

Aplicación de secuenciación metagenómica de la próxima generación para detectar e identificar patógenos

Grand Challenges Explorations, 22.^a Ronda
Septiembre de 2018

****NOTA: Aunque las fechas de apertura (15 de octubre) y cierre (5 de diciembre) del tema correspondiente a este desafío difieren de las demás oportunidades de subsidio GCE de la Ronda 22, los becarios igualmente pertenecerán al grupo de esta ronda.**

LA OPORTUNIDAD

A fin de identificar y tratar eficientemente las enfermedades infecciosas existentes y emergentes, los clínicos y la comunidad mundial de la salud deben acceder a estimaciones exactas y oportunas de la carga y distribución de una enfermedad. Tradicionalmente, los resúmenes de dichos datos han sido reportados manualmente por ministerios nacionales de salud a partir de datos clínicos recopilados de centros de salud locales. Sin embargo, las instituciones locales afrontan numerosas dificultades para evaluar con exactitud las necesidades emergentes de su comunidad con los conjuntos de herramientas actuales. Por ejemplo, la mayoría de las pruebas clínicas se basan en patógenos comunes o fáciles de detectar, identificados anteriormente. De modo que dichas pruebas pueden pasar por alto patógenos ocultos u emergentes. Además, la conservación de datos patogénicos a gran escala mediante numerosas localidades o plataformas es costosa e insume mucho tiempo, lo cual impide integrar con facilidad los datos de diagnóstico a nivel del paciente individual a un panorama patogénico más amplio a nivel regional y nacional.

Avances recientes en la tecnología de secuenciación de patógenos —tanto a nivel de equipo físico como de software— facultan la combinación de una secuenciación profunda y rápida de muestras de pacientes con un mapeo secuencial posterior a una base de datos referencial, de diseño especial y bajo actualización continua, a fin de proporcionar la detección de patógenos casi en tiempo real. No obstante, dichos avances en sí mismos no han sido suficientes para proporcionar la secuenciación metagenómica a pacientes en entornos de recursos bajos y medios a fin de poder beneficiar a la mayoría, especialmente en virtud de limitaciones en el acceso o la disponibilidad de los siguientes componentes esenciales: a) equipos y reactivos costosos, b) capacitación en bioquímica especializada, c) bases de datos exactas y referenciales de secuencias patogénicas y d) análisis informático.

EL DESAFÍO

Al reconocer las barreras para adoptar la secuenciación de la próxima generación en la salud mundial, la Fundación Bill & Melinda Gates (BMGF) se ha asociado con el proyecto científico Chan-Zuckerberg Biohub (CZ-Biohub) y la Iniciativa Chan-Zuckerberg con el propósito de facultar a los pacientes en entornos de recursos bajos y medios para que se beneficien con la tecnología de avanzada para detección y descubrimiento de patógenos. Dicha asociación brindará capacitación altamente especializada en preparación de muestras biológicas y secuenciación a personal técnico de centros de salud a escala mundial beneficiados con un subsidio. Las personas bajo capacitación aprenderán a usar el software [IDseq](#) de código abierto y acceso libre, desarrollado por CZ-Biohub para que la comunidad mundial de la salud cargue y analice los datos de secuenciación de pacientes. Por lo tanto, la asociación BMGF-CZ-Biohub se propondrá brindar a los candidatos seleccionados los beneficios sobre el terreno de secuenciación de la

próxima generación y rápida detección de patógenos para comprender mejor su panorama patogénico local. Buscamos específicamente proyectos que procuren aprovechar su esfuerzo inicial de enfoque local para contribuir a la futura toma de decisiones fundamentadas en datos, a nivel de la población, mediante los datos compartidos y la comparación de datos patogénicos entre diversos sitios.

A través de este subsidio de GCE, la BMGF brindará apoyo financiero para gastos de viaje y alojamiento de los becarios para el análisis preliminar de muestras tomadas en su región de origen, durante un tutelaje práctico e intensivo proporcionado por CZ-Biohub en San Francisco. Dicho periodo instructivo de dos semanas incluirá tanto la preparación de muestras bioquímicas para su secuenciación como el análisis bioinformático con la plataforma de software IDseq. En concreto, la capacitación práctica para científicos investigadores incluirá las mejores prácticas y normas para el procesamiento de muestras, extracción de ADN y ácido ribonucleico, preparación de biblioteca y análisis de datos en la plataforma mundial de software IDseq. Tras finalizar la capacitación en CZ-Biohub, se espera que los equipos de laboratorio apliquen el remanente del subsidio de GCE primordialmente a los siguientes elementos: 1) un secuenciador^{1,2} adecuado para el ámbito mundial de la salud, 2) un técnico dedicado a la secuenciación y 3) reactivos de secuenciación para la duración del subsidio. La combinación de capacitación intensiva con apoyo en datos moleculares, equipos de capital, reactivos y personal tiene el propósito de maximizar el potencial de un análisis prospectivo, sustentable y sobre el terreno de las muestras de pacientes tras regresar a su lugar de origen. [Aquí](#) hay una lista de secuenciadores compatibles y adecuados para la salud a nivel mundial.

Los datos moleculares generados en sitios individuales a escala mundial tienen el propósito de vincularse y combinarse con el software IDseq con fines de referencia para todas las clínicas y sitios participantes. Este método de análisis local por secuenciación, integrado con comparaciones entre los diversos sitios, serviría como modelo para un proceso que, con el tiempo, conducirá a una red de nodos de detección patogénica, la cual otorgaría una mayor transparencia mundial a la distribución patogénica regional de una manera exacta y oportuna.

Entre los ejemplos de conocimientos adquiridos podrían incluirse:

- 1) Descifrado de casos médicos desconocidos
- 2) Identificación de nuevos patógenos
- 3) Detección de brotes locales
- 4) Caracterización del panorama patogénico local, como las enfermedades transmitidas por vectores
- 5) Detección y clasificación de marcadores de resistencia antimicrobiana para comprender mejor la discordancia del tratamiento con antibióticos
- 6) Sistema de salud fundamentado en datos y asignación de recursos

¹ Al reconocer que los costos de envío y aranceles aduaneros del secuenciador perjudicarían considerablemente el impacto previsto para los proyectos, se permitirá a los becarios presentar facturas por dichos costos a la Fundación a los fines de su reembolso.

² Para garantizar que el secuenciador se siga utilizando con fines compatibles con los objetivos caritativos de la Fundación, posiblemente requiramos que los solicitantes beneficiados con fondos, ajenos a organizaciones caritativas, universidades e instituciones similares, donen cualquier secuenciador comprado con fondos del subsidio a una organización caritativa o universidad, tras el término de 18 meses del proyecto.

Buscamos específicamente sitios comprometidos con enfoques colaborativos y datos compartidos. Los becarios deberán colaborar estrechamente con científicos e ingenieros, y también deberán proporcionar retroalimentación para ayudar a guiar el desarrollo de software de informática en la nube. Los sitios deberán compartir datos y colaborar con los otros laboratorios de la red.

Consideraremos sitios que:

- Proporcionen un proyecto inicial con un alcance claro que demuestre la razón porque esta tecnología proporcionará percepciones que actualmente no son posibles.
- Tengan espacio y capacidad para procesar muestras en un secuenciador básico y resistente a escala mundial una vez que se les proporcione capacitación, reactivos, el secuenciador y una computadora exclusiva.
- Tengan acceso permanente a electricidad y la capacidad de cargar datos por Internet a un servidor designado en la nube, por lo menos, una vez al día.
- Estén dispuestos a brindar retroalimentación sobre el producto y a colaborar con un equipo de ingeniería mediante videollamadas programadas, correo electrónico u otro servicio de mensajería.
- Estén comprometidos con la ciencia pública, los *preprints* (artículos de investigación distribuidos parcialmente antes de su publicación oficial) y los datos compartidos.
- Ya tengan, o puedan adquirir rápidamente, la aprobación de una junta institucional de revisión para compartir la secuencia patogénica de ADN y ácido ribonucleico de pacientes.
- Incluyan a pacientes neonatales e infantiles como fracción considerable del muestreo general.
- Representen a regiones geográficas más extensas.

No consideraremos sitios que:

- No expresen claramente la manera en que aprovecharán el valor de la secuenciación de la próxima generación para afectar los resultados relativos a la salud.
- Se interesen exclusivamente en la secuenciación del genoma completo.
- No planeen compartir sus datos y hallazgos sobre patógenos.
- Tengan un acceso a Internet sumamente limitado.
- Se limiten a muestras almacenadas anteriormente, sin un considerable potencial de recolección de muestras previsibles.