

1. Identificación del proyecto:

1.1. Código del proyecto: 1728
1.2. Nombre del proyecto: “CONSTRUCCIÓN DE UN MODELO SISTÉMICO DEL PROCESO DE INTEGRACIÓN LENTIVIRAL”
1.3. Nombre del investigador principal: Felipe García Vallejo
1.4. Nombre de los coinvestigadores: Adalberto Sánchez, Martha C. Domínguez, Mercedes Salcedo, Julio Cesar Montoya.
1.5. Fecha de presentación del informe: 02-06-2015
Fecha de inicio: 23-05-2013
Fecha de terminación: 23-05-2015

1. Resumen:

Introducción. La integración de los lentivirus en el genoma humano es uno de los procesos más complejos en el estudio de la dinámica estructural y funcional del virus durante la progresión de la enfermedad. Uno de los principales problemas en el estudio de la integración es la existencia de muchos sitios calientes (“hotspot”), de preferencia viral y la razón por la que el virus prefiere estas zonas es aún desconocida. La evidencia actual muestra que la integración de cADN lentivirus no es al azar, ya que algunas condiciones topológicas de la cromatina interfásica son importantes para determinar el “nicho” genómico para integrarse.

Objetivo. Simular computacionalmente la integración de los lentivirus humanos y su efecto sobre la estructura y función de extensas zonas de la cromatina de linfocitos humanos localizadas alrededor de provirus para formular un modelo genómico de la integración lentiviral.

Metodología. De la base de datos GenBank del NCBI, se seleccionaron 2098 secuencias nucleotídicas del genoma humano que flanquean LTRs del VIH-1 y 176 del VIH-2. Utilizando las herramientas bioinformáticas disponibles en el National Center for Biotechnology Information y en el “Genome Browser” de la Universidad de California en Santa Cruz, se identificaron, en una extensión de 200Kpb, la ubicación cromosómica de las integraciones, los elementos repetidos, las secuencias Alu, las islas CpG y los genes anotados. Se analizó la expresión de genes clase II en donde se identificaron integraciones lentivirales. Mediante la aplicación del algoritmo de multifractalidad, se determinaron aquellas zonas del genoma humano asociadas con la integración lentiviral. **Resultados.** Se determinó la existencia de integraciones del cADN de ambos retrovirus en todos los cromosomas con excepción del Y. Aquellos cromosomas en los

que se registró un mayor número de integraciones de ambos virus fueron el 1, 11, 16, 17 y 19 que se asociaron con zonas del genoma humano con elevados valores de multifractalidad. Los coeficientes de correlación entre el número de integraciones por cromosoma y la distribución de secuencias Alu e islas CpG, fueron estadísticamente significantes. Un elevado número de integraciones lentivirales ocurrieron en intrones de genes clase II que se sobreexpresaron en diferentes poblaciones de linfocitos. La distribución de secuencias Alu y la de islas CpG por cromosoma, son cruciales para definir la existencia de un ambiente genómico en el que, estas variables genómicas, juegan un papel importante en la configuración de aquellas regiones genómicas que son accesibles a la integración del cADN lentiviral. Se demostró que la multifractalidad a lo largo del genoma humano en el que localizan los provirus lentivirales ésta relacionada con el contenido de elementos Alu y la estabilidad del genoma. Esto es debido que las regiones de baja y media multifractalidad, de baja estabilidad genómica, son más susceptibles de exhibir efectos epigenéticos-ambientales, mientras que las regiones de alta multifractalidad, más estables, estarían relacionadas con efectos genético-deterministas. **Conclusión.** Dado que el VIH es un agente exógeno al genoma, se predice que los sitios de integración del VIH estarían relacionados con valores de baja y media multifractalidad y por ende de baja estabilidad genómica. Se concluye pues, que el proceso de integración es un evento complejo que involucra no solamente la distribución de diferentes elementos del genoma sino el papel de la estabilidad transcripcional de la cromatina asociada a la integración lentiviral.

Palabras claves. Genoma humano. Integración Lentiviral. Multifractalidad, Organización de la cromatina

1. Abstract

Introduction. The integration of lentivirus in the human genome is one of the most complex process in the study of structural and dynamic of virus during the progression of disease. One of the most important issues in the study of integration is the existence of hotspot associated with the virus preference which is a mechanism still unknown. Actual evidence shows that integration of lentiviral cDNA is not at random; instead some topological conditions of interphase chromatin are important determinants to establish a genomic niche for integration. **Objective.** To computationally simulate the cDNA integration of human lentivirus and its effect on the structure and function of large zones of human lymphocytic DNA flanking the proviruses. **Methodology.** 2098 human genome nucleotide sequences flanking HIV-1 5'LTR and 176 of HIV-2 previously deposited in the GeneBank were included into the study. By using bioinformatics tools available from NCBI and the Genome Browser of California University at Santa Cruz, several genomic variables in an extension of 200Kpp were testing by several inferential statistical tests including genomic variables such as cDNA integration per chromosome, repeated elements, Alu sequences, CpG islands and Ref genes. From several databases and public algorithms, the genes clase II expression where integration occurs were also described. A mathematical approach using the multifractality algorithm was used to define those human genome zones associated with lentiviral integration. **Results.** Lentiviral cDNA integrations were recorded in all

human chromosomes except Y chromosome. Those chromosome where the most cDNA integration were registered included 1, 11, 16, 17 and 19 that have high multifractality in those zones with high frequency of lentiviral cDNA integrations. Correlation coefficients between the number of integration per chromosome and distribution of Alu sequences and CpG islands per chromosome were statically significant. A high number of lentiviral integrations occur in introns of class II genes that were overexpressed in different populations of human lymphocytes. Distribution of Alu sequences and CpG islands per chromosome together with multifractality of genomic sequences, play an important role to configure the genomic environment accessible to lentivirus integration. Moreover, multifractality along of human genome associated with the lentiviral cDNA integration it was shown to be correlated with genome stability. Those regions of high and mediu multifractality are prone to suffer epigenetic effects than those of low multifractality associated with deterministic events during the remodeling of chromatin with lentiviral cDNA integration. In this sense is possible predict that the lentiviral integration is depending of chromatin stability. **Conclusion.** Taken together, is possible to propose that aspects of the interphase chromatin would be fractal attractor to conditioning the cDNA integration patterns during the infection process. Overall, the results obtained support those previous results and extent to validate non-lineal solutions to moving forward the actual state in the complexity of cDNA integration.

Keywords: Human genome. Lentiviral integration. Multifractal genome. Chromatin organization.

2. Informe de resultados:

Principales Resultados.

1. De un análisis de 300 secuencias genómicas flanqueantes a sitios de integración de provirus VIH-1, solo el 81,7% (245/300) pudo ser asignado de acuerdo con los criterios establecidos, a zonas del genoma humano versión hg18. Para el caso del VIH-2 el 94,9% (167/176), de las secuencias alinearon con zonas del genoma humano hg18. Un análisis comparativo, reveló la existencia de integraciones del cADN de ambos retrovirus en zonas cromatínicas comunes en todos los cromosomas con excepción del Y. Aquellos cromosomas en los que se registró un mayor número de integraciones de ambos virus fueron el 1, 11, 16, 17 y 19. A pesar de la existencia de integraciones simultaneas en muchas regiones del genoma humano, no se encontraron diferencias estadísticamente significantes en las distribuciones de provirus VIH-1 y VIH-2 por cromosoma analizadas (Chi2; gl 1; $p > 0.05$).
2. Ambos lentivirus mostraron una tendencia a la integración preferencial en zonas genómicas que incluyeron genes involucrados en la regulación de la expresión génica, en procesos metabólicos y en transducción de señales. No se encontraron diferencias significativas en el tipo y localización de los elementos repetidos ($p > 0.05$). Tanto el VIH-1 como el VIH-2, tuvieron una integración preferencial hacia zonas altamente densas de SINEs principalmente ricas en secuencias Alu, las cuales representaron el 51,0% del total de los elementos repetidos analizados para VIH-1 y 54,3% para el VIH-2. La

integración de ambos retrovirus fue escasa en **zonas con LINEs**, se determinó que la L1 fue la más frecuentemente encontrada.

3. Los resultados de los análisis de regresión múltiple entre la densidad de integraciones por cromosoma (calculada como el valor del cociente entre el número de integraciones en un determinado cromosoma/tamaño total del cromosoma en Mpb x100) y las densidades de genes e islas CpG por cromosomas, mostraron que la integración de ambos lentivirus en el genoma humano, es dependiente de la distribución de estas dos variables genómicas ($r=0,95$). Los cromosomas 17, 1, 19, 2 y 16 registraron los valores de coeficientes de correlación más altos para la densidad de integraciones por cromosoma y las densidades de genes ($r=0,7457$), secuencias Alu (0,8560) e islas CpG ($r=0,7928$) por cromosoma; estos cromosomas son los que tienen un alto valor de multifractalidad. Se observó una tendencia de integración hacia las zonas teloméricas y subteloméricas de aquellos cromosomas que tenían una elevada densidad de provirus. Además, se registraron diferencias significativas con aquella distribución observada alrededor de las zonas centroméricas (prueba Chi2, df: 1, $p<0,05$).
4. El 44,3% (133/300) y el 34,7% (56/167) de todas las integraciones registradas para el VIH-1 y el VIH-2 respectivamente en el genoma celular de células infectadas que abarca una extensión de 122,3 Mbp. En esta extensión, se identificaron 6 zonas teloméricas y subteloméricas del genoma localizadas en los cromosomas 2, 6, 8, 12 y 17; en éstas, las frecuencias de integración del cADN retroviral en el respectivo cromosoma oscilaron del 40% al 53,3%.
5. Un recorrido en intervalos 1 Mpb en cada una de estas zonas calientes mostró patrones diferenciales por cromosoma en la distribución del número de secuencias Alu, de islas CpG y de elementos repetidos. Estas distribuciones fueron variables y dependientes en cada región cromosómica analizada. La de mayor índice integracional ($li=\text{número de integraciones por cromosoma}/\text{total de integraciones}=0,37$) fue en la región de 21,0 Mbp del cromosoma 17 localizada entre q21.2-17q23.3. En ella la densidad de genes por Mbp fue de 21,0; con 275,3 islas CpG/Mpb, 1086,7 secuencias Alu/Mpb y 2066,5 ER/Mpb. Sin embargo, en una zona de 42,5 Mbp del cromosoma 6, la de mayor extensión, que comprende las bandas de 6q21-6q25.1, se registraron densidades de 11,5 genes/Mpb; 72 islas CpG/Mpb, 797 secuencias Alu/Mpb y 1517 ER/Mpb.
6. Con referencia a la integración lentiviral y la expresión de genes clase II en diferentes poblaciones de linfocitos, se registraron 63 integraciones de cADN del VIH1 dentro de genes de clase II. El 85,7% (54/63) de estas integraciones ocurrió en intrones, mientras que el 12,7% (8/63) se registró en exones y una sola integración en promotores. Con el objetivo de analizar detalladamente la expresión diferencial de estos genes en poblaciones de células asesinas naturales CD56+, linfocitos T4-CD4+, T8-CD8+, monocitos-CD14+ y linfocitos B-CD19+, se determinó que 19 (30,2%), de ellos se expresaron en alguna de las poblaciones de linfocitos analizadas. Los genes MEMO1, SRBD1, TRMT11, EXT1, NDUFA9, KANSL2, USP15, STAT5A, STAT3, MMD se sobreexpresaron en todas las poblaciones linfocitarias incluidas en este trabajo.

7. Para el VIH-2 se registraron integraciones del cADN en 61 genes, de los cuales el 47,5% (29/61) se expresaron en alguna de las poblaciones de linfocitos incluidas en este trabajo. En estos genes el 58,1% de las integraciones ocurrieron en intrones, el 31,0% en exones y el 10,9% en promotores. Los genes PHF21A, RPS19, EZR, KIAA0247, ZNF143, IQGAP1, DDX50 y EED se sobreexpresaron en todas las poblaciones linfocitarias analizadas.
8. Los estudios arrojaron resultados en cuanto a la diferenciación celular de linfocitos T8, T4 y monocitos con respecto a la sobreexpresión y subexpresión de los genes afectados en la integración. Este hecho se identificó por las pruebas de diferenciación estadística y también por redes de interacción génica.
9. Con relación a las diferencias entre la sobreexpresión y subexpresión de los linfocitos T8, T4 y Monocitos se analizaron las diferencias en la expresión de genes en linfocitos T8, linfocitos T4 y monocitos. Se determinó que la sobreexpresión y la subexpresión de las tres células escogidas en el estudio fueron diferentes entre sí. Los resultados obtenidos de esta relación mostraron que hay diferencias estadísticas entre linfocitos T8, T4 y monocitos ($P > 0,05$).
10. La evaluación por índice de complejidad se realizó a partir de una relación del cociente entre el tamaño del RNA (tamaño del transcrito) sobre el tamaño del gen total; este índice cuantifica cuanta información se obtiene a partir del gen partiendo del hecho que, entre más información codifique el gen, más complejo es. Este análisis reveló un alto índice de complejidad de correlación estructural con respecto al tamaño del gen y al tamaño del RNA. Al calcular por medio de ANOVA la diferenciación entre genes sobreexpresados y subexpresados, se observó diferencias significativas entre estos, mostrando que los genes sobreexpresados tienen altos índices de complejidad en comparación con los subexpresados. Todo esto anterior apunta a que posiblemente los más afectados son los genes sobreexpresados, ya que estos presentan valores de índices de complejidad más altos.
11. Evaluación de coexpresión e interacción física entre los genes sobreexpresados y subexpresados por redes de interacción. Otra herramienta usada para evaluar la complejidad fue el estudio de las funciones por redes de interacción teniendo como precedente que la interacción entre genes ser un indicador de complejidad apoyándose en resultados obtenidos anteriormente donde se observa que el índice de complejidad es alto en genes de sobreexpresión de los linfocitos T8. Los resultados obtenidos predicen que la estructura está condicionada al alto índice de complejidad y a la sobreexpresión o subexpresión de estos genes de estudio en las células específicas dichas que han sido diferenciados estadísticamente. Los resultados mostraron una mayor complejidad estructural en las redes de interacción de los genes en sobreexpresión en linfocitos T8, T4 y monocitos; además las funciones de los genes que presentaron menor FDR (tasa de falso descubrimiento) de aquellos que se encontraron sobreexpresados y que desarrollan una regulación positiva a apoptosis o muerte celular.
12. Análisis de homología de las secuencias de integración viral de estudio con respecto al

genoma de referencia. De las 2098 secuencias reportadas en el NCBI para el VIH-1 solamente fueron analizadas 1956 pues contenían toda la información necesaria para realizar el análisis multifractal. De otra parte para el VIH-2 de 191 reportadas se analizaron 176 que cumplieron los requisitos del estudio. Se obtuvieron 115 “hits” con homología 100% para el VIH-1, 1949 “hits” con homología entre 80-99% para el VIH-1, y 116 “hits” con homología 100% para el VIH-2. Para el VIH-1 exceptuando el cromosoma Y y el 21, en el resto de cromosomas se registraron integraciones en número variable. Para el VIH-2, no se presentan integraciones en los cromosomas 4, 13, 20, 22 y el Y.

13. Cuando se simuló el VIH-1 a 100%, el 40% se localizó en los cromosomas del grupo A (46/115), el 40,8% en los cromosomas del grupo B (47/115) y el 19,13% los del grupo C (22/115). Con respecto a la selección anterior de las secuencias que tenían homología entre el 80% y 100%, se amplió el panorama de integración viral para abarcar más lugares del genoma y predecir el comportamiento de interacción entre el VIH-1 y el genoma humano con una muestra más amplia; en esta, el 27,1% se localizó en los cromosomas del grupo A (527/1945), el 63,23% en los del grupo B (1230/1945) y el 9% en los del grupo C (188/1945).
14. En la evaluación las secuencias del VIH-2 para 100% de homología se determinó que el 37,93% se localizó en los cromosomas del grupo A (44/116), el 31,03% en los del grupo B (36/116) y el 31,03% en los del grupo C (36/116). A diferencia del VIH-1 en el VIH-2 la mayor frecuencia de integraciones ocurrió los cromosomas 6, 17 y 1.
15. Con relación a la distribución de los elementos repetitivos de las secuencias de integración del cADN, se observaron diferencias estadísticamente significativas en el contenido de repeticiones por cromosoma para el VIH-1. Se determinó que en los cromosomas 19, 16 y 17, en donde se presentaban más eventos de integración. Estos cromosomas son los que presentaron mayor cantidad en repeticiones como Alu, SINES, islas CpG y densidad de genes siendo los de más alta multifractalidad.
16. En nuestro estudio, las repeticiones más numerosas en los sitios de integración fueron los Alu y los LINE-1, tanto para el VIH-1 y VIH-2. En su conjunto los resultados de éste y otros trabajos, proveen una fuerte evidencia de que ciertas áreas de la cromatina celular son más susceptibles que otras existiendo una dependencia de ciertas variables genómicas que condicionan el ambiente genómico de integración.
17. Uno de los objetivos de este estudio fue evaluar con base en los valores de multifractalidad de las secuencias del genoma humano vecinas a sitios de integración de cADN lentiviral, una variable que permite valorar la dinámica de la cromatina y sus cambios estructurales que pudiesen influenciar la integración lentiviral. Para el desarrollo del estudio de los valores de multifractalidad se verificó el espectro de las secuencias del genoma humano y el rango que caracteriza la integración proviral en las secuencias. Para el VIH-1, se obtuvo el valor mínimo ΔD_q de 0,60 y valor máximo de 1,22; mientras que para el VIH-2 un valor mínimo de 0,63 y un valor máximo de 1,21.
18. Los valores de ΔD_q por cromosoma, permitieron caracterizar las zonas corriente arriba y corriente a bajo que flanquean los sitios de integración del cADN lentiviral. Los valores

promedio de multifractalidad obtenidos para los +100kpb corriente arriba (upstream) fueron más altos que aquellos para la ventana de -100kpb corriente abajo (downstream) (figura 10). No se encontraron diferencias significativas para los valores de multifractalidad en las dos direcciones analizada en los casos donde la homología los dos lentivirus era 100%. Para el umbral del 80-99% de homología del VIH-1, se observó una tendencia en los valores altos de multifractalidad en las zonas flanqueantes de integración corriente arriba.

19. Para el VIH-1 (100%) el 50% de las secuencias de estudio tuvieron valores entre el rango de multifractalidad de 0,85 a 0,95. Para el VIH-1 (80-99%), el 31% de las secuencias se localizó entre el rango de ΔDq de 0,75-0,9. Para el VIH-2 el 52% de las secuencias de integración proviral se incluyeron en un rango de 1,0-1,15. Estos resultados indicaron que existen diferencias entre los Lentivirus con respecto a la complejidad de las secuencias que han sido estudiadas por medio de la herramienta multifractal.
20. Los valores de ΔDq que se obtuvieron del análisis de las secuencias flanqueantes, influyen en la preferencia para la integración lentiviral. Las correlaciones de Pearson fueron muy útiles para entender como este ambiente genómico no solo es descrito por un valor matemático como el de multifractalidad, sino también por el número de estas variables intrínsecas en las secuencias incluidas en el estudio. Tanto para el VIH-1 como para el VIH-2 se encontró una alta correlación entre las secuencias Alu, y el contenido de islas CpG; sin embargo para las repeticiones LINE especialmente L1, no hubo correlación con respecto a los valores de ΔDq . Las secuencias Alu y las islas CpG son variables que contribuyen a que la cromatina sea accesible a la integración viral. Por lo general la infección por VIH de las células T por ejemplo, resulta en la integración viral con una preferencia por las regiones en el genoma humano que contienen genes activos para la expresión viral y la producción de nuevos virus, islas CpG y repeticiones como Alu. En contraposición en el estado de latencia la integración se asocia con regiones de heterocromatina constitutiva.
21. El alto contenido de elementos Alu a lo largo de las secuencias de integración, sugirió que el virus interactúa con muchas estructuras en correlación a las regiones ricas en Alu. Esto se debe que el alto contenido de Alu representa la alta aperiodicidad y la variabilidad de muchas secciones donde flanquea el provirus en el evento de la integración. Este hecho se confirmó con lo que se encontró previamente con respecto a los valores de multifractalidad que caracterizan las secuencias en general. Se observó que la integración lentiviral se encuentra en rangos de multifractalidad medios y bajos, indicando estructuralmente que la cromatina se encuentra en un estado básicamente estable y que cualquier cambio generado por el evento de integración viral, altera su estructura haciéndola más susceptible y alterando su complejidad.
22. Un aspecto clave del estudio, fue el haber identificado y caracterizado zonas de la cromatina celular en donde ocurrió una mayor frecuencia de integración con relación a otras regiones del genoma empleando una nueva herramienta como lo es la

multifractalidad; ésta nos permite estudiar la estructura de la cromatina que es susceptible a integración viral. Estas zonas de la cromatina interfásica se denominaron “hotspot” y mostraron tendencias a integración condicionadas con la localización y estado topológico de la cromatina asociada. Esta premisa se refuerza por el hecho de que las secuencias Alu, fueron la más abundante asociada a estas zonas con una correlación directa con los valores de multifractalidad obtenidos.

23. Se determinó que los cromosomas que exhiben mayores valores de multifractalidad están asociados con territorios cromosómicos internos dentro de la cromatina interfásica (Gagniuc, 2013). La estrecha relación entre la localización de secuencias con elevada multifractalidad y los territorios cromosómicos, es evidencia muy fuerte de la existencia de una actividad transcripcional diferencial que cambia constantemente para regular múltiples procesos celulares y de activación de genes.
24. La interpretación de la multifractalidad de regiones en donde el virus integra, más que un valor matemático o numérico con respecto del contenido de repeticiones e islas CpG, debe ser estudiada en función del estado de la cromatina local. Se puede inferir que zonas del genoma humano periódicas son “atractores genómicos” para las fluctuaciones ambientales dentro de las que se incluye la integración lentiviral.
25. Se determinó que hay varias familias de genes localizados en las secuencias analizadas que están altamente correlacionadas con los valores de multifractalidad. Se observaron diferencias entre los genes localizados en zonas de multifractalidad variable por cromosoma para cada tipo de virus. Para el VIH-1 hubo un alto contenido de genes en las secuencias localizadas en los cromosomas 16, 17 y 19, mientras que para el VIH-2 las secuencias localizadas en los cromosomas 6 y 15 tienen mayor contenido de genes. Se ha obtenido evidencia fuerte que los cromosomas que contienen las secuencias de estudio que presentan altos valores de multifractalidad se encuentran en los cromosomas 16, 17 y 19. Por lo que estos genes fueron estudiados minuciosamente para hacer seguimiento de su función el sistema inmunológico.
26. Un impacto sobre el conocimiento que se obtuvo en este trabajo, fue que en la cromatina existen procesos en los cuales hay disposición nucleosómica variable y dependiente de la función y de la multifractalidad diferencial del genoma humano asociado con las integraciones lentivirales. Esto es el resultado de la activación ciertos promotores los cuales pueden ser más accesibles a cambios tanto génicos como ambientales, uno de estos cambios sería la integración viral que afecta áreas cuyos genes están transcripcionalmente activos, por lo que estos sitios se vuelven los más multifractales y más susceptibles al procesos de integración lentiviral.

Compromisos Pactados

Productos de Nuevo conocimiento

Artículos Extensos en Revistas Especializadas

1. Domínguez MC, Salcedo M, García-Vallejo F. 2015. Serological and virological

evaluation of human t-lymphotropic virus type 1 infection in family groups from Tumaco. Colombia. *Biomedica*. 35:(3).

2. Domínguez MC, Alzate LA, García-Vallejo F. 2015. Caracterización Genómica de la integración simultánea del Virus de la Inmunodeficiencia Humana 1 y el Virus Linfotrópico Humano tipo1. *Revista ACCEFYN*. Abril-Junio. 39 (151).
3. García-Vallejo F. 2013. Epigenomic and topological consequences of Lentiviral integration process on target chromatin. *Hechos Microbiológicos*. 4(1):25.

Artículos cortos

1. Alzate LA, Domínguez MC., Sánchez A, Vélez Patricia, Moreno Pedro Antonio, García Vallejo Felipe. 2015. Eventos fractales relacionados con fenómenos epigenéticos del genoma humano en la integración de los lentivirus humanos. *Biomédica*. 35 supp1:
2. García Vallejo F, Domínguez MC., Sánchez A, Vélez P, Moreno P. 2015. Integración preferencial del ADNc de lentivirus humanos en cromosomas con alta multifractalidad. *Biomédica*. 35 supp1:
3. Soto J, Domínguez MC, Sánchez A, García Vallejo F. 2015. 09 Efectos en la topología de redes de expresión de genes en macrófagos humanos generados por la integración del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1). *Biomédica*. 35 supp1:
4. Sánchez A, Domínguez MC, García Vallejo F. 2015. 11 Interacción de proteínas regulatorias codificadas por el genoma del VIH-1 con genes asociados al envejecimiento en humanos. *Biomédica*. 35 supp1: Peña-González A, Rishishwar L, Wang J, Jordan K, García Vallejo F. 2013. Analysis of complex chromatin signatures characterizing retroviral insertion sites in CD4+t cells. *Rev Asoc Col Cien Biol*. 25:406.
5. Alzate LA, Domínguez MC, Sánchez A, García Vallejo F. 2013. Diferencias en la expresión génica en linfocitos T4, T8 y monocitos a partir de la complejidad de genes localizados en zonas de elevada integración Lentiviral. *Rev Asoc Col Cien Biol*. 25:216.

Ponencias en Congresos y Simposios (ver adjuntos)

Sometidos

1. García Vallejo F, Domínguez MC, Alzate LA, Sánchez A, Vélez P, Moreno PA. 2015. Preferential integration of lentivirus cDNA in chromosomes with high multifractality. *Journal of Theoretical Biology*.
2. Domínguez MC., Alzate LA, García Vallejo F. 2015. Computational simulation of the integration process of human lentivirus in extensive zones of human genome. *Revista Salud UNINORTE*.

Premios y Distinciones. No aplica

.Formación de Talento Humano

Lina Alzate. Trabajo de Grado en Química

María Alejandra Abonía Semillero de investigación

Resumen de la relación de productos

Tipo de productos	Cantidad	
Productos de nuevos conocimientos		
Artículo completo publicado en revistas A1 o A2	2	
Artículo completo publicados en revistas B	NA	
Artículo completo publicados en revistas C	NA	
Libros de autor que publiquen resultados de investigación	NA	
Capítulos en libros que publican resultados de investigación	NA	
Productos o procesos tecnológicos patentados o registrados	NA	
• Prototipos y patentes	NA	
• Software	NA	
Productos o procesos tecnológicos usualmente no patentables o protegidos por secreto industrial	NA	
Normas basadas en resultados de investigación	NA	
	NA. No Aplica.	
Formación de recursos humanos	No. de estudiantes vinculados	No. de tesis
Estudiantes de pregrado	2	1
Estudiantes de maestría	NA	
Estudiantes de doctorado	NA	NA
Jóvenes Investigadores	NA	
Productos de divulgación		

Publicaciones en revistas no indexadas o sus equivalentes	NA	
Ponencias presentadas en eventos (congresos, seminarios, coloquios, foros)	No. de ponencias nacionales	No. de ponencias internacionales
	6	1
Propuesta de investigación		
Propuestas para ser presentadas a convocatorias externas 2014-2015	1	

3. Equipos:

Un computador

4. Impactos:

En el conocimiento científico de frontera

Un impacto importante de este trabajo fue determinar que la complejidad de los genes asociados con la integración del cADN lentiviral además de la multifractalidad de las zonas del genoma humano asociadas con la integración lentiviral, son factores determinantes del elevado nivel de complejidad del proceso *in toto*. Se determinó que hay varias familias de genes localizados en las secuencias analizadas que están altamente correlacionadas con los valores de multifractalidad. Se observaron diferencias entre los genes localizados en zonas de multifractalidad variable por cromosoma para cada tipo de virus. Para el VIH-1 hubo un alto contenido de genes en las secuencias localizadas en los cromosomas 16, 17 y 19, mientras que para el VIH-2 las secuencias localizadas en los cromosomas 6 y 15 tienen mayor contenido de genes. La evidencia demostró que los cromosomas que contienen las secuencias de estudio presentan altos valores de multifractalidad se encuentran en los cromosomas 16, 17 y 19.

Se determinó que los cromosomas que exhiben mayores valores de multifractalidad están asociados con territorios cromosómicos internos dentro de la cromatina interfásica. La estrecha relación entre la localización de secuencias con elevada multifractalidad y los territorios cromosómicos, es evidencia muy fuerte de la existencia de una actividad transcripcional diferencial que cambia constantemente para regular múltiples procesos celulares y de activación de genes y que sufre un efecto sistémico en los patrones globales de transcripción en células infectadas por los lentivirus.

El conocimiento sobre el agente causal del SIDA, las relaciones entre el virus y el ser humano que lo alberga (hospedero), sus interacciones y mecanismos de daño celular, han sido fundamentales para la investigación y la terapéutica, que proporcionan una base cada vez más



sólida para enfrentar y definir estrategias de control de esta epidemia. El avance sistemático de este tipo investigativo acerca de otro posible factor o característica como los valores de multifractalidad de las secuencias específicas de integración lentiviral que pueden describir o definir los procesos topológicos y de complejidad que experimenta la cromatina al momento de interacción virus-hospedero, nos pueden llevar a describir el ambiente genómico dinámico y la preferencia del virus a ciertas áreas definidas. Se puede considerar un gran avance científico para el avance de terapias eficaces contra la infección del SIDA.

De formación de talento humano de alto nivel

El proyecto permitió la formación de Lina María Alzate una estudiante del programa de Química de la Universidad del Valle, quien realizó su trabajo de grado en el “Análisis bioinformático de los eventos fractales relacionados con fenómenos epigenéticos del genoma humano en la integración de los lentivirus”, el cual fue aprobado el 16 de enero de 2015. Además se involucró en el proyecto a la estudiante María Alejandra Abonía del programa de Bacteriología y Laboratorio Clínico, quién es semillero de investigación adscrita al grupo LABIOMOL.