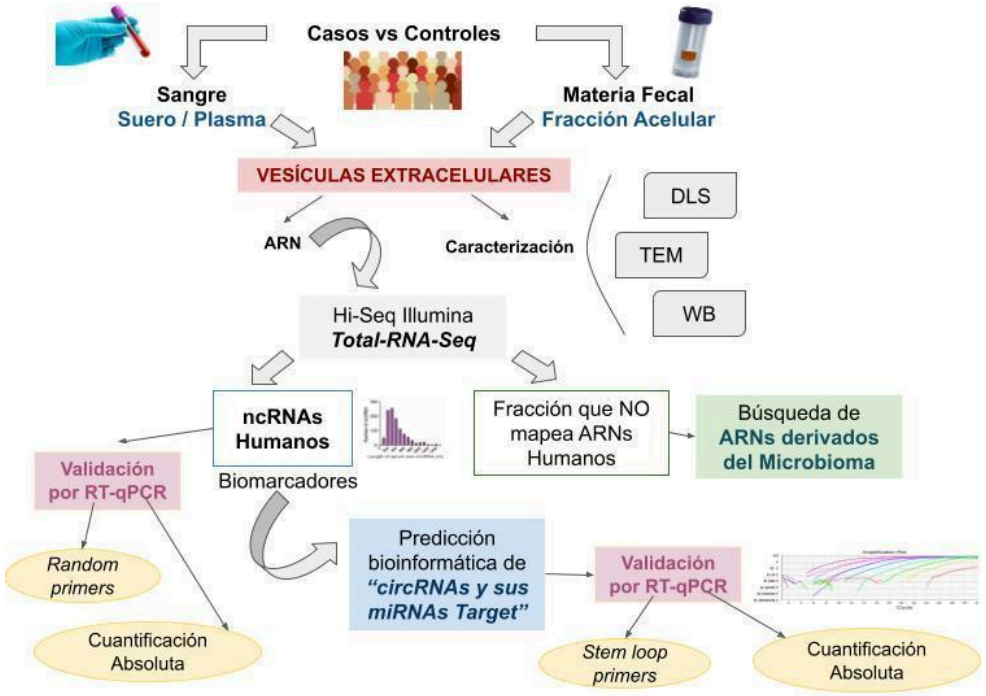
El procesamiento y análisis de los datos transcriptómicos se llevó a cabo utilizando herramientas bioinformáticas específicas para el análisis de expresión diferencial y caracterización de ARN no codificantes.

Se realizaron instancias de puesta a punto y optimización de las metodologías (equivalentes a pruebas piloto), particularmente en las etapas de aislamiento de EVs y extracción de ARN, con el objetivo de garantizar la calidad, reproducibilidad y robustez de los datos obtenidos.

En conjunto, este enfoque metodológico permitió integrar datos clínicos y moleculares a partir de múltiples fuentes, sentando las bases para el análisis de biomarcadores en el contexto de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

a) Plan de análisis de los resultados.

En la figura a continuación se esquematiza el plan de trabajo y análisis de los resultados.




b) Plan de entrada al terreno o ámbito de investigación.

El ingreso al ámbito de investigación se llevó a cabo a través de la articulación con el Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, donde se realizó la identificación y convocatoria de los participantes del estudio. El equipo médico colaboró en la selección de

pacientes con diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) y en la incorporación de individuos controles, garantizando el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

La participación de los individuos se realizó de manera voluntaria, previa firma de consentimiento informado y bajo aprobación de los comités de ética correspondientes. La recolección de muestras biológicas se organizó en el ámbito clínico para las muestras de sangre periférica, mientras que las muestras de materia fecal fueron obtenidas mediante recolección domiciliaria con instrucciones estandarizadas y posterior entrega al laboratorio.

El procesamiento de las muestras y el análisis molecular se desarrollaron en el ámbito académico, en el Laboratorio de Genómica Computacional de la Universidad Nacional de Luján, integrando técnicas experimentales y herramientas bioinformáticas.

Este esquema de trabajo permitió una adecuada vinculación entre el ámbito clínico y el laboratorio de investigación, facilitando el acceso a la población objetivo y asegurando la calidad en la obtención y manejo de las muestras, así como la trazabilidad de los datos generados.

## VIII. RESULTADOS

Durante el período de ejecución del proyecto se lograron avances significativos tanto a nivel experimental como en la generación de conocimiento científico en el área de biomarcadores asociados a Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).

En primer lugar, se optimizaron y estandarizaron metodologías para el procesamiento de muestras biológicas sistémicas e intestinales, incluyendo la obtención de fracciones celulares y acelulares, así como el aislamiento y caracterización de vesículas extracelulares (EVs). Estos desarrollos permitieron establecer condiciones reproducibles para la obtención de ARN de calidad apto para estudios transcriptómicos.

En paralelo, se avanzó en la generación de datos moleculares asociados a perfiles de expresión de ARN no codificantes (ncRNAs), sentando las bases para la identificación de biomarcadores en el contexto de comunicación inter-reino. Si bien los análisis transcriptómicos integrales se encuentran aún en desarrollo, se ha consolidado una plataforma experimental y bioinformática robusta para su abordaje.

Como resultado de estas líneas de trabajo, se logró la publicación de un artículo científico en revista internacional con referato centrado en el estudio integral de la EII en población local (*"Comprehensive Phenotyping in Inflammatory Bowel Disease: Search for Biomarker Algorithms*

*in the Transkingdom Interactions Context", Microorganisms, 2022*), el cual constituye un antecedente directo y relevante del presente proyecto.

Asimismo, los resultados obtenidos fueron presentados en distintos congresos y reuniones científicas nacionales e internacionales, incluyendo la Reunión Conjunta de Sociedades de Biociencias (SAIC), donde el grupo obtuvo reconocimiento mediante premio en el área genética, así como presentaciones en congresos de microbiología y encuentros científicos vinculados al estudio del microbioma y Vesículas Extracelulares (GAVE).

* Institución organizadora: **Grupo Argentino de Vesículas Extracelulares (GAVE) - 2025**

Reunión científica: III Workshop GAVE 2025. Lugar y Fecha: CABA, Argentina. Septiembre **2025**

Comunicación presentada:

**1)** Explorando las Vesículas Extracelulares en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa: Un Enfoque hacia Nuevos Biomarcadores. Sofía Quesada1,2,4, Valeria Soler Rivero1, Ayelén D. Rosso1,2,4, Ma. Jimena Cerezo3, Renata A. Spiazzi3, Ma. Carolina Conlon3, Claudia Milano3, Alberto Penas-Steinhardt1,2,4,5, Fiorella S. Belforte1,2,4,5.

* Institución organizadora: **Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC) - 2025**

Reunión científica: LXVII Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica

Lugar y Fecha: CABA, Argentina. Noviembre **2025**

Lugar de publicación: **Medicina (Buenos Aires)**

Comunicación presentada:

**2)** LncRNAs as emerging biomarkers in Inflammatory Bowel Disease: a multicenter study in the Argentine population. Valeria Soler1, Sofía Quesada1, Ayelén D. Rosso1,2, Ma. Jimena Cerezo4, Renata A. Spiazzi4, Ana Omonte4, Laura Parks5, Debora Pellegrini5, Ignacio Zubiaurre5, Glenda Ernst8, Karina Mariño3, David Abramson6, Claudia Fuxman6, Juan Manuel Rey6, Roberto Huertas6, Fabio Nachman6, Alberto Penas-Steinhardt1,5 , Fiorella S. Belforte1,2,5.

* Institución organizadora: **Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC)**

Reunión científica: LXVII Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica

Lugar y Fecha: CABA, Argentina. Noviembre **2024**

Lugar de publicación: **Medicina (Buenos Aires)**

Comunicaciones presentadas:

**3)** Integrative evaluation of gut metagenomic biomarkers in ulcerative colitis associated with secretory iga glycosylation in the context of transkingdom communication networks. Valeria Soler[1], Ayelén D. Rosso[1,2], Pablo. N. Aguilera[1], Anabela M. Cutine[3], Alejandro J. Cagnoni[3],Sofía Quesada[1], Ma. Jimena Cerezo[4], Renata A. Spiazzi[4], Ma. Carolina Conlon[4], Claudia Milano[4], Alberto Penas-Steinhardt[1,5], Karina V. Mariño[3], Fiorella S. Belforte[1,2,5].

* Institución organizadora: **Sociedad Argentina de Genética (SAG)**

Reunión científica: LI Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Genética

Lugar y Fecha: Río Cuarto, Córdoba, Argentina. Septiembre **2023**

Comunicación presentada:

**4)** Diseño de herramientas integrales de fenotipado utilizando análisis cuantitativos y cualitativos en un contexto de red de interacciones inter-reino. Dra. Fiorella S. Belforte

* Institución organizadora: **Sociedad Argentina de Investigación Clínica (SAIC)**

Reunión científica: LXVII Reunión Científica Anual de la Sociedad Argentina de Investigación Clínica

Lugar y Fecha: Mar del Plata, Buenos Aires, Argentina. Noviembre **2023**

Lugar de publicación: **Medicina (Buenos Aires)**

Comunicaciones presentadas:

**5)** UNDERSTANDING THE HUMAN GUT MICROBIOTA IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Sofía Quesada, Ayelén D. Rosso, Valeria Soler Rivero, Sebastián N Mascuka, Pablo. N. Aguilera, Andrea Boiro, Evangelina Areniello, Marina Flavia Caputo, Alberto Penas-Steinhardt, **Fiorella S. Belforte**.

**6)** APPLICATION OF MACS METHOD ON SIGA-COATED BACTERIA IN THE CONTEXT OF INFLAMMATORY BOWEL DISEASES (IBD)

Ayelén D. Rosso, Pablo. N. Aguilera, Sofía Quesada, Ma. Cecilia Cimolai, Ma. Jimena Cerezo, Renata A. Spiazzi, Ma. Carolina Conlon, Claudia Milano, Alberto Penas-Steinhardt, **Fiorella S. Belforte**.

Adicionalmente, el proyecto contribuyó a la formación de recursos humanos, incluyendo la dirección de tesis de grado y posgrado y la participación de becarios en formación, fortaleciendo una línea de investigación en biomarcadores multi-ómicos aplicada a patologías inflamatorias complejas.

**1)** Directora Tesis Doctoral: **Lic. Valeria Soler Rivero**

Título al que aspira: **Doctor en Ciencias Aplicadas UNLu.**

Tema de Trabajo: "*Aplicación de Herramientas Ómicas en el Diagnóstico y Monitoreo Integral de Enfermedad Inflamatoria Intestinal*".

Lugar: Laboratorio de Genómica Computacional, Dto. De Ciencias Básicas, GEC-UNLu. Período: **2025-20231**

***Beca de Iniciación UNLu 2025**

**2)** Directora de Tesis de Licenciatura y Becas **PIR 2022 + CIN 2023*** **Valeria Soler Rivero**

Tema de Trabajo: Nuevos horizontes en medicina de precisión: Estudios Transcriptómicos y Metagenómicos Sistémicos en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. - Nº 2039

Lugar: Laboratorio de Genómica Computacional, Dto. De Ciencias Básicas, GEC-UNLu.

***Pasantía Rentada Interna-UNLU 2022: RESHCS N.º 116/19, Art. N.º 20** Período: **2022-2023**

***Beca del Consejo Interuniversitario Nacional 2023**

**3)** Directora Tesis Doctoral UBA: **Lic. Ayelén Rosso** (Directora Beca CONICET 2020)

Título al que aspira: **Doctora en Ciencias Biológicas FCEN-UBA.**

Tema de Trabajo: "*Estudios de comunicación inter-reino en la era de las ómicas: Búsqueda de nuevos biomarcadores del ecosistema intestinal humano asociado a Enfermedad Inflamatoria Intestinal en población Argentina*."

Lugar: Laboratorio de Inmunología - INEDES-CONICET-UNLu. Período: **2021-2027**

**4)** Directora Tesis Doctoral UNLu: **Lic. Sofía Quesada** (Co-Directora Beca CONICET 2019)

Título al que aspira: **Doctora en Ciencias Aplicadas UNLu.**

Tema de Trabajo: "*Nuevos horizontes en medicina de precisión: Búsqueda de Biomarcadores Moleculares en Enfermedad Inflamatoria Intestinal* ."

Lugar: Laboratorio de Genómica Computacional, Dto. De Ciencias Básicas, GEC-UNLu. Período: **2020-2026**

En conjunto, estos resultados reflejan un avance sostenido en la consolidación de un enfoque integrador para el estudio de la EII, combinando herramientas experimentales, análisis ómicos y transferencia de conocimiento hacia el ámbito clínico.

## IX. CONCLUSIÓN Y DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos durante la ejecución del proyecto permiten avanzar en la comprensión del rol de la comunicación inter-reino en la fisiopatología de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), particularmente en relación con el potencial de las vesículas extracelulares (EVs) como vehículos de biomarcadores moleculares.

Desde el punto de vista metodológico, se logró establecer y optimizar un conjunto de estrategias experimentales para el procesamiento de muestras biológicas complejas, incluyendo la obtención de fracciones celulares y acelulares y el aislamiento de EVs a partir de matrices sistémicas e intestinales. Estos avances constituyen un aporte relevante, dado que la heterogeneidad de las muestras y la falta de estandarización representan uno de los principales desafíos en este campo.

En términos analíticos, si bien los estudios transcriptómicos integrales se encuentran aún en curso, se ha consolidado una plataforma que permitirá la identificación de perfiles de expresión diferencial de ARN no codificantes (ncRNAs), con potencial aplicación como biomarcadores diagnósticos y pronósticos. En este sentido, los resultados preliminares y antecedentes del grupo sugieren que el

estudio simultáneo de distintos compartimentos biológicos podría aportar una visión más completa del estado de la enfermedad.

Como limitaciones del estudio, se reconoce que la complejidad de los análisis ómicos y los tiempos asociados al procesamiento bioinformático han condicionado la obtención de resultados finales durante el período del subsidio. Asimismo, la variabilidad biológica inherente a la población estudiada y a factores ambientales representa un desafío adicional en la interpretación de los datos.

No obstante, el proyecto ha permitido sentar bases experimentales, analíticas y conceptuales sólidas para el desarrollo futuro de estudios más amplios, orientados a la validación clínica de biomarcadores y a su eventual aplicación en estrategias de medicina personalizada.

En conjunto, este trabajo contribuye al fortalecimiento de una línea de investigación emergente en el contexto nacional, integrando enfoques multi-ómicos para el estudio de patologías complejas, y abre nuevas perspectivas para la comprensión de la interacción entre el huésped y su microbiota en condiciones de salud y enfermedad.

## X. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Fundación Barceló por el financiamiento del presente proyecto, que hizo posible el desarrollo de las actividades experimentales y analíticas.

Asimismo, se reconoce el apoyo institucional de la Universidad Nacional de Luján, en cuyo ámbito se llevaron a cabo gran parte de las tareas de investigación.

Se destaca especialmente la colaboración del Centro de Investigación, Docencia y Extensión en Tecnologías de la Información y la Comunicación (CIDETIC-UNLu), cuyo soporte en infraestructura y procesamiento de datos resultó fundamental para el análisis bioinformático de la información generada.

Finalmente, se agradece al equipo del Servicio de Gastroenterología del Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, así como a todos los participantes del estudio, por su compromiso y colaboración en el desarrollo del proyecto.

## XI. BIBLIOGRAFÍA

- Rosso AD*, Aguilera P*, Quesada S, Mascardi F, Mascuka SN, Cimolai MC, et al. Comprehensive Phenotyping in Inflammatory Bowel Disease: Search for Biomarker Algorithms in the Transkingdom Interactions Context. *Microorganisms*. 2022;10(11):2190.
- Ji Y et al. MicroRNA expression profiles in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2018.

- Whittle JR et al. Microvesicles and their roles in inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2018.
- Lewis A et al. Inflammatory bowel disease and microRNAs: new insights into pathogenesis and therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017.
- Reithmair M et al. Cellular and extracellular miRNAs are blood-compartment-specific diagnostic targets in sepsis. *J Cell Mol Med*. 2017.
- Dickson RP. The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med*. 2017.
- Béres NJ et al. Role of altered microRNA expression in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016.
- de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016.
- Kulcheski FR, Christoff AP, Margis R. Circular RNAs and their regulatory roles. *Genet Mol Biol*. 2016.
- Clemente JC et al. The microbiome of uncontacted Amerindians. *Sci Adv*. 2015.
- Hansen TB et al. Natural RNA circles function as efficient microRNA sponges. *Nature*. 2013.




Dra. Fiorella S. Belforte