

Problemas globales de las enfermedades transmitidas por alimentos y agua y avances en su vigilancia global en América Latina

Dra. María Sol Haim

Unidad Operativa Centro Nacional de Genómica y Bioinformática

ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”

Buenos Aires, Argentina

mhaim@anlis.gob.ar

13 de noviembre de 2023

ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”



Prevención, diagnóstico referencial, investigación y tratamiento de enfermedades toxo-infecciosas, de base genética, de base nutricional y no transmisibles.

Centro Nacional de Referencia en materia sanitaria y científico-tecnológica, prestando servicios de calidad en el diagnóstico, prevención y tratamiento de dichas enfermedades, en la producción de biológicos, en control de calidad, en docencia e investigación y en epidemiología.



CNCCB



CeNDIE



CeNAGeM



CNIN



CNRL



INE



INEI



INER



INEVH



INP



INPB

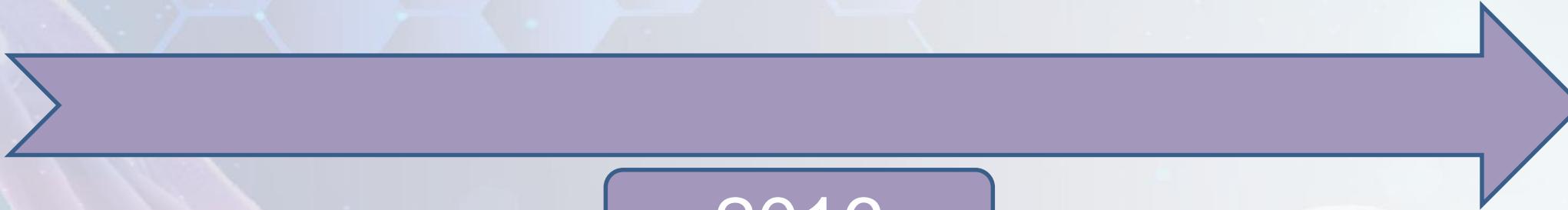


INMeT



Unidad Operativa
Centro Nacional de Genómica
y Bioinformática

Un poco de historia: de PLABIO a UOCNGB



2016

CREACIÓN DE LA PLATAFORMA DE GENÓMICA Y BIOINFORMÁTICA INEI-ANLIS.

DESARROLLAR NUEVOS MÉTODOS Y TRABAJAR DE MANERA TRANSVERSAL



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
Administración Nacional de
Laboratorios e Institutos de Salud
"Dr. Carlos G. Malbrán"
Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas



VISTO el expediente N° 1_2095_S01:0001549/2015, del registro institucional, y el Decreto N° 1628 de fecha 26 de Diciembre de 1996, y;

CONSIDERANDO:

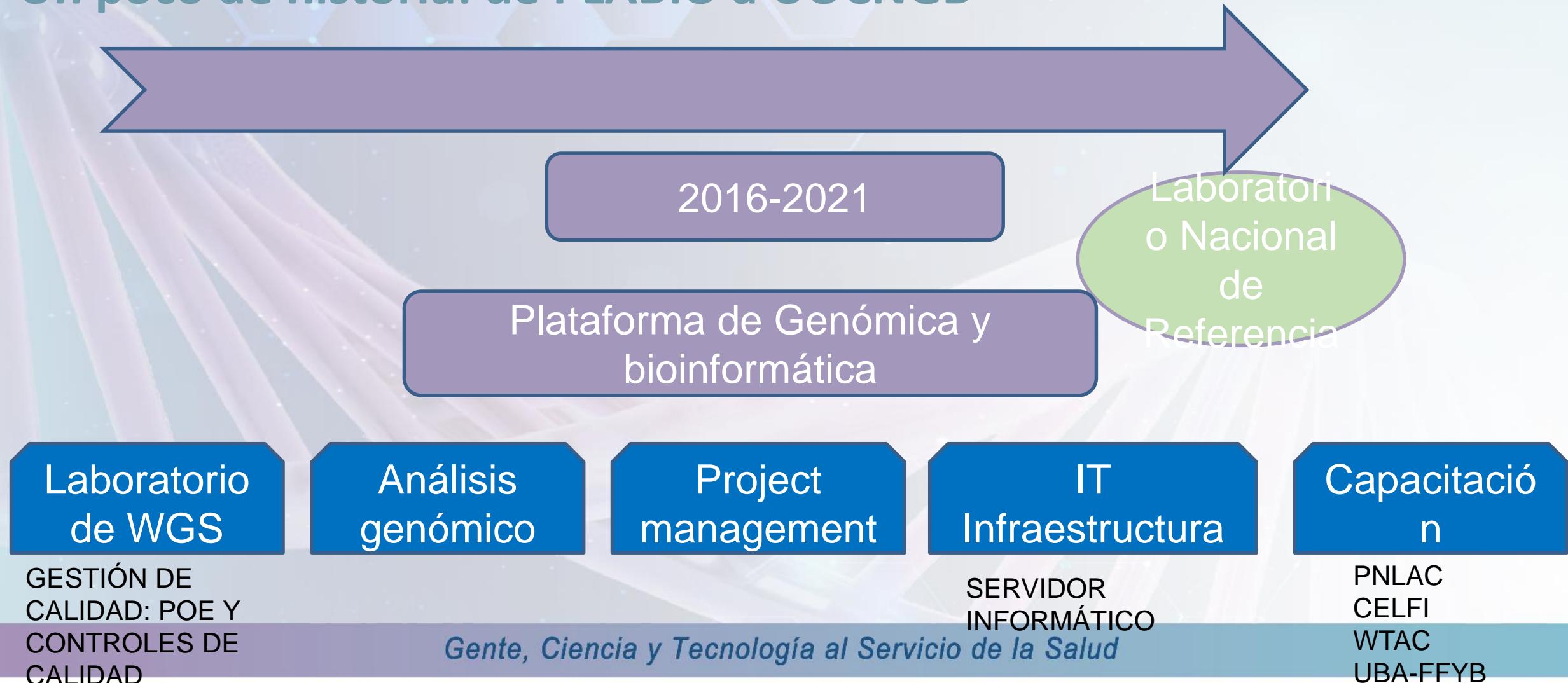
Que la investigación en salud es un elemento indispensable para el éxito de cualquier estrategia que se proponga mejorar la salud de la población, a cuyo servicio debe orientarse con carácter irrenunciable todas las actividades a desarrollar por organismos de las características que posee la institución.



Disposición INEI 001- 16

cia y Tecnología al Servicio de la Salud

Un poco de historia: de PLABIO a UOCNGB



Un poco de historia: de PLABIO a UOCNGB

2021

Creación UOCNGB



Unidad Operativa
Centro Nacional de Genómica
y Bioinformática

- Escalabilidad a bajo costo
- Nueva plataforma de secuenciación: NovaSeq 6000, 2 MiSeq (Illumina), MinIon (Nanopore)
- Plataforma robótica para escalar la capacidad de procesamiento a nivel nacional
- Nueva estructura informática



Gente, Ciencia y Tecnología al Servicio de

Red Federal de Genómica y Bioinformática



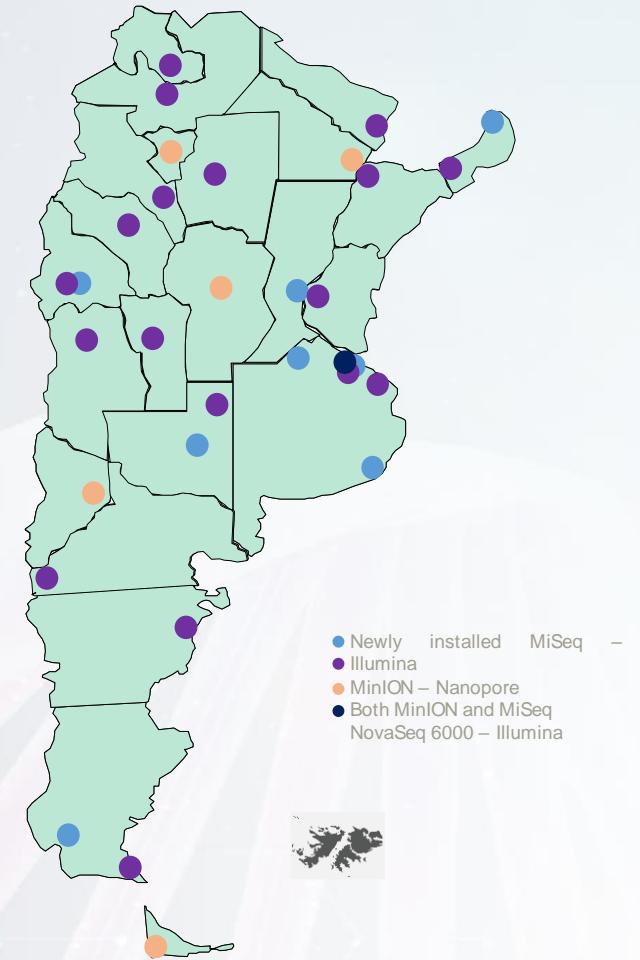
RED FEDERAL DE GENÓMICA
Y BIOINFORMÁTICA

Objetivo:

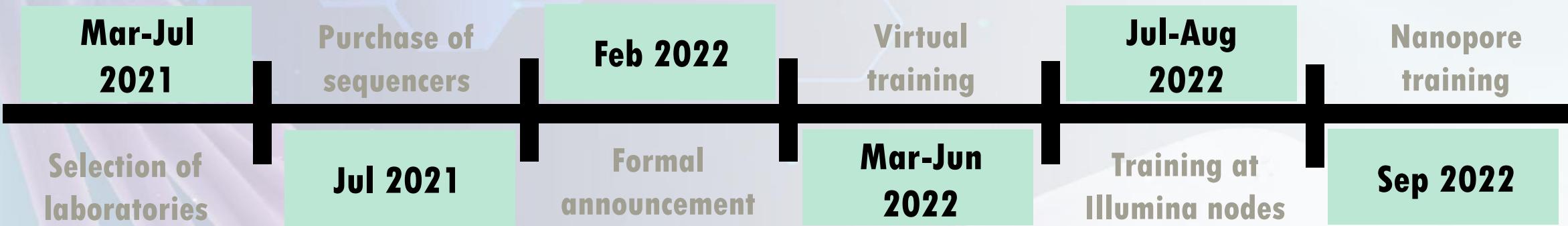
Generar capacidad de secuenciación genómica en las 24 jurisdicciones del país, utilizando diversas tecnologías para generar información genómica de calidad para la Salud Pública.

Red Federal de Genómica y Bioinformática

- Las 24 jurisdicciones tiene capacidad de secuenciación genómica (Minlon-Nanopore)
- 8 laboratorios de salud pública también tienen con otra tecnología (Illumina MiSeq con sus equipos accesorios)
Total:12
- Protocolos estandarizados de laboratorio y de análisis de bioinformática genómica (en conjunto con WTSI) para COVID-19



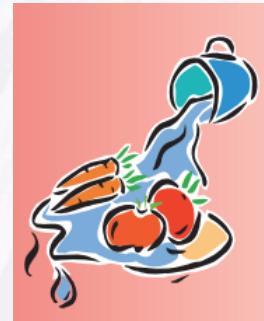
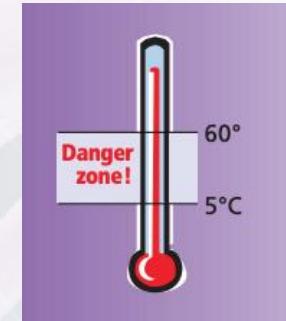
Red Federal de Genómica y Bioinformática



- Compra de reactivos centralizada
- Protocolos de laboratorio y de análisis bioinformáticos estandarizados para COVID-19
- Servidor para análisis centralizado
- Informes estandarizados
- Base de datos nacional
- Reporte al SNVS
- Programa de aseguramiento de la calidad para laboratorio y análisis bioinformáticos

Enfermedades transmitidas por alimentos (ETA)

- Provocadas por el consumo de agua o alimentos contaminados con bacterias, virus, parásitos o sustancias químicas, como metales pesados.
- La contaminación de los alimentos se produce en cualquier etapa de la cadena de producción, suministro y consumo de estos: polución del agua, el suelo o el aire, almacenamiento, manipulación.
- Amplia gama de enfermedades, principalmente problemas gastrointestinales.
- P



Manual sobre las cinco claves para la inocuidad de los alimentos - OMS

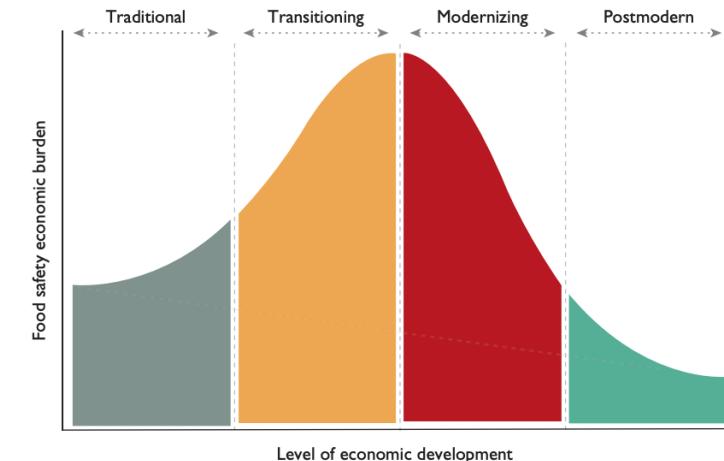
Las ETA: una prioridad de salud pública



OMS, 2015

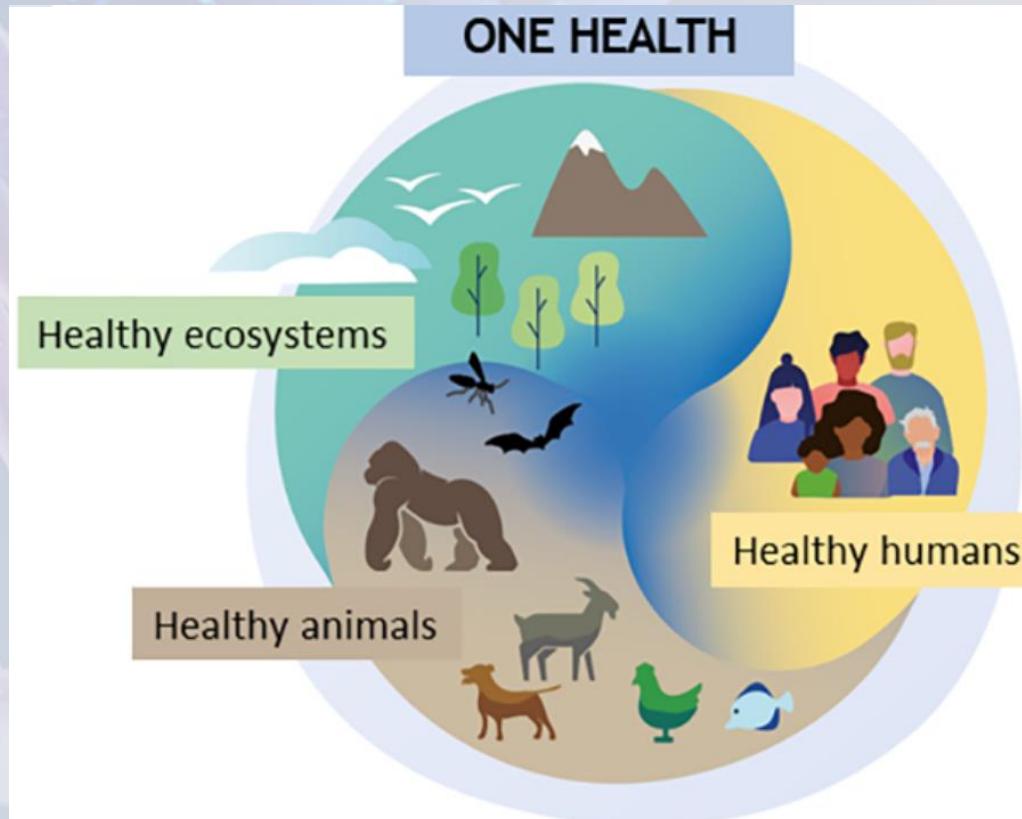
 **US\$ 110000 millones**

FIGURE 1.2 Food Safety Life Cycle with Levels of Economic Development



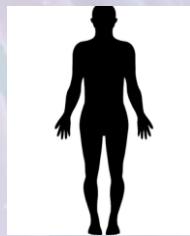
Banco Mundial, 2018

Una Salud



Al aplicar el concepto de “Una Salud”, la Unión Europea ha coordinado programas de control de la salmonelosis que han reducido el número de casos en humanos de más de 200.000 casos notificados cada año antes de 2004 en 15 estados miembros a menos de 90.000 casos en 2014 en 28 estados miembros.

Vigilancia de ETAs



**Acciones con impacto
en salud pública**
**Alertas, cambios de
políticas**

**Reportes con resultados
analizados**

Info epidemiológica

SNVS



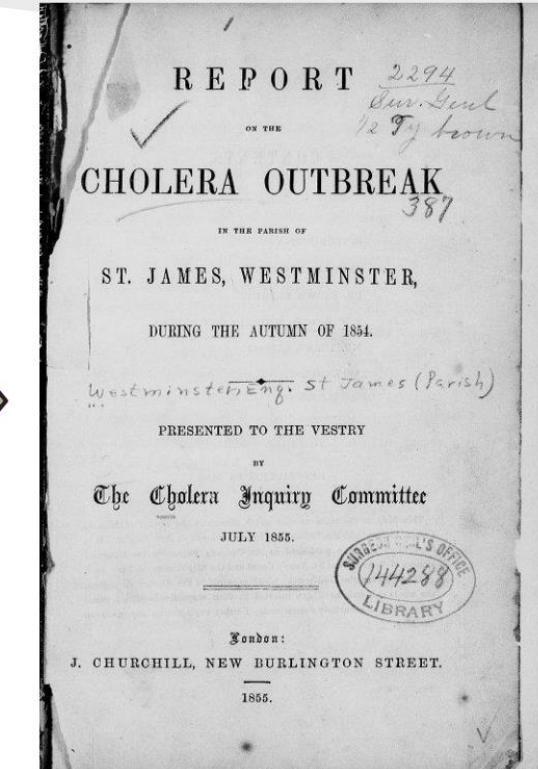
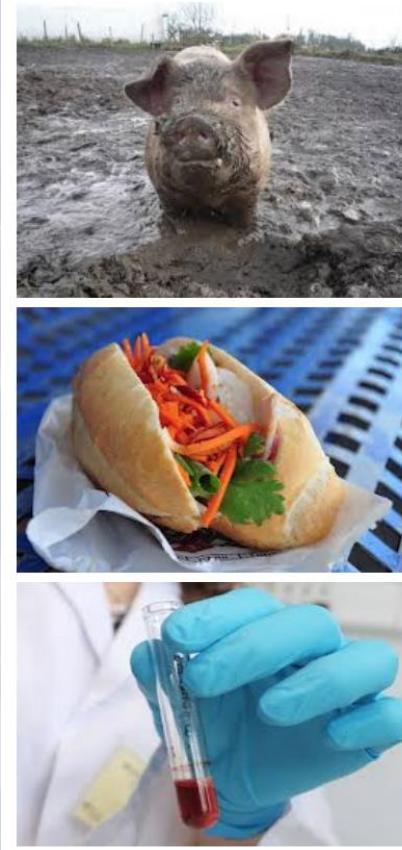
Info lab



**Análisis de datos e
interpretación**

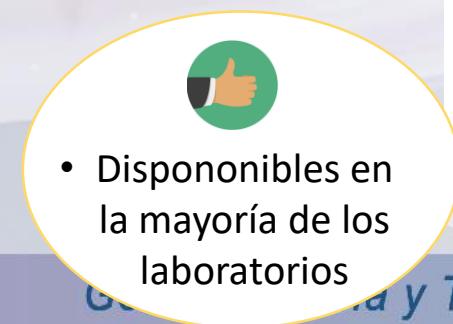


Vigilancia de ETAs – pre NGS

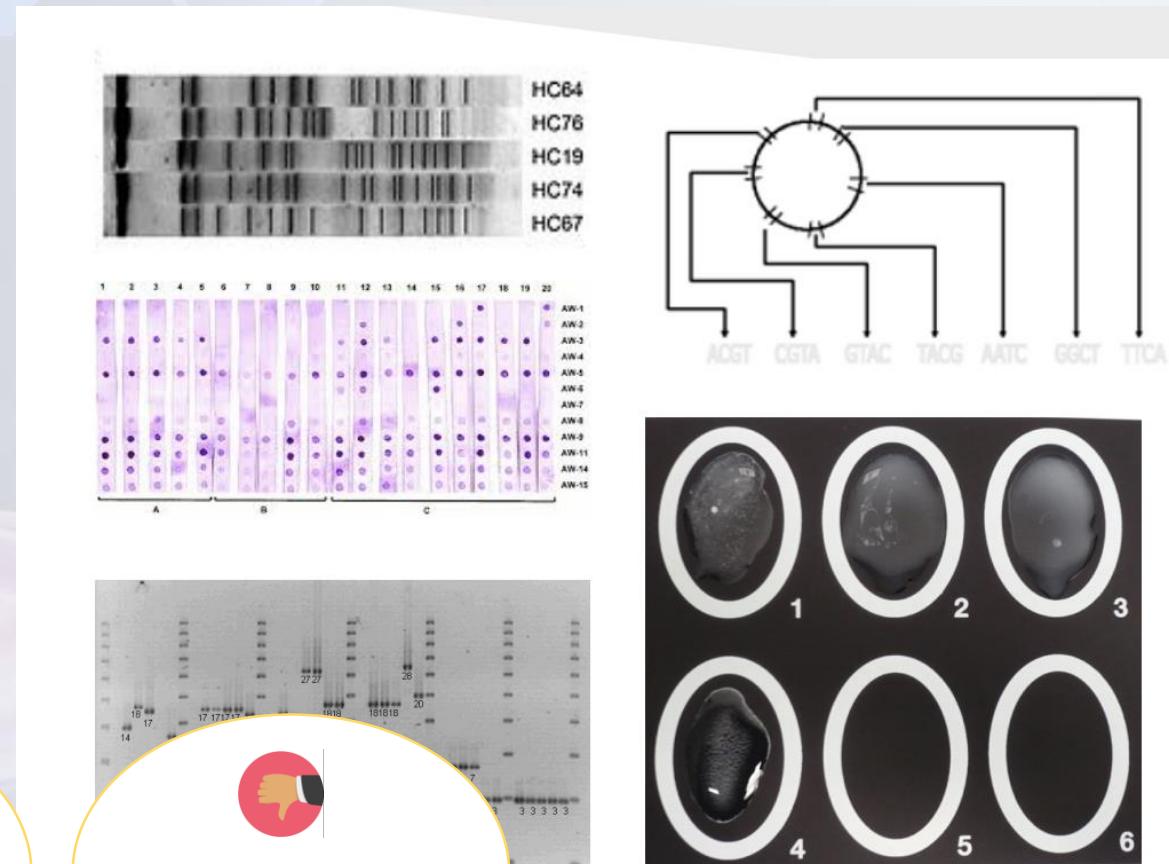


Vigilancia de ETAs – pre NGS

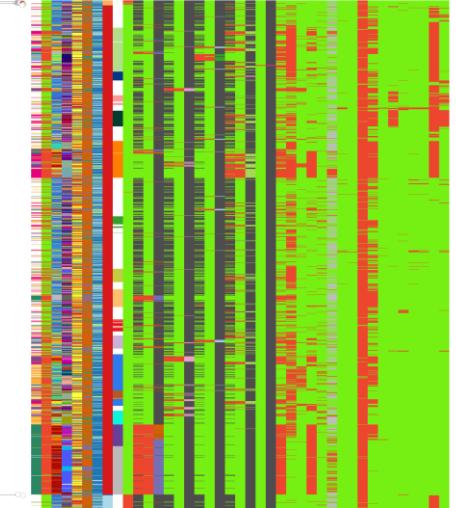
- BIOTIPIFICACIÓN
 - SEROTIPIFICACIÓN
 - FAGOTIPIFICACIÓN
 - BACTERIOCINOTIPIFICACIÓN
 - ANÁLISIS DE ANTIBIOTIPO
 - PFGE
 - MLST
 - MLVA/VNTR
 - RAPD/REP
 - Disponibles



- Disponibles en la mayoría de los laboratorios



Vigilancia de ETAs – NGS



- Compatible con métodos de tipificación tradicionales
 - Rápido
- Mayor poder de resolución
 - SNPs, INDELs, cambios estructurales



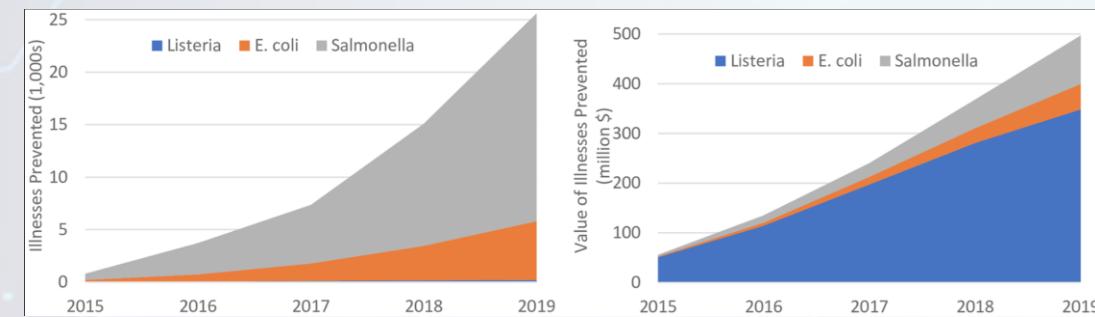
- Poco accesible para muchos laboratorios
- Entrenamiento en el análisis de resultados

¿Por qué es importante NGS en la vigilancia de patógenos transmitidos por los alimentos?

- Mayor **sensibilidad** y **especificidad** en la subtipificación de patógenos transmitidos por los alimentos
- Evaluar el **impacto de las intervenciones** en materia de inocuidad de los alimentos introducidas para reducir la presencia de patógenos transmitidos por los alimentos en la **cadena alimentaria** y su impacto en la **salud humana**
- **Trazabilidad** de alimentos en el comercio internacional para comprender mejor la fuente de contaminación; proporciona todo el contenido genómico de un patógeno, lo que produce información valiosa sobre la resistencia a los antimicrobianos o los factores de virulencia que pueden estar presentes
- Permite obtener mucha información del patógeno en un **único ensayo**, a diferencia de los métodos anteriores que requerían varias pruebas microbiológicas individuales
- Comparación de cepas a **escala internacional**

¿Por qué es importante NGS en la vigilancia de patógenos transmitidos por los alimentos?

- Utilizan distintos modelos empíricos, teóricos y de costos para evaluar el impacto de la implementación de NGS en el sistema de vigilancia de las ETAs en EEUU
- El número de casos de enfermedades causadas por patógenos fuertemente secuenciados está disminuyendo más rápido en relación con los patógenos no secuenciados
- Los brotes relacionados con los patógenos del programa de seguimiento de fuentes por NGS son cada vez menos.
- La carga total de enfermedades evitadas alcanza casi 50 millones de dólares en el año 2016 y más de 150 millones de dólares en 2019 al evitar casi 1.000 enfermedades observadas
- Los beneficios estimados del programa de seguimiento de fuentes NGS superan fácilmente los costos estimados de implementación después del segundo año.



Enfermedades anuales (izquierda) y costo estimado que se puede reducir para enfermedades causadas por *Listeria*, *Escherichia coli* y *Salmonella*

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0258262>

Algunas incertidumbres y desafíos de la vigilancia con NGS

- Falta de protocolos estandarizados acordados internacionalmente para el análisis y la interpretación de datos obtenidos por NGS para la subtipificación microbiana, aunque PulseNet International acordó recientemente utilizar wgMLST.
- Falta de capacitación en el análisis e interpretación de datos genómicos. Comunicación de resultados para toma de decisiones.
- Políticas de intercambio de datos.

Principales áreas de aplicación de WGS en la vigilancia de las ETAs

A

Enhancing routine surveillance

B

Outbreak detection

C

Outbreak response

D

Source identification using
the One Health approach

Detección de brotes: *Listeria monocytogenes*

Clinical Infectious Diseases

INVITED ARTICLE

FOOD SAFETY: Patricia M. Griffin, Section Editor



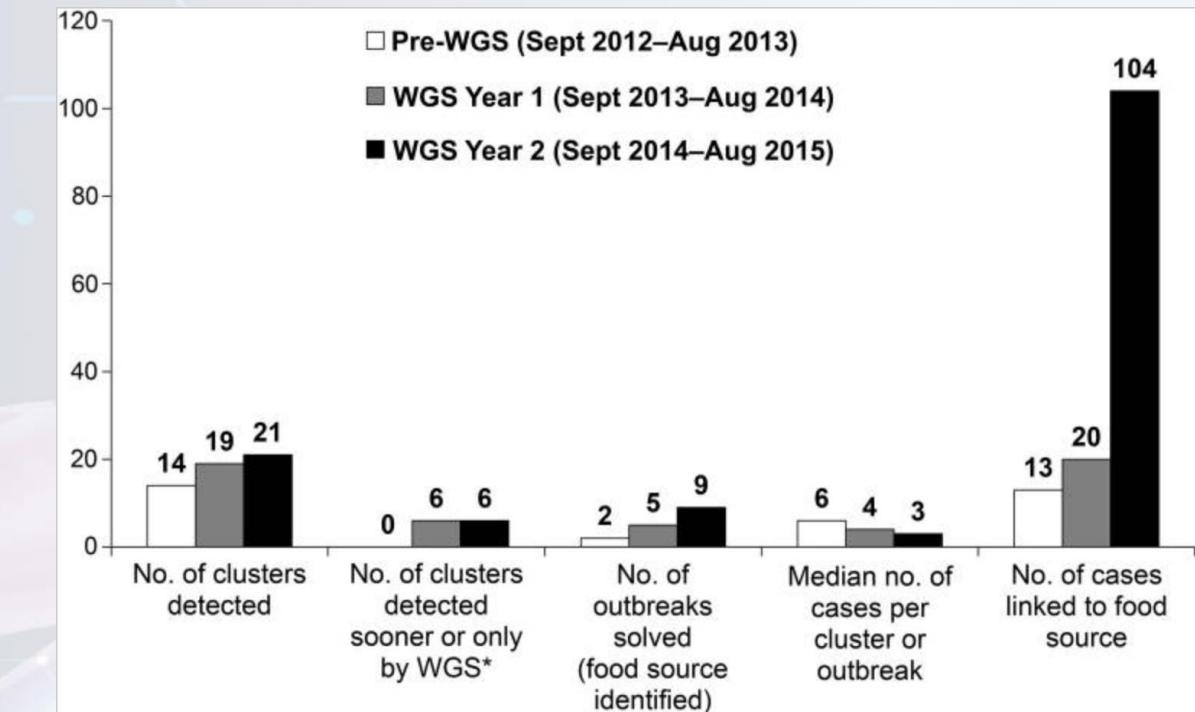
Implementation of Nationwide Real-time Whole-genome Sequencing to Enhance Listeriosis Outbreak Detection and Investigation

Brendan R. Jackson,¹ Cheryl Tarr,¹ Errol Strain,² Kelly A. Jackson,¹ Amanda Conrad,¹ Heather Carleton,¹ Lee S. Katz,¹ Steven Stroika,¹ L. Hannah Gould,¹ Rajal K. Mody,¹ Benjamin J. Silk,¹ Jennifer Beal,² Yi Chen,² Ruth Timme,² Matthew Doyle,² Angela Fields,² Matthew Wise,¹ Glenn Tillman,³ Stephanie Defibaugh-Chavez,⁴ Zuzana Kucerova,¹ Ashley Sabol,¹ Katie Roache,¹ Eija Trees,¹ Mustafa Simmons,³ Jamie Wasilenko,³ Kristy Kubota,⁵ Hannes Pouseele,⁶ William Klimke,⁷ John Besser,¹ Eric Brown,² Marc Allard,² and Peter Gerner-Smidt¹

¹Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; ²Food and Drug Administration, College Park, Maryland; ³US Department of Agriculture, Food Safety and Inspection Service, Athens, Georgia; ⁴US Department of Agriculture, Food Safety and Inspection Service, Washington D.C.; ⁵Association of Public Health Laboratories, Silver Spring, Maryland; ⁶Applied Maths, Sint-Martens-Latem, Belgium; and ⁷National Institute for Biotechnology Information, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland

Listeria monocytogenes (*Lm*) causes severe foodborne illness (listeriosis). Previous molecular subtyping methods, such as pulsed-field gel electrophoresis (PFGE), were critical in detecting outbreaks that led to food safety improvements and declining incidence, but PFGE provides limited genetic resolution. A multiagency collaboration began performing real-time, whole-genome sequencing (WGS) on all US *Lm* isolates from patients, food, and the environment in September 2013, posting sequencing data into a public repository. Compared with the year before the project began, WGS, combined with epidemiologic and product trace-back data, detected more listeriosis clusters and solved more outbreaks (2 outbreaks in pre-WGS year, 5 in WGS year 1, and 9 in year 2). Whole-genome multilocus sequence typing and single nucleotide polymorphism analyses provided equivalent phylogenetic relationships relevant to investigations; results were most useful when interpreted in context of epidemiological data. WGS has transformed listeriosis outbreak surveillance and is being implemented for other foodborne pathogens.

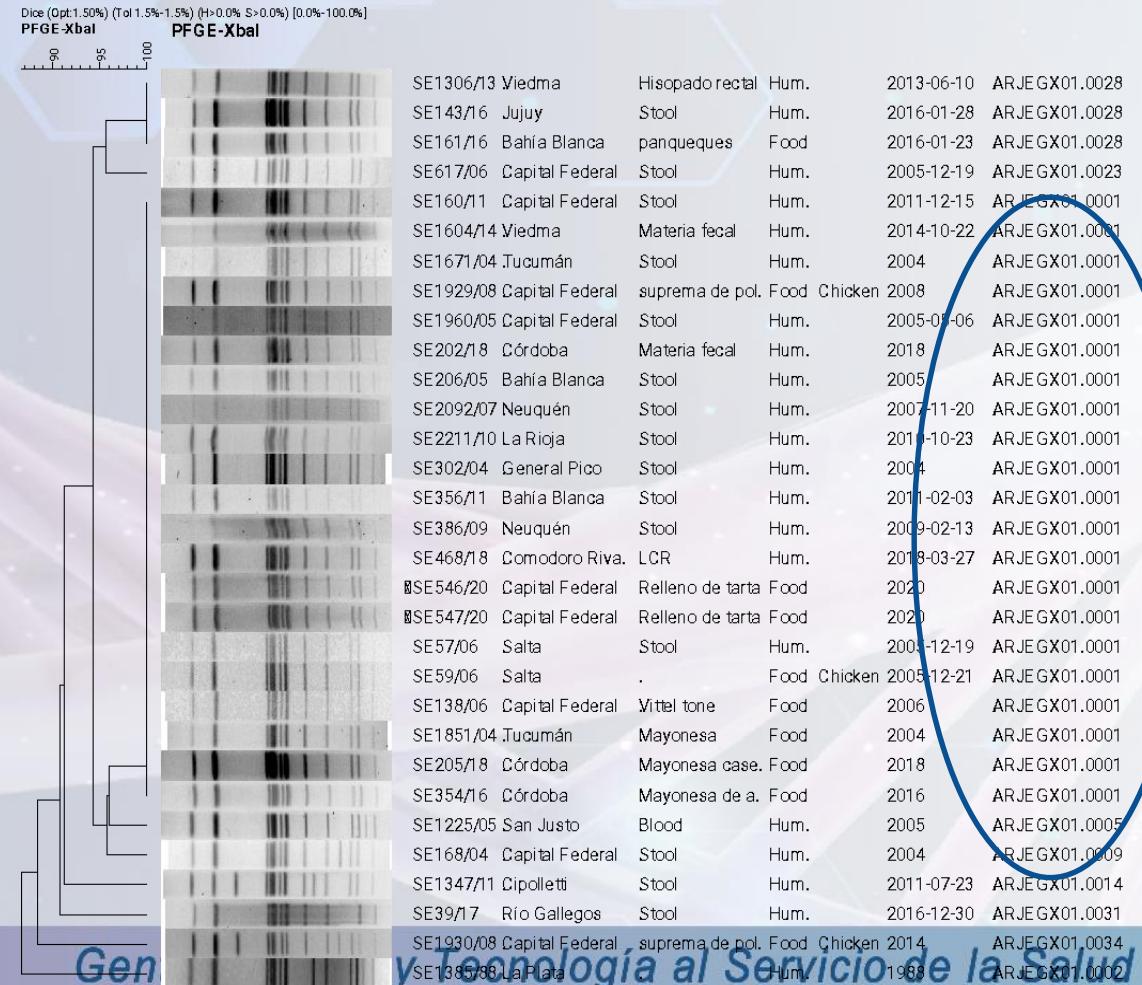
Keywords. *Listeria monocytogenes*; DNA sequencing; outbreaks; foodborne diseases.



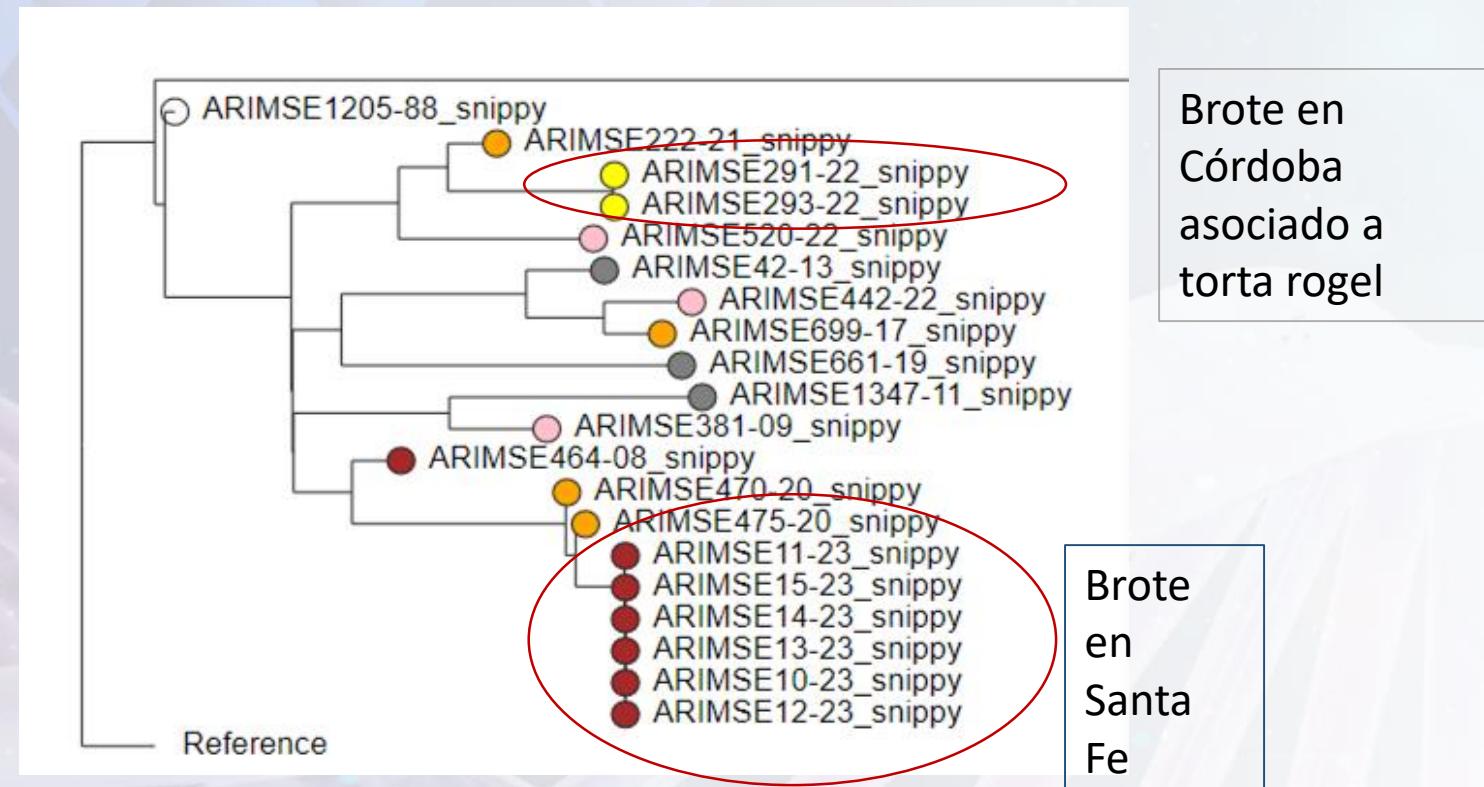
[10.1093/cid/ciw242](https://doi.org/10.1093/cid/ciw242)

Estudio de brotes: *Salmonella Enteritidis*

PFGE
CLONAL

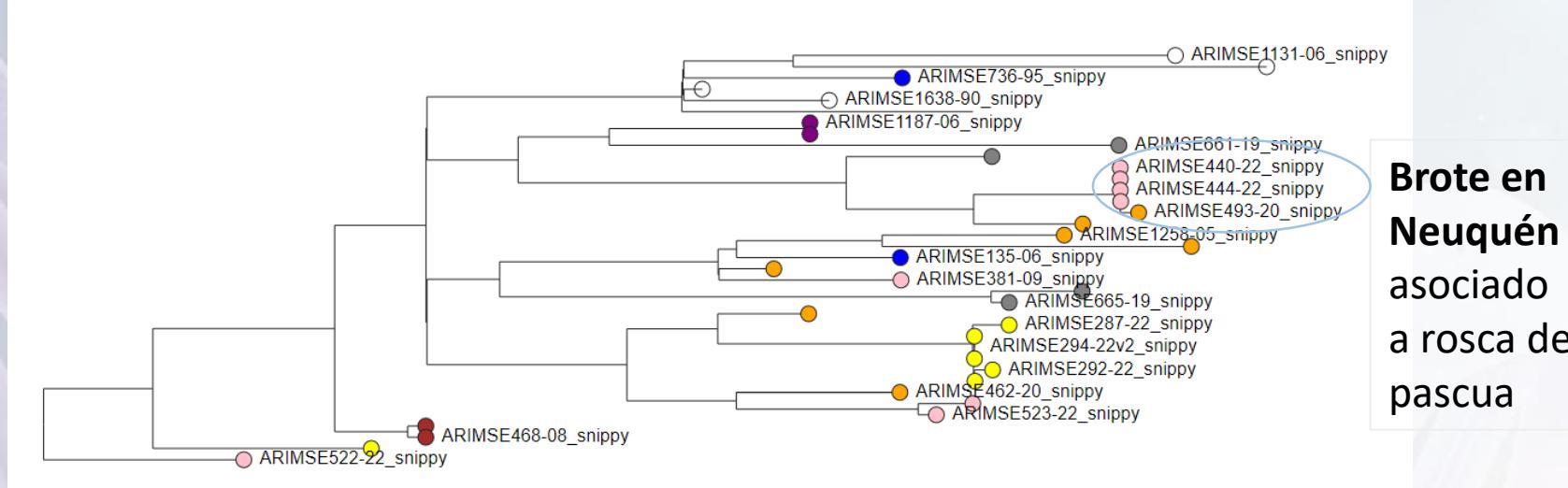


Estudio de brotes: *Salmonella Enteritidis*



Árbol de ML obtenido a partir de SNPs a partir del mapeo con la referencia
Salmonella_enterica_subsp_enterica_serovar_Enteritidis_str_P125109

Estudio de brotes: *Salmonella Enteritidis*



Árbol de ML obtenido a partir de SNPs a partir del mapeo con la referencia *Salmonella_enterica_subsp_enterica_serovar_Enteritidis_str_P125109* de los genomas asociados a los eventos así como otras *S. Enteritidis* circulantes en el país.

Estudio de brotes: *Salmonella Enteritidis*

ARJEGX01.001 Patrón de *S. Enteritidis* por PFGE

Brote
Santa Fe

Brote
Córdoba

Brote
Neuquén

snp-dists 0.6.3	ARIMSE10-23_snippy	ARIMSE11-23_snippy	ARIMSE12-23_snippy	ARIMSE13-23_snippy	ARIMSE287-22_snippy	ARIMSE291-22_snippy	ARIMSE292-22_snippy	ARIMSE440-22_snippy	ARIMSE441-22_snippy
ARIMSE10-23_Santa Fe	0	0	0	0	65	63	64	71	71
ARIMSE11-23_Santa Fe	0	0	0	0	65	63	64	71	71
ARIMSE12-23_Santa Fe	0	0	0	0	65	63	64	71	71
ARIMSE13-23_Santa Fe	0	0	0	0	65	63	64	71	71
ARIMSE14-23_Santa Fe	0	0	0	0	65	63	64	71	71
ARIMSE15-23_Santa Fe	0	0	0	0	65	63	64	71	71
ARIMSE470-20_snippy granja avícola Bs As	6	6	6	6	59	57	58	65	65
ARIMSE475-20_snippy granja avícola Bs As	6	6	6	6	61	59	60	67	67
ARIMSE1131-06_snippy	72	72	72	72	71	69	70	77	77
ARIMSE1164-06_snippy	245	245	245	245	244	242	243	250	250
ARIMSE287-22_Cordoba alimento	65	65	65	65	0	2	3	70	70
ARIMSE291-22_Cordoba	63	63	63	63	2	0	1	68	68
ARIMSE292-22_Cordoba	64	64	64	64	3	1	0	69	69
ARIMSE293-22_Cordoba	63	63	63	63	2	0	1	68	68
ARIMSE294-22_Cordoba	63	63	63	63	2	0	1	68	68
ARIMSE294-22v2_snippy	63	63	63	63	2	0	1	68	68
ARIMSE35-06_snippy	52	52	52	52	51	49	50	57	57
ARIMSE381-09_snippy	59	59	59	59	58	56	57	64	64
ARIMSE440-22_Neuquen	71	71	71	71	70	68	69	0	0
ARIMSE441-22_Neuquen	71	71	71	71	70	68	69	0	0
ARIMSE442-22_Neuquen	71	71	71	71	70	68	69	0	0
ARIMSE444-22_Neuquen	71	71	71	71	70	68	69	0	0
ARIMSE493-20_El Palomar	72	72	72	72	71	69	70	1	1

Estudio de la introducción de nuevos linajes: *Vibrio cholerae*

- 136 genomas de *V. cholerae*
- 7ma pandemia (1961) de cólera se diseminó de manera global en 3 olas con historias filogenéticas distintas
- *V. cholerae* O1 El Tor ≠ *V. cholerae* biotipo clásico

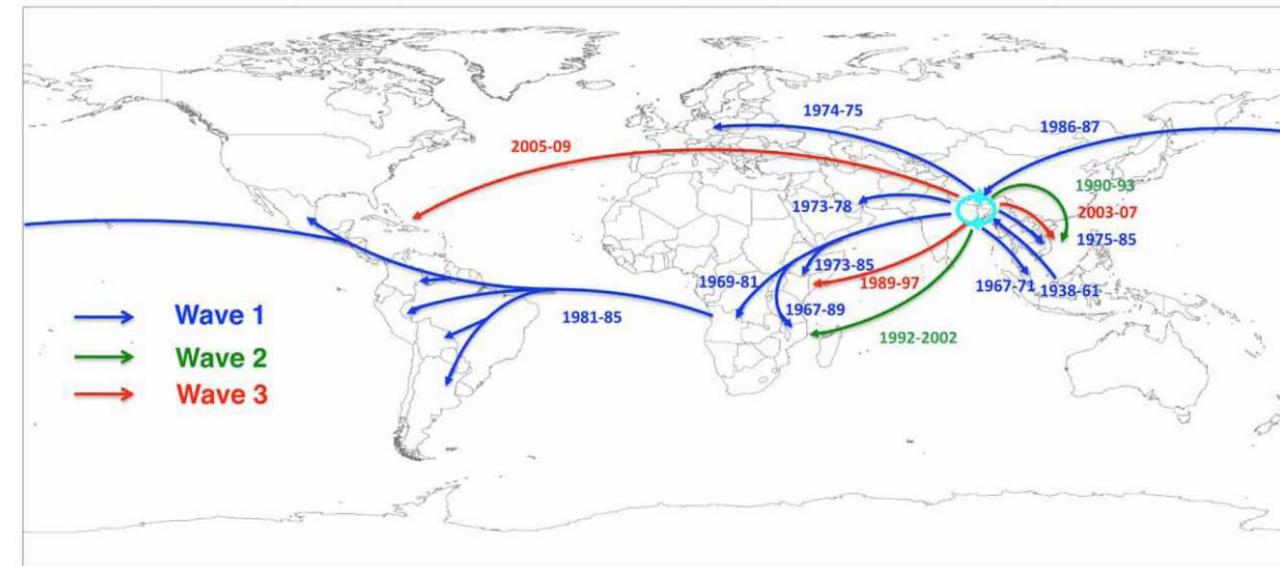
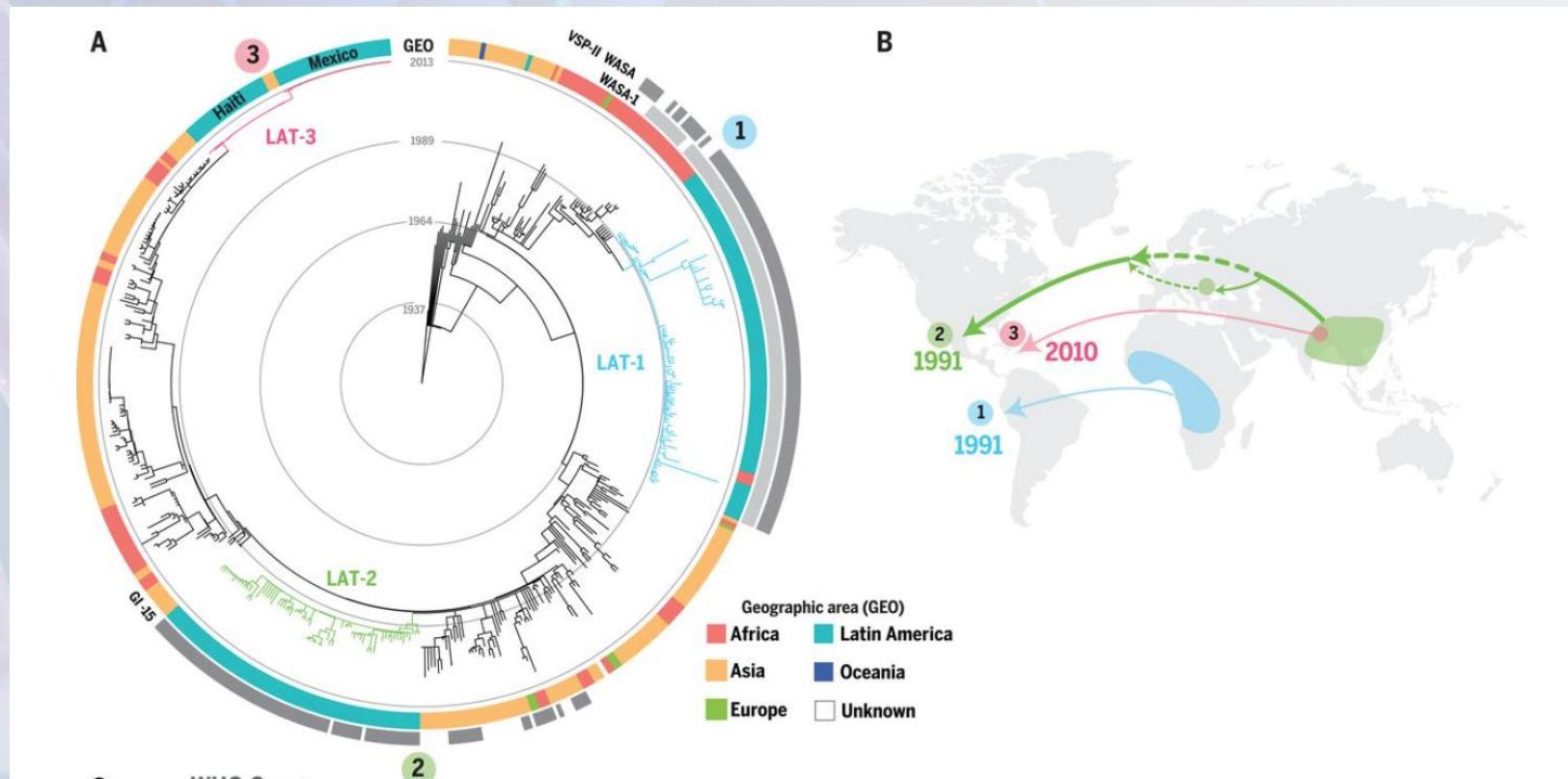


Fig 2.

Transmission events inferred for the 7th Pandemic phylogenetic tree drawn on a global map. The date ranges shown for transmission events are taken from the BEAST analysis, and represent the median values for the MRCA of the transmitted strains (later bound), and the MRCA of the transmitted strains and their closest relative from the source location (earlier bound).

Mutreja et al 2013
doi:10.1038/nature10392

Estudio de la introducción de nuevos linajes: *Vibrio cholerae*



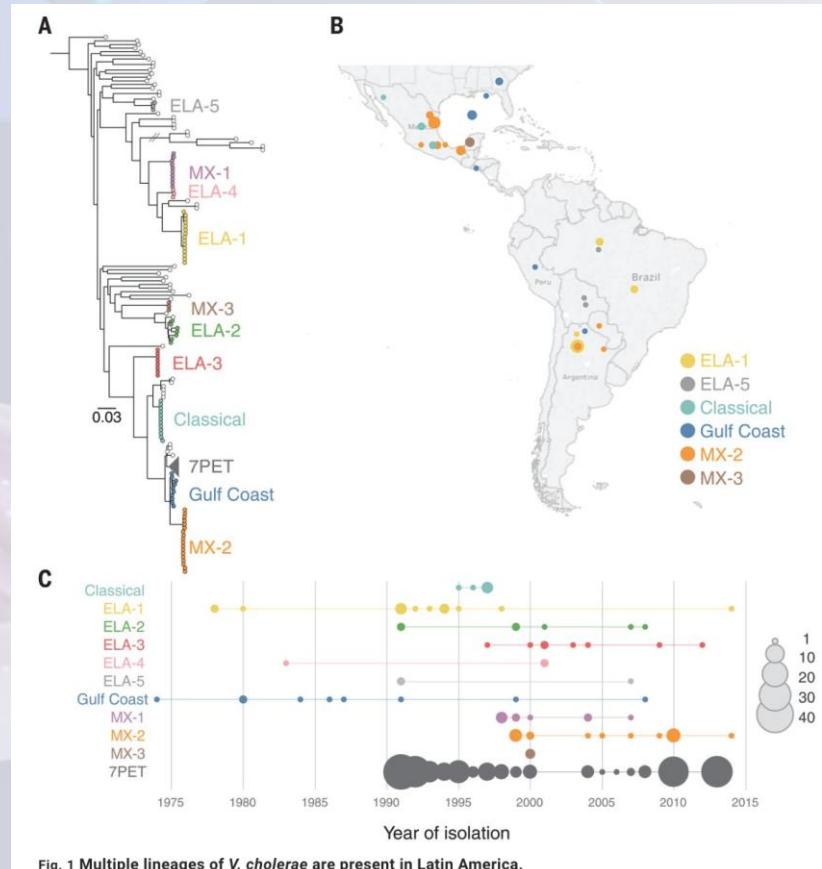
Integrated view of *Vibrio cholerae* in the Americas

Dos epidemias de cólera en AL: 1991 and 2010

Para estudiar la relación entre los clones globales y endémicos de LA se analizaron genomas de *V. cholerae* de AL durante 40 años

Introducciones intercontinentales de 7PET: LAT-1 (ppal clon epidémico en 1991, sensible), LAT-2 (clon resistente), LAT-3 (responsable de epidemia en Haití)

Estudio de la introducción de nuevos linajes: *Vibrio cholerae*



Estudio de la introducción de nuevos linajes: *Vibrio cholerae*

490 genomas de *V. cholerae*
1992-1998

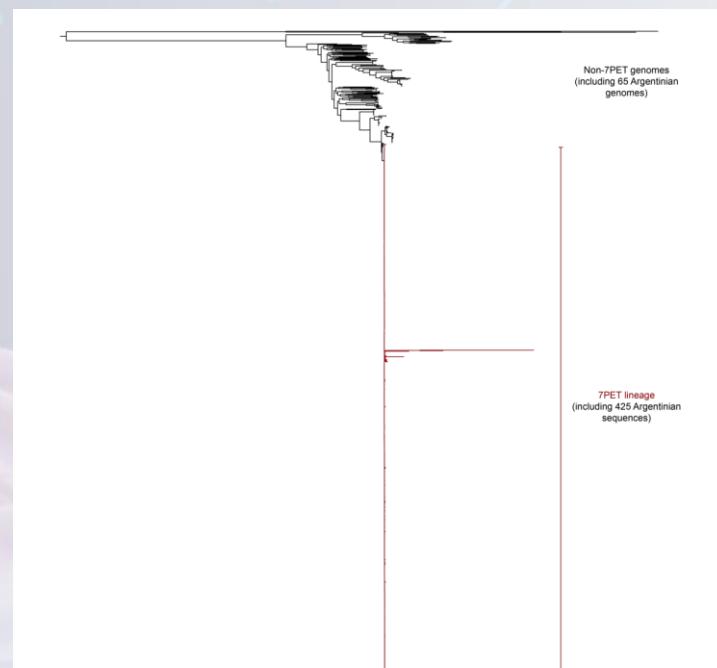
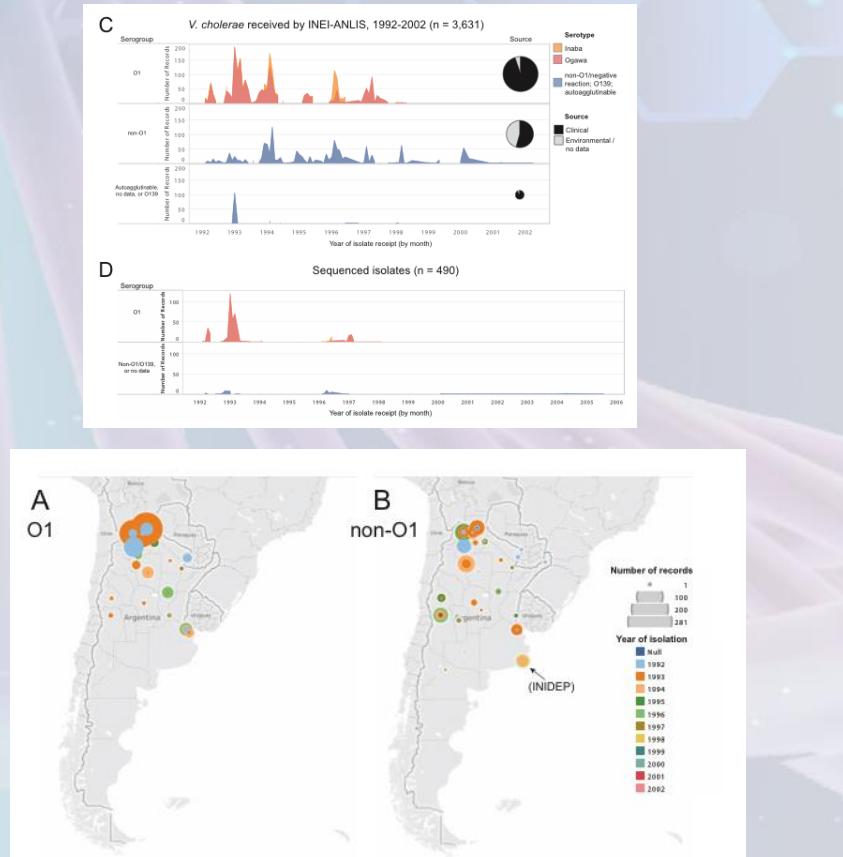
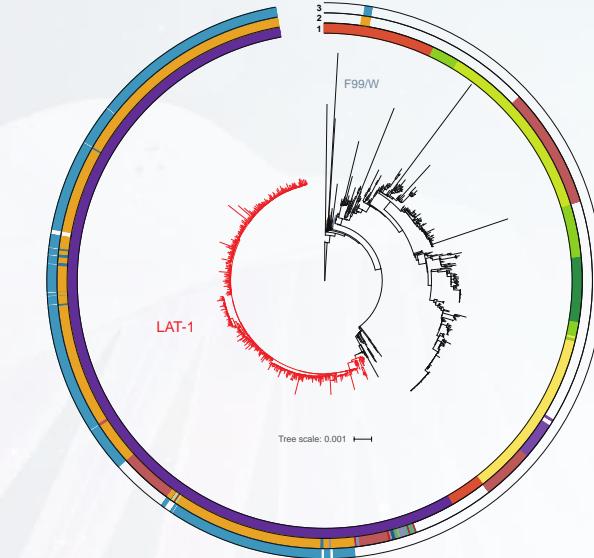
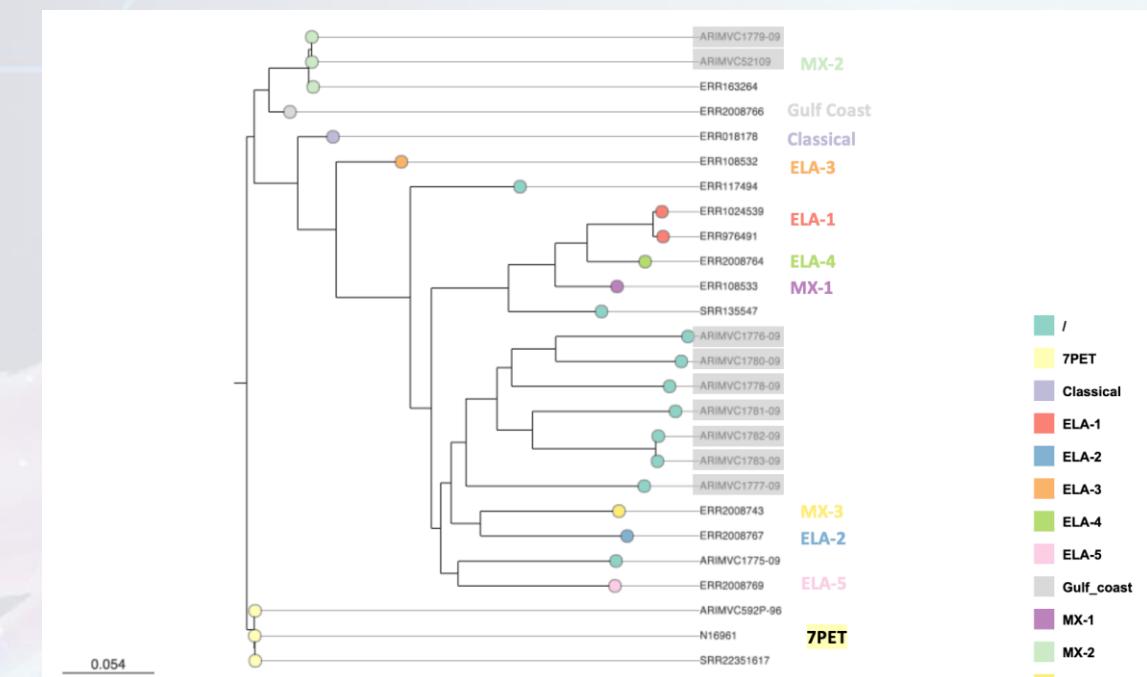
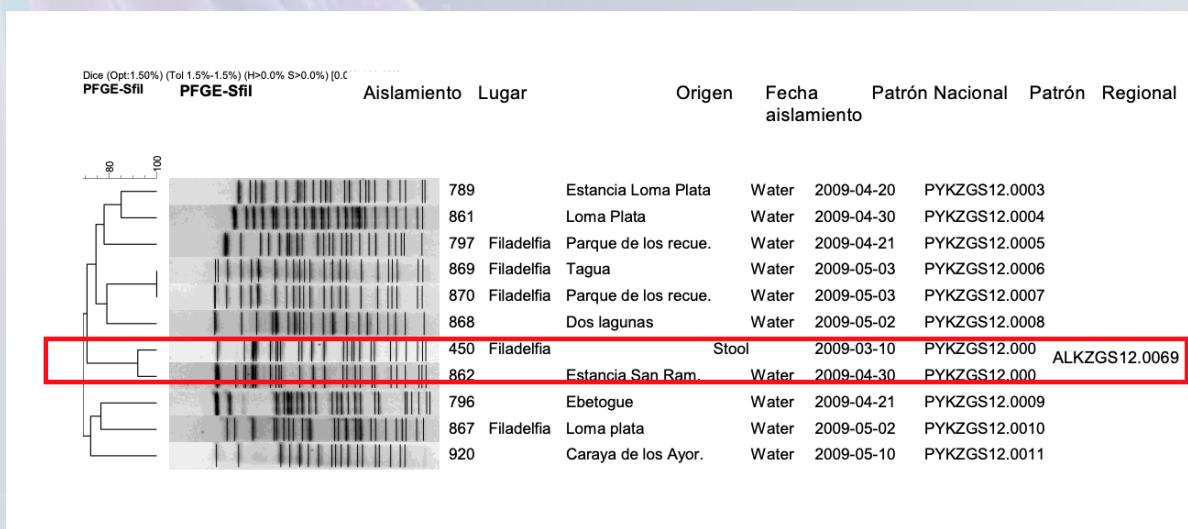


Figure 3.7 – Maximum-likelihood core-gene phylogeny of 1,165 *V. cholerae*. Isolates sequenced in this study (n = 490) were determined to be 7PET, or not, on the basis of their phylogenetic position. The phylogeny was calculated using FastTree v2.1.10 [388] and used as an intermediate analysis step.



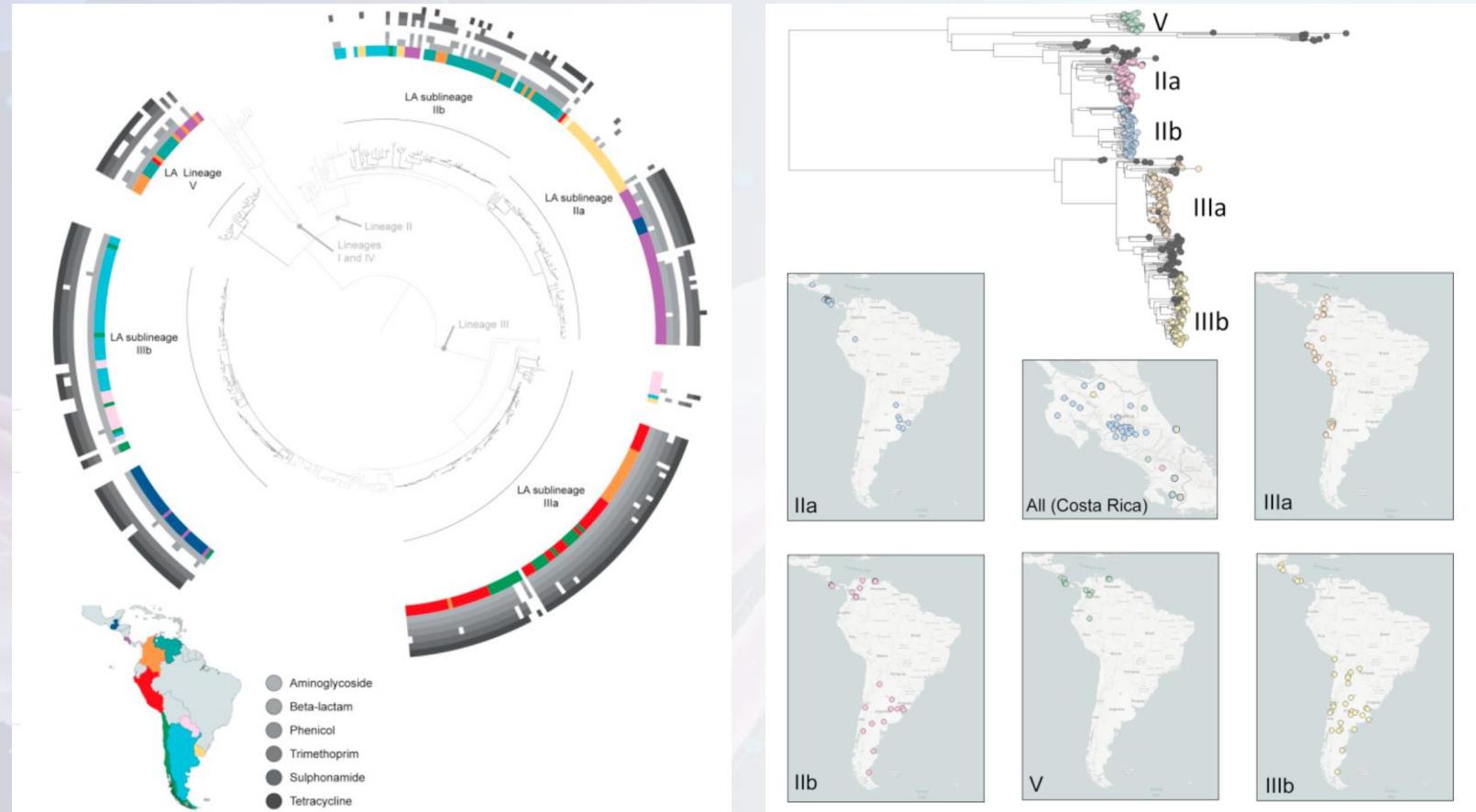
Dorman et al. Nat Commun. 2020 Oct 1;11(1):4918.
doi: 10.1038/s41467-020-18647-7. PMID: 33004800

Detección de brote y alerta: *Vibrio cholerae* O1 ctx+



Estudio de la distribución de *Shigella sonnei* en América Latina

- 323 genomas de *Shigella sonnei*
- 1992-1998
- Argentina, Chile, Colombia, Costa Rica, Guatemala, Paraguay, Perú, Uruguay, Venezuela
- Nuevo linaje descripto junto con 4 sublinajes
- Los aislamientos de los distintos linajes y sublinajes descriptos no eran temporal y geográficamente diversos
- Generar una referencia filogenómica regional para *S. sonnei*

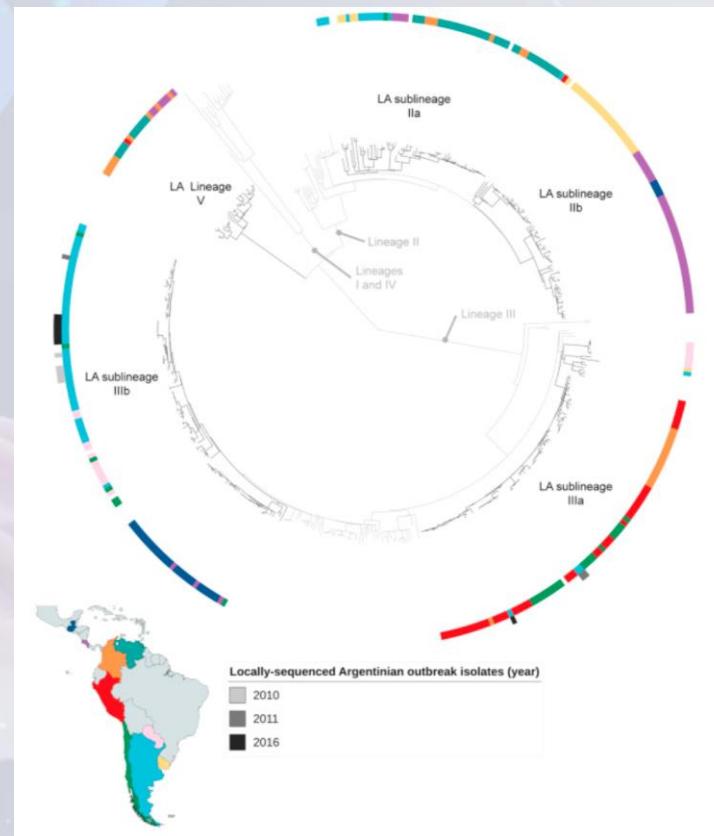


Estudio de la distribución de *Shigella sonnei* en América Latina

Brotes de 2010 y 2016 fueron causados por el sublinaje LAIIIB y el del 2011 por LAIIIA

Aislamientos de 2011 y 2016 pertenecían a múltiples sublinajes por lo que podría deberse a orígenes epidemiológicos distintos

Importancia de construir bases de datos contextuales mediante la cooperación regional y la inversión en tecnologías, instalaciones y capacitación apropiadas.




Berazategui: 400 casos confirmados de gastroenteritis alarman a los vecinos

Por la gastroenteritis suspendieron las clases tres días más en Berazategui

Mientras al menos 900 personas fueron afectadas por el brote de gastroenteritis en la localidad bonaerense de Berazategui, las autoridades provinciales y municipales determinaron la suspensión de las clases por tres días más a partir de ayer.

Según el gobierno provincial, los resultados de los análisis sobre la calidad del agua de Berazategui determinaron bajos niveles de cloración y se detectó a su vez en algunos pacientes la presencia de shigela, una bacteria que provoca diarrea.

Redes internacionales de vigilancia genómica

- PulseNet International

<https://pulsenetinternational.org/>

- GenomeTrakr Network

<https://www.fda.gov/food/whole-genome-sequencing-wgs-program/genometrakr-network>

- International Pathogen Surveillance Network (IPSN)

<https://www.who.int/initiatives/international-pathogen-surveillance-network#AboutIPSN>

- COMPARE

<http://www.compare-europe.eu/about>

- Global Microbial Identifier (GMI)

<http://www.globalmicrobialidentifier.org/about-gmi>

- INFOSAN

<https://www.who.int/groups/international-food-safety-authorities-network-infosan>

PulseNet América Latina y el Caribe



México
Guatemala
El Salvador
Costa Rica
Colombia
Ecuador
Perú
Bolivia
Paraguay
Chile
Argentina
Cuba
Honduras
Nicaragua
Panamá
Venezuela

Caribe (CARPHA)

**Red Regional de Subtipificación Molecular para la
Vigilancia de las Enfermedades Transmitidas por Alimentos**



Miembros - Año 2022
18 Países LA / 1 Región Caribe

Coordinación:

Inst. Nac. Enfermedades Infecciosas – ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”
Organización Panamericana de la Salud

PulseNet América Latina y el Caribe

01

Misión

Contribuir a reducir el impacto en salud, económico y social de las ETAs por medio del uso de técnicas moleculares de subtipificación integradas a los sistemas de vigilancia epidemiológica a nivel de país y la región.



02

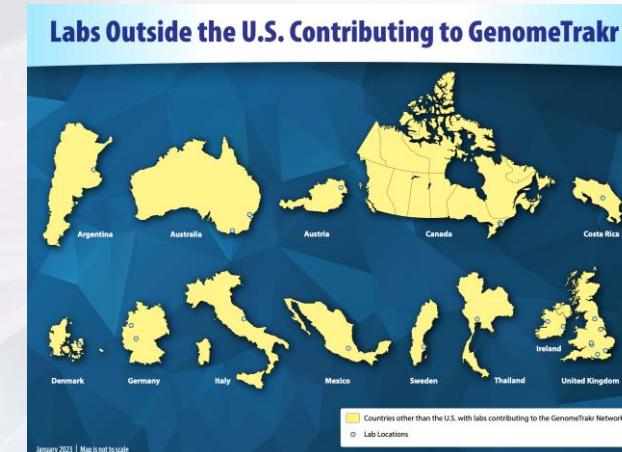
Objetivo - Trabajar en:

Estandarización metodológica
Reforzar la comunicación
Mejoras tecnológicas
Actualización de protocolos

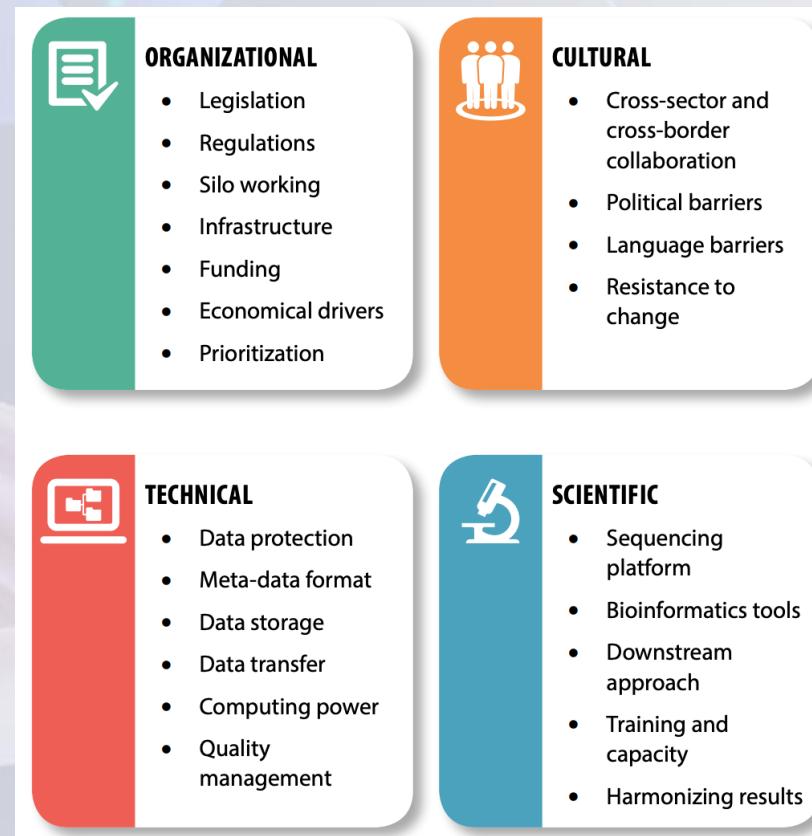
Capacitación y Entrenamiento
Intercambio y discusión
Colaboración estratégica
QA/QC

GenomeTrakr Network

- Red de laboratorios que utiliza la secuenciación del genoma completo para la identificación de patógenos.
- Laboratorios recopilan y comparten datos genómicos y geográficos de patógenos transmitidos por los alimentos (NCBI).
- Realizar comparaciones y análisis en tiempo real que pueden acelerar las investigaciones de brotes de enfermedades transmitidas por alimentos y reducir las enfermedades y muertes transmitidas por alimentos.



Desafíos en la implementación de la vigilancia genómica de ETAs



World Health Organization. (2018). Whole genome sequencing for foodborne disease surveillance: landscape paper. World Health Organization.



¡Gracias!

