



MEMORIAS

//UCIENCIA/23

CONVENCIÓN CIENTÍFICA INTERNACIONAL

UNIVERSIDAD DE LAS CIENCIAS INFORMÁTICAS

Compilador: Lic. Nuris Rodríguez Vázquez

Sello editorial: Editorial Ediciones Futuro

Maquetación: Ing. Anaili Pérez Piedra, Ing. José Javier Hernández Benítez

Diseño: Adrian E. de Huelbes Ocaña

ISBN: 978-959-286-086-5

Fecha de publicación: 27 de diciembre de 2023

Correo: uciencia@uci.cu

Teléfonos: +53 7 835 8265, +53 7 835 8221, +53 7 837 2577

Dirección: Carretera a San Antonio de los Baños, Km 2 ½, reparto Torrens, municipio Boyeros, La Habana, Cuba. CP: 19370



ISBN: 978-959-286-086-5



9 789592 860865

González Diez, Héctor R.
Ruiz Ortiz, Lidia
Mallea Pérez, Iván

Memorias de la V Convención Científica Internacional UCIENCIA 2023

Hacia la transformación digital

Temática: Bioinformática en Salud y Medicina de Precisión

Biología computacional y bioinformática aplicadas al estudio experimental de enfermedades crónicas no transmisibles: UNIB-UCM-VC, Cuba

Computational biology and bioinformatics applied to the experimental study of chronic non-communicable diseases: UNIB-UCM-VC, Cuba

Cindy Freire-Gómez ^{1*}, Tahiry Gómez ², Ivan Santana Ching ³, Jorly Alberto Pérez Pérez ⁴, Magda Alexandra Trujillo-Jiménez ⁵, José L. Molina ⁶, Félix L. Fundora ⁷, Leticia Bequer ⁸

¹ Grupo de Investigación en Biología Evolutiva Humana (GIBEH), Instituto Patagónico de Ciencias Sociales y Humanas (IPCSH), Centro Nacional Patagónico (CENPAT - CONICET), CP 9120, Puerto Madryn, Chubut, Argentina. Laboratorio de Ciencias de las Imágenes, Departamento de Ingeniería Eléctrica y Computadoras, Universidad Nacional del Sur, CP 8000, Bahía Blanca, Argentina.

² Unidad de Investigaciones Biomédicas (UNIB), Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Carretera de Acueducto y Circunvalación CP 50200, Villa Clara, Cuba. tahirygh@infomed.sld.cu

³ Facultad de Ingeniería, Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, CP 50100, Villa Clara, Cuba. ching@uclv.edu.cu

⁴ Departamento de Matemática, Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, CP 50100, Villa Clara, Cuba. jorlyalberto@nauta.cu

⁵ Grupo de Investigación en Biología Evolutiva Humana (GIBEH), Instituto Patagónico de Ciencias Sociales y Humanas (IPCSH), Centro Nacional Patagónico (CENPAT - CONICET), CP 9120, Puerto Madryn, Chubut, Argentina. Laboratorio de Ciencias de las Imágenes, Departamento de Ingeniería Eléctrica y Computadoras, Universidad Nacional del Sur, CP 8000, Bahía Blanca, Argentina. mtrujillo@cenpat-conicet.gob.ar

⁶ Unidad de Investigaciones Biomédicas (UNIB), Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Carretera de Acueducto y Circunvalación CP 50200, Villa Clara, Cuba. joselmm@infomed.sld.cu

⁷ Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Carretera de Acueducto y Circunvalación CP 50200, Villa Clara, Cuba. felixclf@infomed.sld.cu

⁸ Unidad de Investigaciones Biomédicas (UNIB), Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Carretera de Acueducto y Circunvalación CP 50200, Villa Clara, Cuba. leticiacbm@infomed.sld.cu

* Autor para correspondencia: cfreire@cenpat-conicet.gob.ar

Resumen

La biología computacional y la bioinformática son campos interdisciplinarios que desarrollan y aplican métodos computacionales para facilitar el entendimiento de problemas biológicos. Sin embargo, a pesar de los avances en estas áreas del conocimiento, los grupos de investigación preclínica en Cuba aún no han extendido su uso en el trabajo con animales de experimentación. Este trabajo tiene como objetivo caracterizar las aplicaciones de la biología computacional y la bioinformática en el estudio experimental de las enfermedades crónicas no transmisibles en la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba, con el fin de demostrar su utilidad y promover su adopción por parte de otros grupos de investigación. Se realizó un estudio descriptivo transversal y se emplearon métodos del nivel teórico y empírico. Durante el periodo 2021-2023 se han desarrollado en la UNIB dos proyectos de investigación interdisciplinarios con modelos biológicos donde se utilizan las herramientas computacionales para aportar precisión, eficiencia, solucionar problemas y obtener nuevos resultados durante el estudio experimental de la diabetes mellitus. La aplicación de la metodología y los resultados pueden extrapolarse a diferentes estudios experimentales de enfermedades crónicas no transmisibles. La experiencia de la UNIB en la implementación de estas herramientas puede servir como modelo para otros grupos de investigación biomédica en Cuba y otros países, con el objetivo de optimizar procesos, solucionar problemas, desarrollar investigaciones interdisciplinarias, así como diseñar intervenciones preventivas y terapéuticas para mejorar la salud pública y la calidad de vida de la población.

Palabras clave: biología computacional, diabetes mellitus, enfermedades no transmisibles, modelos animales

Abstract

Computational biology and bioinformatics are interdisciplinary fields that develop and apply computational methods to facilitate the understanding of biological problems. However, despite the advances in these areas of knowledge, preclinical research groups in Cuba have not yet extended their use in work with experimental animals. This work aims to present the applications of computational biology and bioinformatics in the experimental study of chronic non-communicable diseases in the Biomedical Research Unit of the Villa Clara University of Medical Sciences (UNIB-UCM-VC, Cuba) to demonstrate its usefulness and promote its adoption by other research groups. A cross-sectional descriptive study was carried out using theoretical and empirical methods. During 2021-2023 two interdisciplinary research projects with biological models have been developed at UNIB where computational tools are used to provide precision, and efficiency, to solve problems and obtain new results during the experimental study of diabetes mellitus. However, applying the methodology and the results can be extrapolated to different experimental studies of non-communicable chronic diseases. UNIB's experience in implementing these tools can serve as a model for other biomedical research groups in Cuba and other countries, to optimize processes, solve problems, develop interdisciplinary research, and design preventive and therapeutic interventions to improve public health.

Keywords: computational biology, diabetes mellitus, noncommunicable diseases, animal models

Introducción

La investigación científica en Cuba se ha visto influenciada por la presencia de Entidades de Ciencia e Innovación Tecnológica (ECIT), cuyo objeto social es el desarrollo tecnológico, la innovación y la prestación de servicios

científicos y tecnológicos. Como consecuencia, la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara (UCM-VC) estableció en el 2006 la Unidad de Investigaciones Biomédicas (UNIB), una entidad que se enmarca dentro del polo científico de la provincia de Villa Clara. La UNIB ha establecido cinco líneas de investigación que abarcan diversos aspectos de las ciencias biomédicas, incluyendo la genética, la fisiología, la antropometría materna y fetal, la medicina regenerativa y el estudio de enfermedades crónicas no transmisibles a través de biomodelos experimentales (Hernández-Moreno et al., 2019). La investigación con biomodelos experimentales requiere una perspectiva multidisciplinaria para su aplicación, por tanto, la UNIB brinda oportunidades de formación de recursos humanos de las ciencias básicas biomédicas y disciplinas afines, como Biología, Química y Medicina Veterinaria y Zootecnia.

Los estudios sobre enfermedades crónicas no transmisibles en modelos experimentales, como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y el síndrome metabólico, implican un proceso prolongado y complejo. Por consiguiente, es esencial optimizar el tiempo de cada fase sin comprometer la calidad de los resultados. Además, se generan grandes volúmenes de datos que resultan desafiantes de procesar e interpretar eficientemente. Con este fin, el equipo de investigación de la UNIB involucrado en el estudio de enfermedades crónicas no transmisibles a través de biomodelos experimentales, ha incorporado campos interdisciplinarios como la Biología Computacional y la Bioinformática. El objetivo es alcanzar una mayor eficacia y precisión en cada proceso, maximizar la información obtenida y proponer soluciones a problemas específicos. Destacan el uso de técnicas de procesamiento digital de imágenes, el análisis de datos y el desarrollo de herramientas computacionales.

La biología computacional y la bioinformática son campos interdisciplinarios que desarrollan y aplican métodos computacionales para facilitar el entendimiento de problemas biológicos. Los métodos computacionales utilizados incluyen métodos analíticos, modelado matemático y simulación (Baxevanis et al., 2020). Su impacto en las ciencias biológicas, especialmente en la medicina de precisión y la investigación biomédica, ha permitido mejorar el diagnóstico y la práctica clínica (Gómez-López et al., 2019). Por este motivo, el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente de Cuba ha identificado la bioinformática como una prioridad para el desarrollo científico y la ha incluido en el Programa Ramal Científico-Técnico de Informática en Salud del Ministerio de Salud Pública. Con múltiples aplicaciones, estas herramientas ofrecen oportunidades para investigar problemas fundamentales, aplicados, de innovación tecnológica y de enfoque poblacional (Estrada-Molina et al., 2021).

Por otro lado, el procesamiento digital de imágenes, incluye un conjunto de técnicas que operan sobre la representación digital de una imagen, con el objetivo de facilitar su posterior análisis por parte de un usuario (humano) o un sistema

de visión artificial (Cuevas et al., 2016; Peña-Peñate et al., 2016). El análisis de datos, la “minería de datos” o “explotación de la información” es un campo interdisciplinario que se encarga de la detección y extracción de tendencias, patrones, desviaciones y anomalías en un conjunto de datos. Estas tendencias o patrones deben ser no triviales, implícitas (derivables de los datos), previamente desconocidas y potencialmente útiles. Esta rama de las ciencias de la computación y la estadística utiliza técnicas de Inteligencia Artificial (incluyendo aprendizaje automático), Reconocimiento de Patrones, Estadística, Analítica predictiva y Sistemas de bases de Datos. Permite extraer información relevante en un conjunto de datos y transformarla en una estructura comprensible para su uso posterior (Gómez-Gil et al., 2017; Gómez-Gil et al., 2018). Las herramientas computacionales transforman la información en un producto factible, que puede ser utilizado de manera eficaz y eficiente por el usuario final, que normalmente no maneja la estadística o la computación.

La biología computacional y la bioinformática se han aplicado en el campo de las ciencias médicas con el objetivo de reducir los costos y los tiempos del servicio de salud, mejorar los esquemas terapéuticos, asesorar a médicos en lugares remotos y mejorar la calidad de vida de los pacientes. A nivel internacional, se destaca la "Aplicación de técnicas de minería de datos para el diagnóstico prematuro del cáncer de mamas". Este sistema se encarga de realizar un diagnóstico del cáncer de mama a partir de una base de datos de imágenes de mamografías (Dávila-Hernández et al., 2012). En Cuba, se han desarrollado investigaciones como las "Aplicaciones de la minería de datos para el análisis de la Información Clínica". Este estudio constituye un apoyo para la toma de decisiones y utiliza coronariografías realizadas a pacientes que padecen cardiopatías isquémicas (Rosete-Suárez et al., 2009). En la Universidad de Ciencias Informáticas se destaca el "Diagnóstico de enfermedades de transmisión sexual mediante técnicas de inteligencia artificial", una aplicación que permite optimizar el diagnóstico de las enfermedades de transmisión sexual como blenorragia o clamidia. Además se han desarrollado técnicas de minería de datos para contribuir al diagnóstico de enfermedades como la hipertensión arterial y disminuir el error médico (Dávila-Hernández et al., 2012).

Sin embargo, a pesar de los avances en las áreas de la biología computacional y la bioinformática, los grupos de investigación preclínica en Cuba aún no han extendido su uso en el trabajo con animales de experimentación. La experiencia de la UNIB en la aplicación de estas herramientas para el estudio de enfermedades crónicas en modelos animales podría motivar a otros centros biomédicos en el país a utilizarlas para optimizar procesos, solucionar problemas y desarrollar investigaciones interdisciplinarias. Por tanto, el objetivo de este trabajo caracterizar las aplicaciones de la biología computacional y la bioinformática en el estudio experimental de las enfermedades crónicas

no transmisibles en la Unidad de Investigaciones Biomédicas de la Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara, Cuba, con el fin de demostrar su utilidad y promover su adopción por parte de otros grupos de investigación.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo sobre la temática “Aplicaciones de la biología computacional y la bioinformática al estudio experimental de las enfermedades crónicas no transmisibles” en la UNIB (UCM-VC), en el periodo comprendido entre los años 2021 y 2023. Para la fundamentación de la investigación, se emplearon métodos del nivel teórico: histórico-lógico, analítico-sintético, inductivo-deductivo.

El método del nivel empírico utilizado fue el estudio documental. Se realizó una revisión exhaustiva de los proyectos e informes de investigación vinculados con el tema objeto de estudio, así como el expediente de la UNIB y la política científica de la UCM-VC. Además, se incluyeron los programas de las especialidades de las ciencias biomédicas (Bioquímica Clínica, Embriología Clínica e Histología) y el programa de formación doctoral “Ciencias básicas biomédicas como fundamento de las clínicas médicas”. La información resultante del análisis documental se procesó cualitativamente y se presenta como explicación descriptiva.

Resultados y discusión

Durante el período que comprende el presente estudio, se han desarrollado en la UNIB dos proyectos de investigación que emplean la biología computacional y la bioinformática en estudios con modelos biológicos. No se registran antecedentes previos en esta institución respecto al uso de estos métodos en investigaciones con modelos experimentales. Ambos proyectos presentan un enfoque interdisciplinario y requieren la colaboración de varios centros de investigación a nivel nacional e internacional. Las herramientas computacionales se utilizan en estudios experimentales de diabetes mellitus, sin embargo, los métodos utilizados y los resultados obtenidos en estos proyectos podrían aplicarse a una amplia variedad de estudios experimentales sobre enfermedades crónicas no transmisibles.

Según la Organización Mundial de Salud (OMS), la diabetes mellitus se define como una enfermedad crónica grave que se desencadena cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no puede utilizar eficazmente la insulina que produce. Esta patología está considerada un problema de salud a nivel mundial, debido a su alta incidencia y prevalencia (WHO, 2016). En 2019 se reportaron en el mundo 463 millones de personas adultas con diabetes mellitus y se estima que esta cifra aumentará a 578 millones para el año 2030, con inevitables desafíos económicos principalmente en sociedades envejecidas y países en desarrollo (FID, 2019).

A pesar de la gran cantidad de información disponible acerca de la diabetes mellitus, la comunidad científica continúa estudiándola en profundidad y sigue siendo un desafío el diagnóstico de la misma. En algunas ocasiones, no es posible detectar la presencia de esta enfermedad mediante las pruebas convencionales. Además, los médicos carecen de una herramienta exacta para predecir el momento crítico en el cual se alcanza el nivel máximo de glucosa en sangre, lo que dificulta la prescripción oportuna de insulina. Por lo tanto, es necesario adoptar un enfoque de tratamiento más individualizado con el fin de garantizar la precisión de las orientaciones médicas. El diagnóstico y la predicción de los niveles de insulina en sangre son tareas extremadamente complejas, lo que dificulta en muchas ocasiones el acceso de los pacientes a estas pruebas. Por lo tanto, es importante seguir investigando y desarrollando nuevas herramientas que permitan mejorar la detección y el tratamiento de la diabetes mellitus.

En respuesta a esta problemática, se inició en el año 2022 el proyecto "Modelo matemático factible para simular la interacción entre la insulina y la glucosa en sangre", una colaboración entre la UNIB, la Universidad de Oriente y la Universidad Central "Marta Abreu" de las Villas, Cuba. El objetivo principal de este proyecto fue proponer y validar un modelo matemático que pudiera simular de manera factible la interacción entre la insulina y la glucosa en sangre. Para lograr este objetivo, se propuso un modelo matemático que analizó la interacción entre la insulina y la glucosa en intervalos de tiempo determinados donde se predicen los niveles que pueden alcanzar las mismas en cada instante de las cinco horas mediante 4 mediciones principales (0,30,60 y 180 minutos). De esta forma se obtiene una predicción precisa de la cantidad de insulina necesaria sin necesidad de realizar pruebas adicionales.

Mediante este modelo se pudo obtener una aplicación **para** el desarrollo y pronóstico de la enfermedad. El mismo consiste en el desarrollo de ecuaciones diferenciales tomando en cuenta la dinámica insulina-glucosa como se muestra en la ecuación (1). Donde x_1 es la concentración de glucosa en el intervalo de 5 horas y x_2 la concentración de insulina.

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = ax_1 - bx_2 - cx_1^2 - dx_1x_2 \\ \dot{x}_2 = ex_1 - fx_2 + gx_1x_2 \end{cases} \quad (1)$$

Los valores de los parámetros son determinados por el desarrollo de métodos numéricos de aproximación como el Método de Newton y el Método de Gauss tomando en cuenta la tabla límite de los valores de glucosa, determinando así una curva de alerta. Para el análisis de la solución de las ecuaciones se utiliza teoría cualitativa donde se proponen intervalos para los valores de los parámetros donde estas tienen un comportamiento estable.

La Figura 1 refleja la curva límite donde una persona puede ser diabética. En la misma se observa el momento más crítico donde el paciente alcanza el máximo valor de glucosa y un pronóstico para observar cómo se comporta la insulina. A partir de los datos obtenidos se pueden tomar futuras decisiones para contrarrestar los daños de la enfermedad y disminuir los riesgos de la misma. Con el objetivo de facilitar la interacción con los resultados se creó una plataforma interactiva en el programa Wolfram Mathematic 11.0 donde los usuarios pueden tener acceso a la prueba y una visión más real de la vida cotidiana, tomando en cuenta su desarrollo molecular y un análisis a los parámetros que se miden. El próximo paso sería validar el modelo a partir de estudios en humanos.

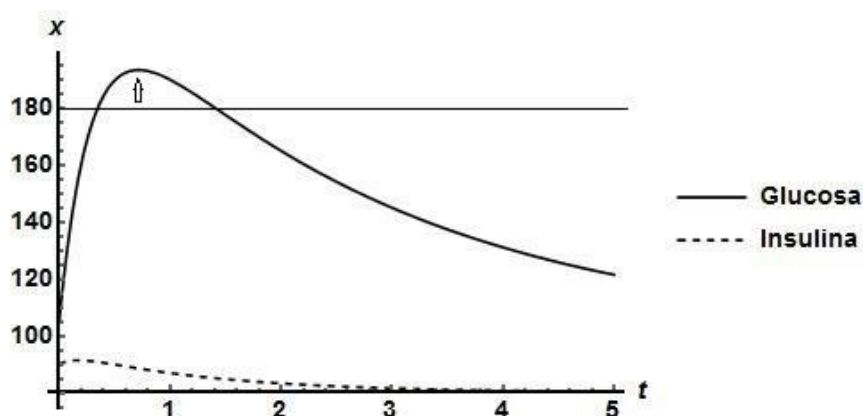


Figura 1. Simulación del modelo para los datos límites en los 60, 120, 180 y ayuno para las 5 horas postprandial. Tomado de (Pérez Pérez *et al*, 2022)

Por otro lado, durante el desarrollo de estudios de la diabetes mellitus en la descendencia de modelos experimentales también se encontraban algunas limitaciones. Estos estudios implicaban la obtención de grandes volúmenes de información que resultaban difíciles de procesar e interpretar de forma rápida y efectiva. Por lo general, requerían de personal especializado y capacitado. No existía un manual o guía, que además incluyera imágenes de las posibles alteraciones y malformaciones, que orientara y facilitara el trabajo de los investigadores. Resultaba trabajoso realizar todas las mediciones requeridas a cada feto después de extraído debido a la inmediatez del proceso, tamaño de las camadas y variables a procesar. Además, los fetos no estaban disponibles si se deseaba realizar una nueva medición ya que se destinaban a diferentes tipos de estudios (bioquímico, esquelético, visceral). Las mediciones generalmente se realizaban con pie de rey, una técnica que no resultaba apropiada para la medición de áreas, estructuras pequeñas o de difícil acceso y que podía generar un sesgo si lo realizaban diferentes investigadores.

Para solucionar estos problemas se decidió recurrir a las técnicas de procesamiento de imágenes, la minería de datos, la inteligencia artificial y al desarrollo de herramientas computacionales. Así surgió el proyecto “Herramientas computacionales validadas en un modelo de diabetes para la optimización de estudios fetales experimentales” en el año 2021 como una colaboración entre la UNIB (UCM-VC), la Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas (UCLV), el Instituto Superior de Ciencias Básicas y Preclínicas (ICBP) “Victoria de Girón”, La Habana, Cuba, y desde el año 2023, con el Grupo de Investigación en Biología Evolutiva Humana (GIBEH, Instituto Patagónico de Ciencias Sociales y Humanas, Centro Nacional Patagónico CENPAT – CONICET, Puerto Madryn, Argentina) y el Laboratorio de Ciencias de las Imágenes (Departamento de Ingeniería Eléctrica y Computadoras, Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina). Este proyecto, cuyo objetivo es el desarrollo de herramientas computacionales validadas en un modelo de diabetes para la optimización de estudios fetales experimentales, se encuentra aún en ejecución.

Hasta el momento este proyecto ha permitido la elaboración del “Manual de procedimientos para el análisis morfométrico digital de imágenes de fetos descendientes de ratas”. El mismo proporciona los conocimientos básicos en morfometría clásica y análisis digital de imágenes necesarios para una adecuada evaluación de morfometría fetal, sin necesidad de ser especialistas en estas técnicas. El lenguaje sencillo, la detallada descripción de los procedimientos y las imágenes proporcionadas por los propios autores con cada paso, posibles errores y alteraciones fetales, facilitan su comprensión.

Además, el proyecto ha permitido la capacitación de cinco Especialistas en Embriología Clínica que continúan utilizando esta guía para el análisis morfométrico de fetos en un modelo experimental de diabetes mellitus moderada implementado en la UNIB desde hace más de 10 años. La utilización de programas de procesamiento de imágenes como ImageJ han aportado mayor precisión, rapidez y comodidad en el proceso. Además, han posibilitado realizar mayores mediciones y más exactas, en menor tiempo y con poco gasto de recursos. Las imágenes se han podido almacenar y están disponibles para análisis posteriores. Además, los conocimientos adquiridos en ImageJ se han extrapolado a otras áreas del conocimiento, como la Histología.

Parte del manual fue presentado en el evento MORFOVIRTUAL 2022 como “Guía para la evaluación de morfometría fetal en modelos experimentales mediante análisis digital de imágenes”. También se encuentra en proceso de registro en el Libro de la Asociación Nacional de Innovadores y Racionalizadores (ANIR) y en el Registro Facultativo de Obras Protegidas y de Actos y Contratos referidos al Derecho de Autor, Centro Nacional de Derechos de Autor (CENDA).

Otro resultado del proyecto fue la creación de un código en Python para realizar a partir de imágenes, el conteo de sitios de osificación y el grado de osificación en las patas de fetos procesados mediante la técnica de transparentación de especímenes y la tinción ósea con rojo alizarin S descrita por Staples & Schnell (1964). Este procedimiento permite la transparencia de los fetos y que el rojo alizarin S se fije en los depósitos de calcio del hueso, el que se colorea con una tonalidad vermelho (rojizo). El diagnóstico de las alteraciones comúnmente se realiza bajo microscopio estereoscópico, según el procedimiento de mancha descrito por Staples & Schnell (1964). Sin embargo, aun con técnicas microscópicas se dificulta la observación de estructuras pequeñas como las falanges. El nuevo código escrito en Python permite a partir de una serie de imágenes de falanges detectar si existe o no osificación, así como el nivel de osificación en dependencia de la presencia e intensidad de color rojo alizarin respectivamente.

Otra aplicación del procesamiento de imágenes y la Inteligencia Artificial durante el proyecto, ha sido el uso de modelos de aprendizaje automático, Deep learning en este caso, para obtener descriptores de forma. En primer lugar, se obtuvo un conjunto de imágenes de fetos mediante técnicas de fotografía profesional, divididas en dos grupos: fetos descendientes de madres diabéticas y no diabéticas, de 20 días de gestación. Las imágenes fueron cuidadosamente seleccionadas para garantizar una calidad óptima y una representación diversa de la población de estudio. Se diseñó de manera rigurosa para abarcar una amplia gama de variaciones y características propias de los fetos, proporcionando así una base sólida para la investigación y el análisis comparativo entre los grupos de estudio.

A continuación, como una primera etapa de desarrollo, se utilizó un modelo de aprendizaje supervisado, previamente entrenado con imágenes etiquetadas, y basado en PyTorch, una biblioteca de Python, para segmentar los fetos a partir de las fotografías, logrando así obtener una silueta aproximada de su forma (Wu et al., 2019). A esta técnica se le conoce como Segmentación de Instancias. Como resultado, se obtiene una máscara de cada fotografía que representa la silueta del feto y permite separarlo del fondo de la imagen, obteniendo así una representación precisa de su forma (Figura 2).

El próximo objetivo será re-entrenar el modelo con imágenes de fetos segmentados, que pertenezcan al conjunto de datos descrito, para mejorar la exactitud de la segmentación obtenida. Esto derivaría en máscaras con los detalles más finos y ajustados a la silueta propia de cada feto. Una vez completada la segmentación en todas las imágenes del conjunto de datos, se podrían extraer diversas métricas y características de la forma del feto. Al comparar las características extraídas de los dos grupos de fetos (descendientes de madres diabéticas y no diabéticas), será posible identificar posibles diferencias o patrones distintivos de cada grupo. Este enfoque podría contribuir al avance de la

investigación en el campo de la embriología y la genética, al proporcionar una forma objetiva y cuantificable de analizar y comparar la forma de los fetos en los diferentes grupos de estudio.

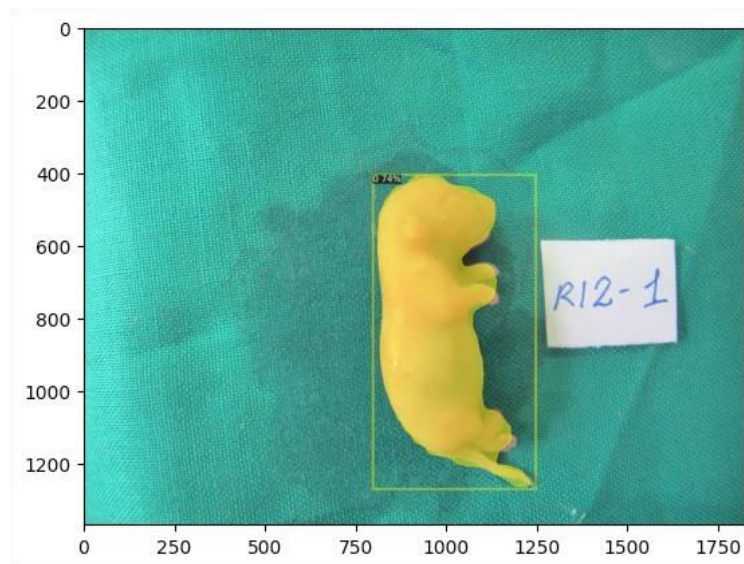


Figura 2. Ejemplo de segmentación de fetos perteneciente al conjunto de imágenes evaluadas.

Otro objetivo del proyecto, aún en ejecución, es el desarrollo de un modelo predictivo, de clasificación o agrupamiento empleando minería de datos e inteligencia artificial con la información morfométrica y metabólica del modelo experimental de diabetes mellitus moderada implementado en la UNIB. Para ello se está utilizando una combinación del lenguaje de programación Python y la herramienta de software WEKA (Waikato Environment for Knowledge Analysis), una plataforma diseñada para la minería de datos y el aprendizaje automático, programado en Java y desarrollado en la Universidad de Waikato (Frank et al., 1999).

La obtención de este modelo pudiera garantizar una correcta interpretación de los datos morfométricos y metabólicos recopilados durante años en diferentes proyectos. La utilización de técnicas de aprendizaje automático posibilitará la creación de una herramienta colaborativa donde investigadores nacionales o extranjeros puedan insertar constantemente nuevas instancias de datos y obtener resultados más confiables, así como nuevas predicciones y correlaciones.

Paralelo a esto, se están desarrollando dos herramientas computacionales: Una aplicación móvil Android como guía para el análisis morfométrico digital de imágenes de fetos descendientes de ratas y un software con interfaz gráfica

amigable para la optimización de estudios de la descendencia en modelos experimentales. El desarrollo de la primera aplicación Android cubana diseñada para el desarrollo de estudios fetales experimentales tiene como objetivo facilitar la implementación del manual de procedimientos para el análisis morfométrico de fetos descendientes de ratas, por lo que estará disponible para la investigación y la docencia. Se espera que constituya una opción eficiente, práctica, interactiva, accesible, que facilite la difusión entre investigadores. Se pretende que pueda actualizarse cada año e ir añadiendo nuevos módulos (estudios esqueléticos, viscerales, entre otros).

El software con interfaz gráfica amigable para optimizar el análisis morfométrico de fetos en modelos experimentales, comenzará a implementarse con un módulo para modelos experimentales de diabetes mellitus. Uno de los objetivos es que el investigador no necesite dominar *a priori* ningún conocimiento de programación computacional, de morfometría o embriología. Podrá perfeccionarse cada año de acuerdo a las sugerencias y necesidades de los investigadores, añadir nuevos módulos para otros modelos experimentales o para fetos humanos, y perfeccionar las técnicas de procesamiento digital de imágenes. También se espera que aporte eficiencia y eficacia en el proceso, desde el análisis morfológico fetal hasta la interpretación de los datos, por lo que pudiera potenciar la investigación biomédica y el desarrollo tecnológico del país.

Se prevé que los resultados obtenidos en este proyecto aumentarán el conocimiento sobre las consecuencias del embarazo diabético para la descendencia y sobre los mecanismos fisiopatológicos de esta enfermedad, que constituye un problema de salud a nivel mundial y una carga económica-social. Además, pueden contribuir a la estandarización del modelo de diabetes moderada experimental por inducción neonatal con estreptozotocina implementado en la UNIB (único en el país) que constituye la base para futuros estudios preclínicos (Bequer et al., 2023), así como a la búsqueda de estrategias terapéuticas. El aporte de datos podrá ser utilizado para aumentar el ya estricto control que existe en Cuba con relación a la salud materno-infantil.

Por ser un proyecto multidisciplinario permitirá la formación y superación en las distintas especialidades involucradas (tesis de grado en cibernética, automática, tesis de terminación de especialidades de las ciencias básicas médicas, tesis de maestrías y doctorales), aportando al conocimiento científico y consolidando los vínculos entre diferentes disciplinas y centros del país. Los resultados obtenidos podrán publicarse en revistas científicas, exponerse en eventos nacionales e internacionales y permitir el intercambio con expertos. Además, se utilizan metodologías novedosas tanto para la gestión del proyecto como para el desarrollo de los productos, que pudieran utilizarse en futuras investigaciones para garantizar mejores resultados en menor tiempo. Constituye el punto de partida para el desarrollo de otras herramientas

computacionales cubanas que optimicen el trabajo en los sistemas de salud de Cuba y otros centros de experimentación animal.

La experiencia de la UNIB también ha demostrado que invertir tiempo en herramientas bioinformáticas y computacionales puede aportar precisión en el estudio experimental de enfermedades crónicas no transmisibles en modelos animales. La adquisición de nuevos conocimientos, como el aprendizaje de un nuevo lenguaje de programación o la utilización de un software específico, constituyen una inversión a largo plazo que permite ahorrar tiempo y obtener resultados más precisos. Además, su uso fomenta la comunicación asertiva entre todas las áreas involucradas en la investigación, lo que facilita la identificación de problemas y la creación de soluciones rápidas.

Conclusiones

La aplicación de herramientas bioinformáticas y computacionales en el estudio de enfermedades crónicas no transmisibles en modelos animales representa una estrategia innovadora y eficiente para el análisis y procesamiento de grandes cantidades de información biológica. La experiencia de la UNIB puede servir como un modelo para otros grupos de investigación biomédica en Cuba y otros países, lo que podría motivar su adopción para optimizar procesos, solucionar problemas y desarrollar investigaciones interdisciplinarias. La implementación de estas herramientas en la investigación biomédica puede contribuir significativamente a la identificación de nuevos blancos terapéuticos para enfermedades crónicas no transmisibles. Además, su aplicación permite diseñar intervenciones preventivas y terapéuticas, lo que podría tener un impacto positivo en la salud pública y la calidad de vida de la población.

Referencias

- Baxevanis, A. D., Bader, G. D., & Wishart, D. S. (Eds.). (2020). *Bioinformatics*. John Wiley & Sons.
- Bequer, L., Fuentes, E., Freyre, C., Molina, J. L., Álvarez, A., & Gómez, T. (2023). Embriopatía diabética y trastornos en el desarrollo reproductivo materno en ratas con diabetes pregestacional. *Ginecología y obstetricia de México*, 91(1), 21-31.
- Cuevas, E., Zaldívar, D., & Pérez, M. (2016). *Procesamiento digital de imágenes con MATLAB & Simulink*. Ra-Ma.
- Dávila-Hernández, F., & Sánchez Corales, Y. (2012). Técnicas de minería de datos aplicadas al diagnóstico de entidades clínicas. *Revista Cubana de Informática Médica*, 4(2), 174-183.

- Estrada-Molina, O., Fuentes Cancell, D. R., & Simón Grass, W. (2021). Formación de competencias informacionales en Bioinformática desde los estudios de pregrado en la Universidad de las Ciencias Informáticas. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud*, 32(2).
- FID. (2019). Atlas de la diabetes de la FID (9th ed.). Federación Internacional de Diabetes. 180 p.
- Frank, E., Hall, M., & Trigg, L. (1999). Weka: Waikato environment for knowledge analysis. *The University of Waikato, Hamilton, New Zealand*.
- Gómez-Gil P, Alarcón-Aquino V, Chacón-Murguía DC-OMI, Fonseca-Delgado R, Gómez EI, Guzmán-Arenas A. (2018). El reconocimiento de patrones y su aplicación a las señales digitales. 1a ed. México: Academia Mexicana de Computación.
- Gómez-Gil P, Guzmán-Arenas A, Orihuela-Espina F, Bribiesca E, Rascón C. (2017). Análisis de señales y reconocimiento de patrones. La computación en México por especialidades académicas. México: Academia Mexicana de la Computación.
- Gómez-López, G., Dopazo, J., Cigudosa, J. C., Valencia, A., & Al-Shahrour, F. (2019). Precision medicine needs pioneering clinical bioinformaticians. *Briefings in bioinformatics*, 20(3), 752-766.
- Hernández Moreno, V. J., & Pérez Obregón, B. R. (2019). Unidad de Investigaciones Biomédicas: consolidando y ampliando el espectro científico-asistencial villaclareño. *Edumecentro*, 11(3), 298-310.
- Peña-Peñate, A., Silva Rojas, L. G., & Alcolea Núñez, R. (2016). Módulo de filtrado y segmentación de imágenes médicas digitales para el proyecto Vismedic. *Revista Cubana de Ciencias Informáticas*, 10(1), 13-27.
- Pérez Pérez, J., Aguilar León, B., Sara Rodríguez, D., Sánchez Domínguez, S., & Arsenio Fernández, A. (2022). Modelo Aplicado a la Interacción Insulina/Glucosa para Diagnóstico de Diabetes Mellitus. InterGest Villa Clara 2022.
- Rodríguez-Clavijo, Y., Hernández-Rodríguez, N. R., Gomez-Luna, L. M., & Fong-Pérez, H. (2018). Impacto de la ciencia y la innovación en Cuba: avances y desafíos. *Santiago*, (146), 450-465.
- Rosete-Suárez, A., Rodríguez Díaz, A., & Acosta Sánchez, R. (2009). Predicción de pacientes diabéticos. Preprocesado para Minería de Datos. *Revista Cubana de Informática Médica*, 9(1).
- Staples, R., Schnell, V. (1964). Refinement in rapid clearing technique in the KOH, Alizarin Red S method for fetal bone. *Stain Technol.*, 39, 62-64.
- WHO. (2016). Global report on diabetes (1st ed.). Switzerland: WHO.
- Wu, Y., Kirillov, A., Massa, F., Lo, W. Y., & Girshick, R. (2019). Detectron2. 2019.