

## Reporte nº3 – Provincia de Buenos Aires – 28 de julio de 2020

### Consortio interinstitucional para la Secuenciación del genoma y estudios genómicos de SARS-CoV-2 (Proyecto PAIS)

En esta etapa del trabajo se buscó identificar el establecimiento de clusters de transmisión locales para el caso del GBA y su distribución con respecto a las distintas regiones del mismo, así como su interrelación con la CABA. También se buscó identificar la introducción de linajes genéticos en otras regiones de la provincia como La Plata y alrededores, Olavarría, Necochea y Bahía Blanca. Para ello el análisis de esta etapa corresponde al periodo comprendido entre el **28 de marzo y el 12 de junio (SE 13 a SE 24)**.

### Situación epidemiológica durante el periodo de análisis

#### Respecto de la situación epidemiológica de la Nación sobre los Decretos Nacionales relativos al Aislamiento Social Obligatorio (ASPO):

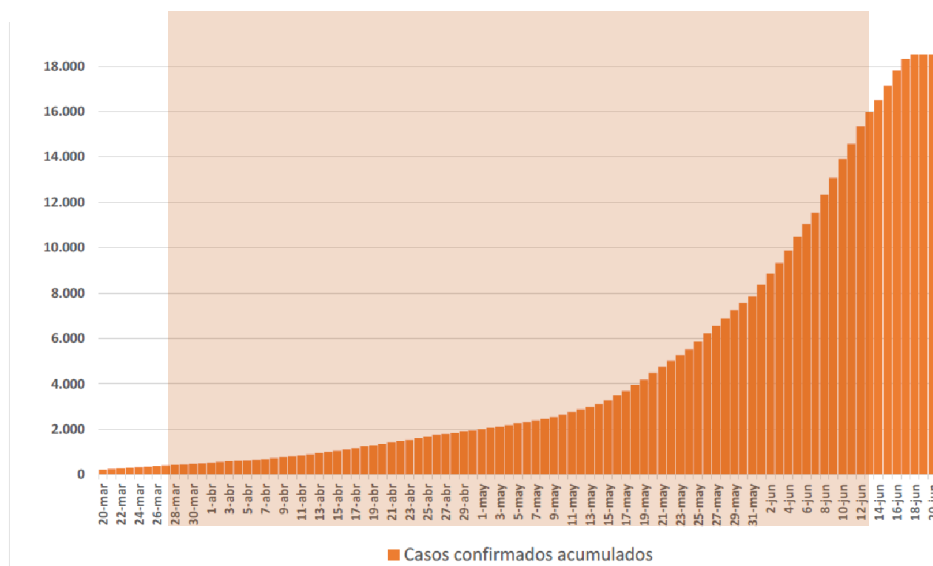
- 20 de marzo de 2020. DNU 297/2020 Determinación del Aislamiento Social Obligatorio (ASPO) estricto en todo el territorio argentino.
- 31 de marzo de 2020. DNU 325/2020 Prórroga DNU 297 hasta 12 abril
- 1 de abril de 2020. DNU 331/2020 Prórroga DNU 274 Ingreso extranjeros
- 11 de abril de 2020. DNU 355/2020 Prórroga ASPO hasta 26 abril.
- 11 de abril de 2020. DNU 365/2020 Prórroga DNU 331
- 26 de abril de 2020. DNU 408/2020. Prórroga ASPO hasta 10 de mayo.  
Con nuevas disposiciones: se atendió a las diversas situaciones locales, se dispuso que los Gobernadores y las Gobernadoras de las Provincias, podrían decidir excepciones a dicho aislamiento y a la prohibición de circular, al personal afectado a determinadas actividades y servicios en determinados Departamentos y Partidos de su jurisdicción.
- 5 de mayo de 2020 se lanzó un nuevo Dispositivo Estratégico de Testeo para Coronavirus en Territorio Argentino (DETeCTAr) tendiente a la detección rápida de casos, la búsqueda intensificada de personas con síntomas de COVID-19 para su diagnóstico, aislamiento y cuidado en la zona de mayor presencia del virus, **el AMBA**.
- 10 de mayo 2020. DNU 459/2020. Prórroga ASPO hasta 24 de mayo.  
Con nuevas excepciones: se habilitó a las autoridades locales a permitir la realización de actividades con los protocolos correspondientes en departamentos o partidos que cumplan determinados requisitos epidemiológicos y sanitarios, con la excepción del **AMBA**.
- 24 de mayo de 2020. DNU 493/2020. Prórroga ASPO hasta 7 de junio  
En este las decisiones respecto de avanzar o retroceder de fase serían producto de un trabajo en conjunto con las autoridades locales y dependían del monitoreo permanente y la evolución epidemiológica de cada jurisdicción.

### Situación epidemiológica de la provincia de Buenos Aires durante el periodo de análisis

Desde el inicio de la vigilancia de la COVID-19 en la Argentina hasta el cierre de la SE 25 (20 de junio 2020), se registraron en la provincia de Buenos Aires 111.681 casos sospechosos, de los cuales 18.824 fueron confirmados (46% del total de confirmados a nivel nacional), 82.490 descartados (por laboratorio y por criterio epidemiológico) y 10.366 permanecían en estudio.

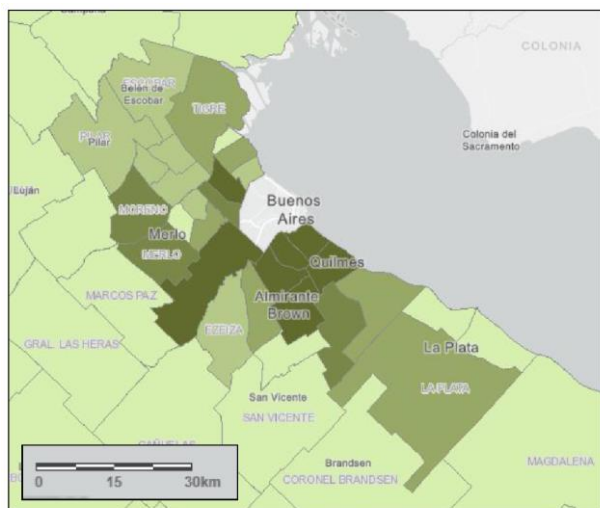
En el gráfico que se observa a continuación se muestran los casos confirmados acumulados por fecha de inicio de síntomas desde el inicio del ASPO (20 de marzo). La curva refleja la tendencia en aumento de la demanda de los servicios de salud por consulta y atención en relación con la COVID-19.

En el recuadro color naranja translúcido se muestra el periodo que abarca este estudio (28/3 al 12/06), en el mismo se observan dos cambios en la pendiente de la curva, uno el 18 de marzo (SE 12) y luego, el 3 de mayo (SE 19) (Boletín-EPI-SE25). Estos cambios son compatibles con el comienzo y aumento de circulación comunitaria sostenida del virus en la provincia y es por ello que nos propusimos abordar el primer análisis de esta región durante el periodo mencionado.



**Figura 1.** Número de casos confirmados acumulados por fecha de inicio de síntomas desde el inicio del ASPO (Fuente: Boletín-EPI-SE25 Provincia de Bs As-Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires). El recuadro naranja traslucido muestra el periodo de selección del muestreo analizado en este reporte.

En el siguiente mapa se pueden ver de los municipios del GBA más afectados al momento del estudio.



**Figura 2.** Distribución porcentual de casos confirmados de COVID-19 según municipio del GBA al 21 de junio (Fuente: Boletín-EPI-SE25 Provincia de Bs As-Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires).

### Descripción del muestreo realizado

A partir de los datos presentados y de la interacción con los laboratorios que se mostraron interesados en participar en el proyecto gracias a los contactos generados a través de la Dra. Marina Pifano del Ministerio de Salud de la provincia, se procedió a realizar la selección de las muestras a estudiar.

Los laboratorios y centros de salud que aportaron las muestras y los datos clínico-epidemiológicos de los pacientes, así como aportaron a la discusión de los resultados aquí presentados son:

1. Departamento de Biología y genética molecular, IACA Laboratorios (Bahía Blanca; provincia de Buenos Aires): Dra. Estefanía Tittarelli, Dr. Ariel Suárez, Edgardo Raul Streitenberger, María Verónica Masciovecchio
2. Plataforma de Servicios Biotecnológicos, UTTIPP/PSB UNQUI (Bernal, provincia de Buenos Aires): Alejandro Castello, Hernán Farina, Sandra Goñi, Georgina Cardama, Norailys Norailys Lorenzo, Humberto Lamdan, Marcelo Mandile, Alejandra Zinni, Gustavo Bada.
3. Laboratorio de Hospital El Cruce Dr. Néstor C. Kirchner (Florencio Varela, provincia de Buenos Aires): Martin Zubieta, Marilina Rahhal.
4. Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y Sida. INBIRS-CONICET-UBA (CABA): Vanesa Seery, Federico Remes Lenicov, Horacio Salomón
5. Instituto Nacional de Epidemiología "Dr. Jara" (Mar del Plata, provincia de Buenos Aires): Irene Pagano, Osvaldo Uez, Carlos Jose Cimmino
6. Laboratorio de Virología - HIEAyC "San Juan de Dios" (La Plata, provincia de Buenos Aires): Regina Ercole, Martina Ferioli, Andrea Gatelli, Silvia Galvez, Maria Colmeiro, Karina Gil, Francisco Echeverría, Ramiro Agüero
7. Laboratorio del Hospital Interzonal General de Agudos "Evita" (Lanús, provincia de Buenos Aires): Isabel Desimone, Erica Luczak, Omar Grossi, Lorena Serrano, Alejandra Musto
8. Laboratorio de salud pública, FAC de ciencias exactas, UNLP (La Plata, Provincia de Buenos Aires): Rosana Isabel Toro, Andrés Angelletti, Vitoria Cabassi, Victoria Nadalich, Andrés Cordero, Carina Tersigni, Laura Delaplace

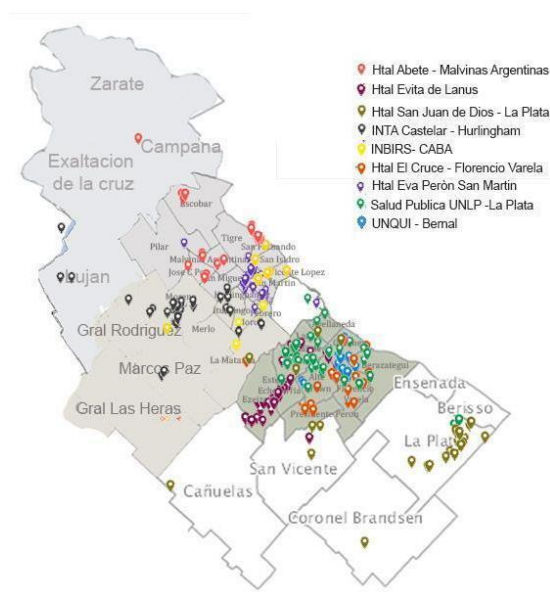
**PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA  
DE SARS-COV-2**

9. Laboratorio del Hospital Interzonal General de Agudos "Eva Perón" (San Martín, provincia de Buenos Aires): Claudia Kairiyama, Graciela Radczuk, Mariana Carulla, Claudia Pengue, Carolina Piñeyro, Cecilia Corigliano, Santiago Rampulla
10. Laboratorio de genética y biología molecular Hospital de trauma y emergencia Dr Federico Abete (Malvinas Argentinas, provincia de Buenos Aires): Ivana Primost, María Inés Gallino
11. Instituto de Virología, INTA Castelar (Castelar, provincia de Buenos Aires): Ariel Pereda, Karina Trono, María José Dus Santos, Irene Álvarez.
12. Laboratorio de Biología Molecular. Hospital Dr. Héctor Cura (Olavarría, provincia de Buenos Aires): Julieta Spina, Natalia Ghiano, María Belén Zaffanella, Rosario Turrina

Todas las muestras que se analizaron corresponden a extractos de ARN obtenidos de hisopados nasofaríngeos confirmados para la COVID-19 por la técnica de referencia de RT-PCR en tiempo real y que cumplían con una carga viral medida en valores de Ct que debía estar por debajo de 30. Esto implica un sesgo en la selección que podría subestimar la diversidad de linajes, sobre todo de los casos que son independientes entre sí y no tienen ningún nexo con clusters epidemiológicos identificados.

Para realizar el muestreo en la provincia se trabajó en conjunto con los 12 laboratorios mencionados. Cada uno realizó una selección de las muestras de casos diagnosticados en sus laboratorios según los criterios experimentales comentados en el párrafo anterior. Se propuso una selección siguiendo la directiva de que fueran muestras de pacientes con comienzo de síntomas agudos (no se aceptaron pacientes de seguimiento) y en algunos casos se seleccionaron muestras positivas que provenían del plan DETeCTAr en barrios vulnerables. Si había varios casos en una institución cerrada o grupos familiares se seleccionaba un caso de cada uno.

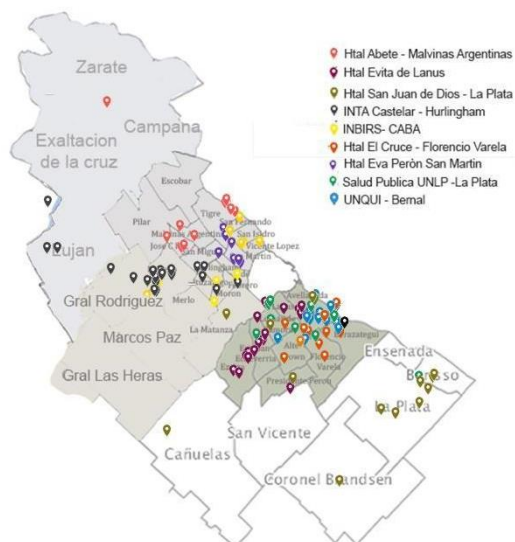
Así es que se llegó a un total de 614 muestras seleccionadas por los laboratorios participantes, las cuales fueron ubicadas en un mapa en el cual se las dispuso según locación y se les agregó la fecha de toma de muestra (Figura 2).



**Figura 3.** Mapa de la provincia de Buenos Aires, sector GBA y regiones sanitarias V, VII y XI que muestra todos los casos seleccionados por los laboratorios participantes. Cada color representa un laboratorio participante.

De las 614 muestras seleccionadas por los laboratorios se realizó una segunda selección de 168 muestras factibles de ser secuenciadas que representaban el muestreo por zona geográfica y por fecha. Se buscó que los casos estuvieran distribuidos temporalmente y geográficamente durante el periodo de análisis.

En la siguiente figura se muestran los casos seleccionados por localidad.



**Figura 3.** Mapa de la provincia de Buenos Aires, sector GBA y alrededores que muestra los casos seleccionados para secuenciar. Cada color representa un laboratorio participante.

Para poder realizar posteriormente un mejor análisis de los resultados, se focalizó el estudio en 4 regiones principales. Se dividió a la región del GBA en tres zonas: Norte, Oeste y Sur, siendo la cuarta región el Gran La Plata, mientras que el resto de las localidades de la provincia de Buenos Aires se las reunió en el grupo restante.

<b>GBA-Oeste</b>	<b>GBA-Norte</b>	<b>GBA-Sur</b>	<b>Gran La Plata</b>	<b>Resto de la Pcia. de Buenos Aires</b>
Tres de Febrero	Gral. San Martín	Quilmes	La Plata	Bahía Blanca
Hurlingham	Vicente López	Berazategui	Berisso	Necochea
Morón	San Isidro	Florencio Varela	Ensenada	Olavarría
Moreno	Tigre	Almirante Brown		Campana
La Matanza	Malvinas Argentinas	Esteban Echeverría		Luján
	José C. Paz	Ezeiza		
	San Fernando	Lomas de Zamora		
	San Miguel	Avellaneda		
		Lanús		
		Pte. Perón		

- Solo se indican los partidos que fueron muestreados.

**PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA  
DE SARS-CoV-2**

Durante la selección de las muestras del GBA hubo un caso particular de muestras provenientes del Laboratorio del Hospital Evita de Lanús que nos llamó la atención. Si se observa detenidamente la figura 2 en los municipios de Ezeiza, Esteban Echeverría y Lomas de Zamora hay un grupo de muestras (color bordo) que siguen una línea que cruza esos municipios. Esta línea resulta coincidente con vías de comunicación directas entre estos municipios, el trazado de las vías del tren Roca ramal Constitución-Ezeiza-Cañuelas y la ruta Nacional N°205, que bordea dicha traza del tren, y por la cual también circula transporte público conectando los municipios. Así es que planteamos la hipótesis de que las secuencias obtenidas de un muestreo de esa zona podrían estar relacionadas filogenéticamente. Para indagar más sobre dicha hipótesis se seleccionaron 9 muestras distribuidas temporal y geográficamente asociadas a la traza mencionada (Figura 3).

Para el caso particular de Olavarría y Necochea, donde se registraron brotes asociados a dos probables únicos ingresos a dichas localidades precedidos por un periodo de no detección de casos, se hizo una selección de muestras tratando de representar cada brote. Se seleccionó una muestra de cada cluster familiar y/o de grupos de personas con relaciones de cercanía independientes y a su vez distribuidos en el tiempo. En total se seleccionaron 4 muestras de cada localidad.

Los nodos de secuenciación participantes del Consorcio Interinstitucional para la secuenciación de SARS-CoV2 implicados en este reporte fueron:

Laboratorio de Virología HNRG (CABA), equipo Minlon, equipo NextSeq (Unidad de Investigación Traslacional, HNRG). Equipo de trabajo: Laura Valinotto; Mariana Viegas; Mercedes Nabaes; Stephanie Goya; Mónica Natale; Silvina Lusso.

IABIMO-INTA Castelar (Provincia de Buenos Aires), equipo MiSeq, equipo Minlon,. Equipo de trabajo: Andrea Fabiana Puebla, Andrea Verónica Peralta, Marisa Diana Farber, Ana Julia Distéfano, Marianne Graziel Muñoz Hidalgo, Norma Paniego, Mónica Fass, Viviana Cecilia Pedroarias, Sebastián Asurmendi

Se realizaron los controles necesarios para asegurar calidad en cada una de las corridas siguiendo el SOP “Validación de método de secuenciación de muestras de SARS-Cov-2” desarrollado para el Consorcio por la Unidad de Genómica del IABIMO-INTA Castelar.

## **Resultados obtenidos**

Se obtuvieron un total **122** secuencias de SARS-CoV-2 (profundidad promedio ~600X) provenientes de muestras clínicas de pacientes con la COVID-19 distribuidos principalmente en GBA y las zonas descritas en muestreo.

Estas secuencias serán subidas a la base de datos internacional GISAID una vez concluidos los análisis pertinentes relativos a esta etapa, mientras tanto estarán disponibles en un repositorio local.

## **Linajes**

Las secuencias del genoma de SARS-CoV-2 obtenidas a partir de individuos infectados de distintos países han sido clasificadas, de acuerdo con cambios nucleotídicos y su agrupamiento filogenético, en dos linajes principales (denominados con letras A y B) y varios linajes internos (A.1-A.9 y sus subgrupos, o B.1-B.22 y

sus subgrupos), según la última actualización de la clasificación (Lineages versión 2020-07-20) (Rambaut y col., 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.046086>).

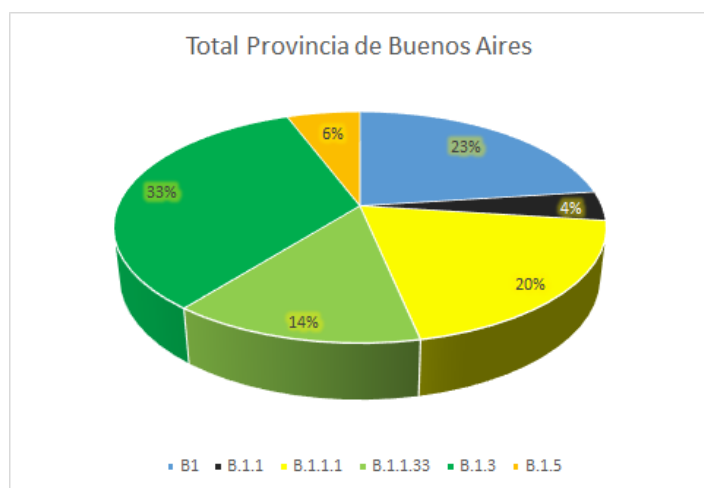
Para la asignación rápida de linajes se utilizaron los programas Pangolin COVID-19 Lineage Assigner y Covidex. Ambas herramientas permiten determinar el linaje, la primera a través una asignación filogenética online usando secuencias de referencia (<https://pangolin.cog-uk.io/>), y la segunda, a través de la identificación de patrones complejos mediante machine learning (<https://sourceforge.net/projects/covidex/>), desarrollada por el Dr. Marco Cacciabue, integrante del Nodo Bioinformático del Consorcio.

Posteriormente el Nodo de Evolución del Consorcio y en particular el grupo de Evolución Viral de la Cátedra de Virología de la FFyB-UBA, realizaron los análisis filogenéticos necesarios para poder confirmar los linajes inicialmente asignados a las secuencias (detalles metodológicos en Anexo). En general, hubo correlación entre los resultados de los dos programas de asignación de linajes rápidos y la obtenida por métodos filogenéticos.

#### **Distribución de linajes encontrados en la Pcia de Buenos Aires**

Mediante análisis filogenético se determinó que las secuencias de la provincia de Buenos Aires pertenecieron al linaje B.1 (o sus (sub)linajes derivados), que ya fue descrito para las secuencias de Argentina reportadas previamente y que posee amplia distribución mundial (En el Anexo, figura suplementaria 1, se muestra el árbol filogenético que se obtuvo para clasificar en los distintos linajes a las secuencias obtenidas).

En general, las secuencias de SARS-CoV-2 de las muestras de la provincia de Buenos Aires correspondieron al linaje B.1 (23,0 %) y sus sublinajes B.1.1 (4,1 %), B.1.1.1 (19,7 %), B.1.1.33 (13,9 %), B.1.3 (32,8 %) y B.1.5 (6,6 %).



Sin embargo, cuando se estudia en detalle la presencia de estos linajes en las distintas zonas preestablecidas de la provincia de Buenos Aires se puede discernir que la misma no es homogénea entre ellas. En los siguientes gráficos se muestran la distribución de los linajes por las zonas geográficas, totales y acumuladas a lo largo del tiempo, descritas en el punto anterior (Figuras 4 y 5).

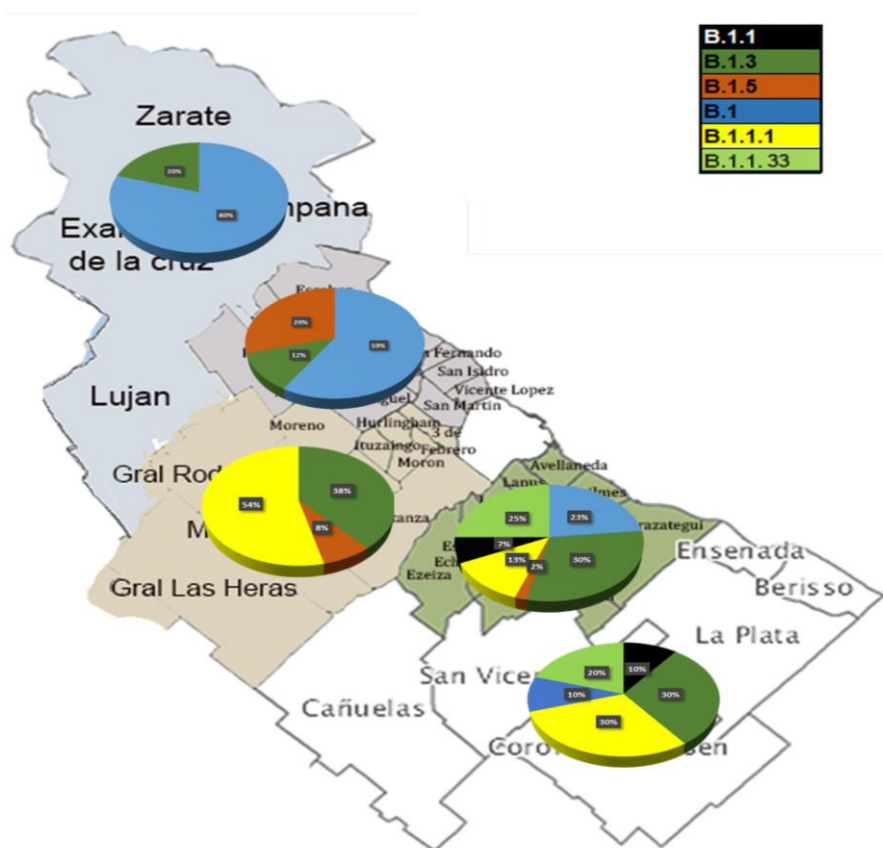


Figura 4. Distribución porcentual de linajes según región geográfica estudiada del GBA y alrededores.

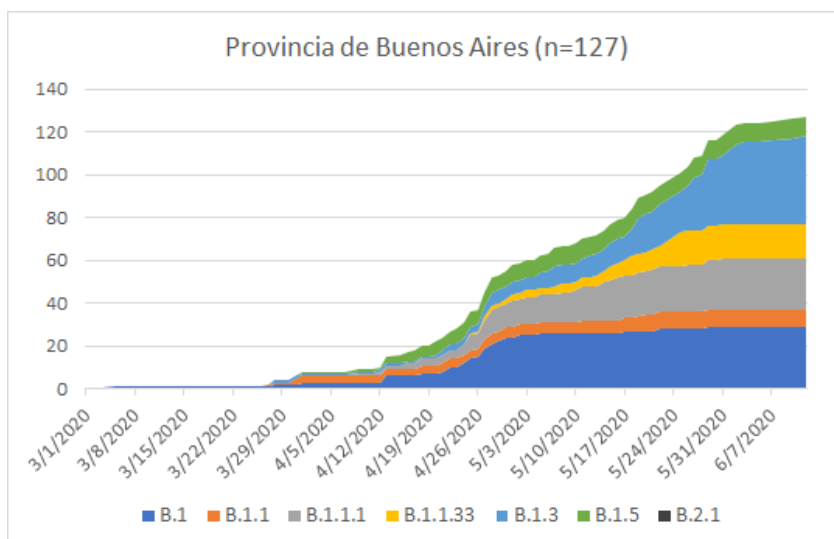


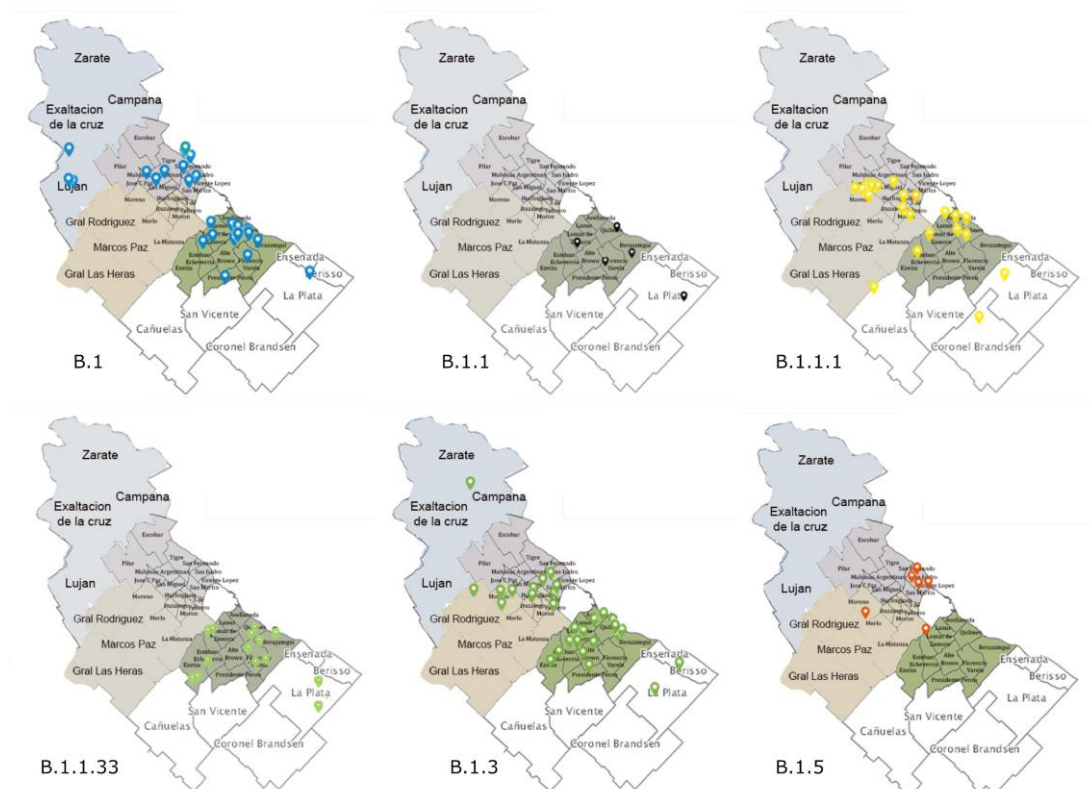
Figura 5. Distribución linajes según región acumulados en el tiempo.

Particularmente, se observa que el linaje B.1 es el mayoritario en el GBA Norte, mientras que en GBA Oeste el mayoritario es B.1.1.1. En ambos circulan, secundariamente, B.1.3 y B.1.5. Mientras que es llamativo como en el eje sur (GBA Sur y Gran La Plata) la distribución de los linajes es totalmente diferente, en comparación con las anteriores, pero muy similares entre sí. En este caso, los linajes principales circulantes



son B.1.3 y B.1.1.33. Las secuencias que se agrupan en “Resto de la Provincia de Buenos Aires” no pertenecen a una región geográfica definida y por ende su resultado no se analiza como tal, aunque se puede remarcar que prevalece el linaje B.1.3, de amplia presencia en toda la provincia.

En la siguiente figura se muestra la distribución de las secuencias por linajes encontrados dentro de cada zona geográfica descrita.



**Figura 6.** Distribución de las secuencias por linajes encontrados dentro de las zonas geográficas del GBA

### Análisis filogenéticos Provincia de Buenos Aires (PBA)

Luego de realizar los análisis filogenéticos para cada linaje se procedió a analizar las relaciones filogenéticas dentro de cada linaje de las distintas secuencias del GBA y su relación con la CABA, así como las secuencias obtenidas del Gran La Plata y resto de la provincia.

#### Linaje B.1

- Las secuencias de la PBA de este linaje se distribuyeron tanto en clusters como en secuencias únicas relacionadas con virus de otros países. Esta distribución representa múltiples introducciones del linaje a la PBA.
- Con respecto a los clusters, se observó:
  - i. Un grupo de secuencias de moderado soporte formado casi exclusivamente por muestras de la Zona Sur del Gran Buenos Aires (11 secuencias) (Figura 7.a).

- ii. Grupos secuencias de muestras de Luján y de la Zona Norte del Gran Buenos Aires, que forman pequeños grupos de alto soporte (dos o tres secuencias cada uno), relacionados con secuencias de la Patagonia (Tierra del Fuego) y Francia (Figura 7.b)

#### **Linaje B.1.1**

- Las secuencias de PBA de este linaje se distribuyeron en pequeños clusters como en secuencias únicas relacionadas con virus de otros países como Brasil, Israel y Suecia (Figura 8.b,c).
- Con respecto a los clusters, se observó:
  - i. Un grupo de dos secuencias de la zona Sur del Gran Buenos Aires, relacionado con secuencias de los Estados Unidos y Europa (Figura 8.d).
  - ii. Un grupo de alto soporte de tres secuencias de Bahía Blanca, pcia de Buenos Aires (Figura 8. d).

Cabe destacarse que algunas secuencias dentro de este linaje se han subclasificado, como es el caso de los linajes B.1.1.1 y B.1.1.33, que se describen a continuación.

#### **Linaje B.1.1.1**

- Las secuencias de PBA de este linaje corresponden muestras de la zona Oeste y Sur del Gran Buenos Aires, más tres secuencias de La Plata, Brandsen y Cañuelas. Se distribuyeron en un amplio grupo, con moderado soporte, junto a secuencias de la CABA, Tierra del Fuego y de varios países del mundo (Rusia, Sudáfrica, Inglaterra, y Australia). Dentro de este grupo, algunas secuencias no se asociaron formando grupos, sin embargo, otras se distribuyeron principalmente en los siguientes clusters (Figura 9.b):
  - i. Dos grupos con alto soporte formados por tres y seis secuencias exclusivamente del Oeste del GBA (Partido de Moreno).
  - ii. Un grupo de cuatro secuencias de la Zona Sur del GBA y una del Oeste (Hurlingham).
  - iii. Dos grupos de dos secuencias cada uno de la Zona Sur del GBA y de Brandsen y La Plata.

#### **Linaje B.1.1.33**

- Las secuencias de PBA de este linaje corresponden todas a la Zona Sur del Gran Buenos Aires, más dos secuencias de La Plata, se observan en la (Figura 9.a) y se distribuyeron en:
  - i. Un grupo monofilético de once secuencias de Quilmes, Villa Azul, Monte Grande, Bernal, Florencio Varela, Ezeiza y La Plata, con diversificación interna que sugiere una circulación sostenida en estos lugares.
  - ii. Un grupo con alto soporte de tres secuencias del Partido de Quilmes.
  - iii. Tres secuencias (dos de Lomas de Zamora y una de La Plata) se interrelacionaron con secuencias de CABA (Barrio 1-11-14 y resto de la CABA).

### Linaje B.1.3

- Este linaje es el más representado en las secuencias de PBA (32,8 %), con distribución principalmente en la zona Oeste y Sur del GBA, aunque algunas muestras de la zona Norte del GBA y Campana. Secuencias de La Plata, Berisso y Ensenada también se asociaron con este linaje. A su vez, este linaje es el único encontrado en las muestras de Olavarría y Necochea analizadas (n=7) .
- La mayoría de las secuencias de PBA se distribuyeron en un gran grupo con moderado soporte dentro del linaje B.1.3, que además incluye principalmente secuencias de la CABA (Barrio Padre Mugica, ex Villa 31). Dentro de este grupo, algunas secuencias de PBA se asociaron en clusters de dos o más secuencias de PBA o de PBA y CABA, indicativo de que esas muestras pertenecen a la misma cadena de transmisión (Figura 10.a).
- Dentro de este grupo, además se encontró un grupo monofilético asociado a muestras de Olavarría y Necochea. Este grupo presentó moderado soporte, sin embargo, análisis estadísticos adicionales sugieren que se trata de una única introducción viral en esas ciudades, es decir, una única cadena de transmisión para las secuencias analizadas (*ver Anexo para detalles metodológicos y resultados específicos*) (Figura 10.a).
- Finalmente, cuatro secuencias de la Zona Sur del GBA (junto con una secuencia de Argentina previamente reportada) formaron un grupo monofilético de alto soporte que se relaciona con secuencias de otros países, principalmente de los Estados Unidos (Figura 10.b).

### Linaje B.1.5

- Las secuencias de PBA de este linaje corresponden a muestras de la zona Norte y Oeste del GBA, más una secuencia de Esteban Echeverría y una de Bahía Blanca (esta última correspondiente a un reporte previo). Estas secuencias se distribuyeron en (Figura 11):
  - i. Un grupo monofilético de secuencias de la zona Norte del GBA, más una secuencia de Moreno, que a su vez se relaciona con una secuencia de la CABA previamente reportada por este consorcio.
  - ii. Un grupo monofilético con alto soporte formado dos secuencias de PBA (Morón y Esteban Echeverría) más secuencias de CABA.

Estos grupos de secuencias son indicativos de clusters de circulación local en la PBA y en PBA-CABA.

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-CoV-2

Linaje B.1

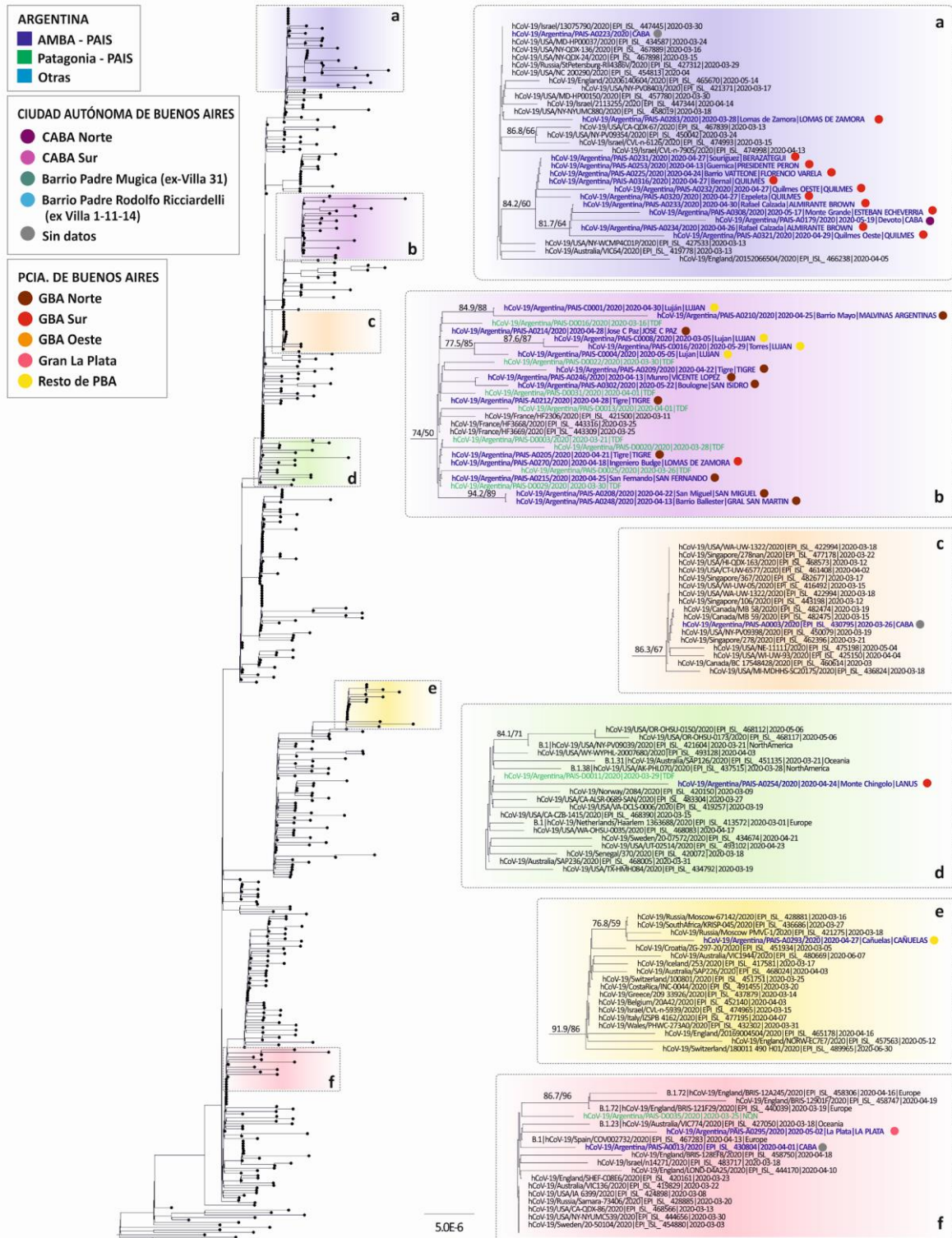


Figura 7. Árbol filogenético del linaje B.1 de SARS-CoV-2.

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-COV-2

Linaje B.1.1

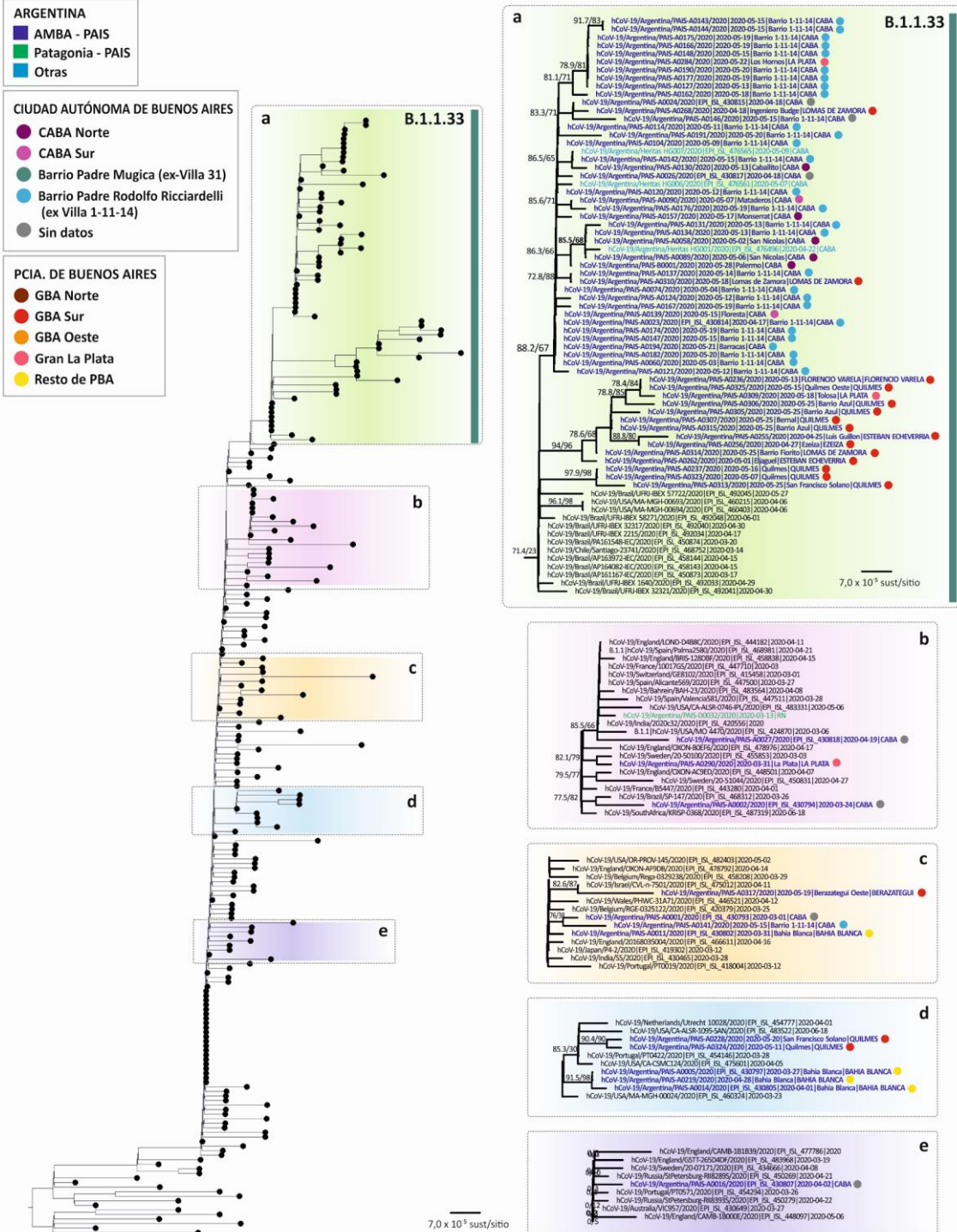


Figura 8. Árbol filogenético del linaje B.1.1 de SARS-CoV-2.

Linaje B.1.1.1

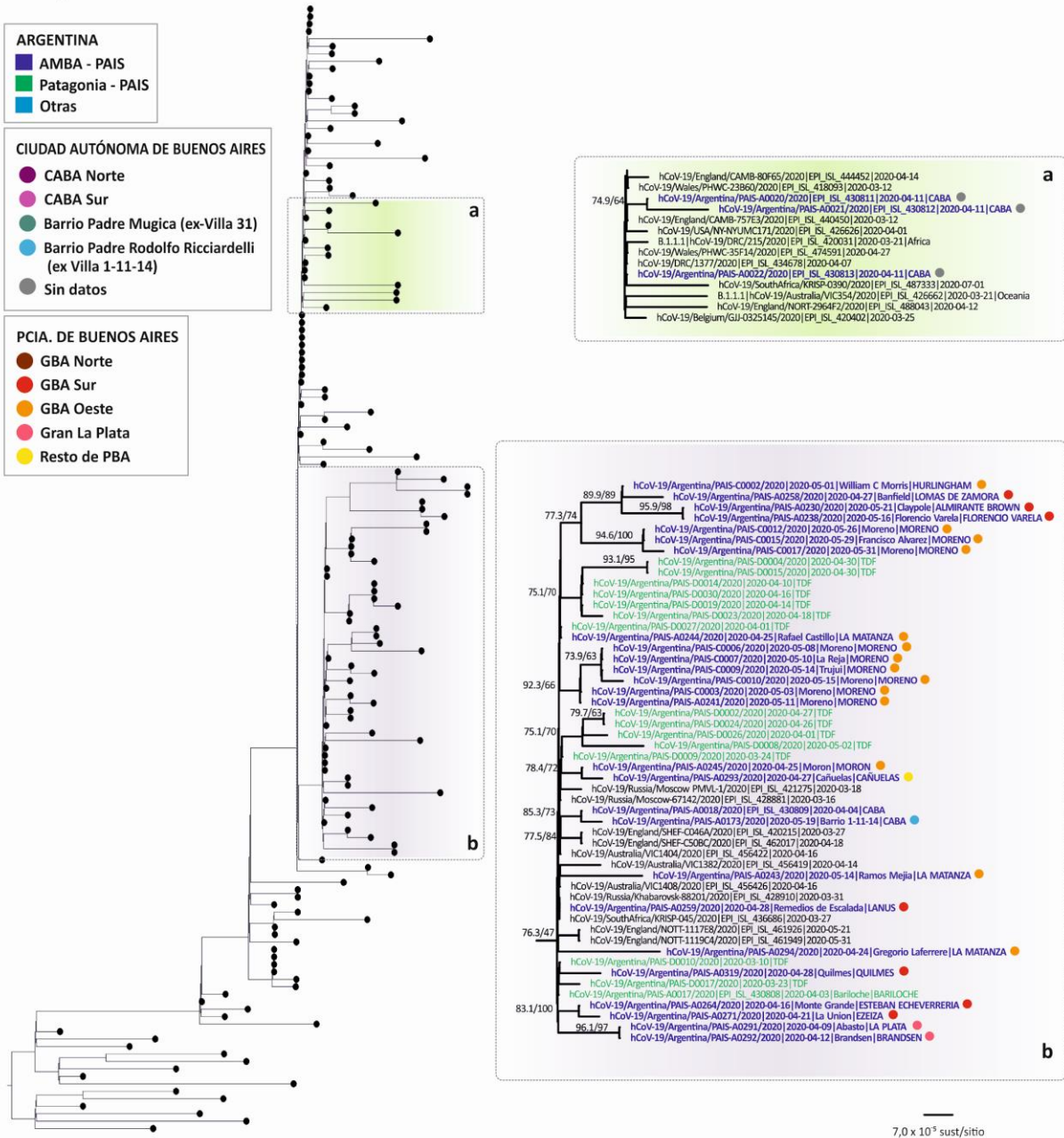


Figura 9. Árbol filogenético del linaje B.1.1.1 de SARS-CoV-2.

PROYECTO ARGENTINO INTERINSTITUCIONAL DE GENÓMICA DE SARS-CoV-2

Linaje B.1.3

- ARGENTINA**
- AMBA - PAIS
- Patagonia - PAIS
- Otras
  
- CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES**
- CABA Norte
- CABA Sur
- Barrio Padre Mugica (ex-Villa 31)
- Barrio Padre Rodolfo Ricciardelli (ex Villa 1-11-14)
- Sin datos
  
- PCIA. DE BUENOS AIRES**
- GBA Norte
- GBA Sur
- GBA Oeste
- Gran La Plata
- Resto de PBA

77.9/79  
 NCov-19/Argentina/PAIS-AD018/2020/EP1\_IL\_430810/2020-04-07 CABA ●  
 NCov-19/Argentina/PAIS-AD026/2020/2020-05-06 Monte Chingolo/IANUS ●  
 R.1.3/NCov-19/Paraná/OLC-n-5991/2020/EP\_IL\_4750181/2020-09-15 Aisa ●  
 NCov-19/USA/NY/UMC24/2020/EP\_IL\_428781/2020-04-06

75.2/81  
 NCov-19/USA/NY/UMC30/2020/EP\_IL\_455641/2020-09-25 ●  
 NCov-19/USA/NY/UMC31/2020/EP\_IL\_446461/2020-09-29 ●  
 NCov-19/USA/NY/UMC15/2020/EP\_IL\_424961/2020-04-01 ●  
 NCov-19/USA/NY/UMC16/2020/EP\_IL\_427480/2020-04-01 ●  
 NCov-19/Argentina/PAIS-AD216/2020/05-19 Caballito CABA ●  
 71.6  
 NCov-19/USA/NY/UMC18/2020/EP\_IL\_427354/2020-09-23 ●  
 NCov-19/USA/NY/UMC19/2020/EP\_IL\_426794/2020-09-15 ●  
 NCov-19/USA/NY/UMC20/2020/EP\_IL\_444776/2020-09-18 ●  
 NCov-19/USA/NY/UMC21/2020/EP\_IL\_426961/2020-04-01 ●  
 NCov-19/USA/NY/UMC22/2020/EP\_IL\_452481/2020-09-15 ●  
 NCov-19/USA/NY/UMC23/2020/EP\_IL\_444717/2020-04-03

NCov-19/USA/NY/UMC37/2020/EP\_IL\_450396/2020-09-20 ●  
 NCov-19/USA/NY/UMC38/2020/EP\_IL\_424936/2020-04-01 ●  
 NCov-19/Argentina/PAIS-AD201/2020/EP\_IL\_476373/2020-05-22 ●  
 95.2/89  
 NCov-19/Argentina/PAIS-AD060/2020/2020-04-28 Estero EZEIZA ●  
 NCov-19/Argentina/PAIS-AD069/2020/2020-04-30 Estero EZEIZA ●  
 NCov-19/Argentina/PAIS-AD057/2020/2020-04-27 Triana Suarez EZEIZA ●  
 NCov-19/Argentina/PAIS-AD072/2020/2020-04-21 Monte Grande ESTE ECHEVERRIA ●  
 NCov-19/USA/NY/P0354/2020/EP\_IL\_450033/2020-09-24 ●  
 NCov-19/USA/PR/MCE19/2020/EP\_IL\_454379/2020-04-02 ●  
 NCov-19/USA/TX/HM193/2020/EP\_IL\_438656/2020-09-23 ●  
 NCov-19/USA/NY/UMC65/2020/EP\_IL\_444782/2020-09-18

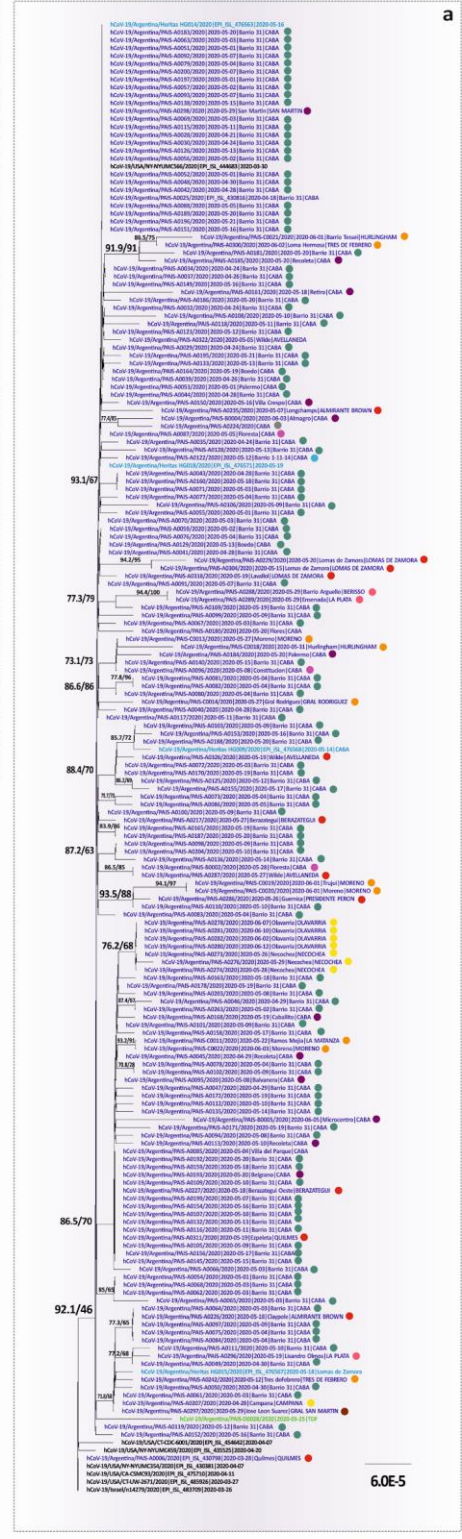
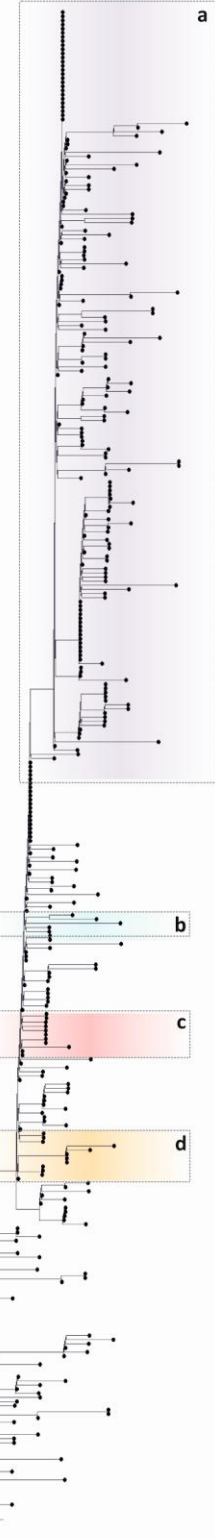


Figura 10. Árbol filogenético del linaje B.1.3 de SARS-CoV-2.

### Linaje B.1.5

- ARGENTINA**
- AMBA - PAIS
  - Patagonia - PAIS
  - Otras

- CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES**
- CABA Norte
  - CABA Sur
  - Barrio Padre Mugica (ex-Villa 31)
  - Barrio Padre Rodolfo Ricciardelli (ex Villa 1-11-14)
  - Sin datos

- PCIA. DE BUENOS AIRES**
- GBA Norte
  - GBA Sur
  - GBA Oeste
  - Gran La Plata
  - Resto de PBA



B.1.5

Figura 11. Árbol filogenético del linaje B.1.5 de SARS-CoV-2.



## Casos particulares

### *Caso Olavarría-Necochea*

Como fue descrito para el linaje B.1.3, las secuencias de Olavarría y Necochea analizadas tendrían un ancestro en común cercano y probablemente provengan de una única cadena de transmisión. A su vez este grupo monofilético se relacionó con secuencias de la CABA (Figura 10.a). Cabe destacarse que la información obtenida es referente exclusivamente a las secuencias analizadas y, por lo tanto, no excluye la posibilidad de que se hayan producido otras introducciones virales simultáneas en ambos municipios.

Este análisis destaca la importancia de la coordinación con los Centros de Salud y Autoridades municipales, provinciales y nacionales para el estudio de los aspectos epidemiológicos que complementan a los de epidemiología molecular y permiten el estudio integral de los brotes epidémicos.

### *Caso relacionado al tren Roca/ruta 205*

Para el caso de la hipótesis planteada asociada al tren Roca ramal Constitución-Ezeiza-Cañuelas/Ruta 205, de las nueve muestras seleccionadas para secuenciar, las mismas se asociaron en 3 clusters genéticos relacionados con tres linajes que circularon en la región de la zona sur del GBA. En particular hay un grupo de 4 secuencias pertenecientes al linaje B.1.3 (dos secuencias de Ezeiza, una de Tristán Suárez y una de Esteban Echeverría) distribuidas entre el 20/04 y el 28/04 que formaron un grupo monofilético de alto soporte (Figura 10.d). Tres de las cinco secuencias restantes se asociaron al linaje B.1.1.33 (provenientes de Luis Guillón, Ezeiza y El Jagüel) (Figura 8.a) y se asocian en un grupo monofilético de GBA-Sur con diversificación interna que sugiere una circulación comunitaria sostenida en estos lugares. Y las dos restantes asociadas al linaje B.1.1.1 provenientes de Monte Grande y La Unión (Figura 8.b). Todas estas secuencias que se asociaron a clusters filogenéticos de circulación comunitaria del GBA-Sur presentan una distribución geográfica superpuesta con el trazado de las vías de comunicación entre los municipios involucrados.

## Análisis de estructuración geográfica

Así como los linajes no se distribuyeron de igual forma entre las regiones geográficas analizadas, los clusters dentro de cada linaje presentaron también un posible patrón de regionalización. Para evaluar formalmente la probable estructuración geográfica observada, se llevaron a cabo pruebas estadísticas específicas aplicadas a las filogenias moleculares sobre algunos linajes (Anexo I para detalles metodológicos y resultados por linaje).

Mediante estas pruebas se determinó que las secuencias provenientes de las distintas regiones geográficas mostraban estructuración geográfica significativa, es decir, que las secuencias de una misma región geográfica no se relacionaron con secuencias en forma aleatoria en los árboles filogenéticos sino que presentaron un **patrón de regionalización, lo que es consistente con transmisión viral en áreas circunscritas**.

**Análisis de mutaciones en los genomas virales de SARS-CoV-2 reportadas en este informe que podrían afectar la detección por los métodos diagnósticos moleculares disponibles en el mercado.**

Dado que existe gran diversidad de métodos moleculares disponibles en el país para el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 -cada uno con sondas y cebadores específicos localizados en diferentes regiones del genoma-, se analizó la presencia de mutaciones en dichas regiones. Este análisis se pudo realizar sólo para aquellos métodos que tienen la información disponible (análisis realizado por la Lic. Stephanie Goya, parte del Nodo Central del Consorcio).

Se analizaron los cebadores y sondas de los siguientes test:

- Protocolo de Charité, Berlín. Genes reconocidos: E y RdRp ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf?sfvrsn=a9ef618c\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/protocol-v2-1.pdf?sfvrsn=a9ef618c_2))
- Protocolo de The University of Hong Kong. Genes reconocidos: N y RdRp. ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/peiris-protocol-16-1-20.pdf?sfvrsn=af1aac73\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/peiris-protocol-16-1-20.pdf?sfvrsn=af1aac73_4))
- Protocolo de CDC Estados Unidos. Gen reconocido: N (regiones N1 y N2) (<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/lab/rt-pcr-panel-primer-probes.html>)
- Protocolo de CDC China. Genes reconocidos: ORF1ab y N ([http://ivdc.chinacdc.cn/kvjz/202001/t20200121\\_211337.html](http://ivdc.chinacdc.cn/kvjz/202001/t20200121_211337.html))
- Protocolo de Ministry of Public Health, Tailandia. Gen reconocido: N ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/conventional-rt-pcr-followed-by-sequencing-for-detection-of-ncov-rirl-nat-inst-health-t.pdf?sfvrsn=42271c6d\\_4](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/conventional-rt-pcr-followed-by-sequencing-for-detection-of-ncov-rirl-nat-inst-health-t.pdf?sfvrsn=42271c6d_4))
- Protocolo de National Institute of Infectious Diseases, Tokio, Japón. Gen reconocido: N ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/method-niid-20200123-2.pdf?sfvrsn=fbf75320\\_7](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/method-niid-20200123-2.pdf?sfvrsn=fbf75320_7))
- Protocolo de Institut Pasteur, Paris. Genes reconocidos: E y RdRp. ([https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/real-time-rt-pcr-assays-for-the-detection-of-sars-cov-2-institut-pasteur-paris.pdf?sfvrsn=3662fcb6_2))
- Protocolo de KiCqStart de Sigma-Aldrich. Gen reconocido: S (<https://www.sigmaaldrich.com/covid-19/main-es.html>)

Se reconocieron las secuencias nucleotídicas de los cebadores y sondas utilizando el algoritmo BLASTn a través de la aplicación de un script desarrollado en general por el nodo bioinformático del Consorcio y en particular la herramienta desarrollada por el Ing. Ezequiel Sosa. Se registraron las mutaciones encontradas en los genomas argentinos reportados en este informe con respecto a la cepa de referencia hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019:

- Mutaciones en el cebadores y sondas del protocolo de Charité: En 1 genoma se detectó la mutación a15436c localizada en la región de detección del genoma directo del gen RdRp.
- Mutaciones en el cebadores y sondas del protocolo de The University of Hong Kong: En 52 genomas se detectó la mutación t29148c localizada en la región de detección del cebador sentido del gen N. En 4 genomas se detectó la mutación c29247t localizada en la región de detección del cebador antisentido del gen N. En 1 genoma se detectó la mutación g29254t localizada en la región de detección del cebador antisentido del gen N.
- Mutaciones en el cebadores y sondas del protocolo CDC China: En 82 genomas se detectó la mutación ggg28881-28883acc localizada en la región de detección del cebador sentido gen N. En 1

genoma se detectó la mutación g28883c localizada en la región de detección del cebador sentido gen N. En 1 genoma se detectó la mutación g13348a localizada en la región de detección del cebador sentido del gen ORF1ab.

- Mutaciones en el cebadores y sondas del protocolo de National Institute of Infectious Diseases, Tokio: En 9 genomas se detectó la mutación g29134a localizada en la región de detección del cebador sentido del gen N. En 1 genoma se detectó la mutación c29272t localizada en la región de detección del cebador antisentido del gen N.
- Mutaciones en el cebadores y sondas del protocolo de Institut Pasteur: En 4 genomas se detectó la mutación c14120t localizada en la región de detección de la sonda del gen RdRp.
- Mutaciones en el cebadores y sondas del protocolo de KiCqStart: En 1 genoma se detectó la mutación g23653t localizada en la región de detección del cebador antisentido del gen S.

Cabe aclarar que la presencia de estas mutaciones no implica necesariamente una baja en la sensibilidad de dichos métodos.

### Detalle de las sustituciones no sinónimas (cambios aminoacídicos) en las proteínas codificadas en los genomas obtenidos a partir de las secuencias del GBA

Para determinar las sustituciones no sinónimas en comparación con la cepa de referencia hCoV-19/Wuhan/WIV04/2019 se utilizó un script desarrollado en conjunto por el Nodo Bioinformático y en particular la herramienta desarrollada por José Matías Irazoqui. Se observó que todos los genomas de SARS-CoV-2 obtenidos de las muestras del GBA poseen las mutaciones Spike/D614G -previamente asociada a una mayor infectividad in vitro- (Korber et al., *BioRxiv* April 30, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.104885>) y NSP12 (RdRp)/P323L -con un potencial poder mutagénico mayor del SARS-CoV-2 por estudios bioinformáticos- (Eskier D et al, *May* 20, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.20.104885>). **Sin embargo, no se ha demostrado aún su relevancia in vivo.** Estas mutaciones son características del linaje B y circulan con una muy alta prevalencia a nivel mundial, por lo que su presencia en Argentina confirma la persistencia de las mutaciones en el linaje en su introducción al país.

Otros cambios de interés son las deleciones e inserciones de aminoácidos en diferentes regiones del genoma del SARS-CoV-2 (Tabla 1). En las secuencias de SARS-CoV-2 obtenidas de GBA, se observaron 2 deleciones (una en Spike y otra en NSP3 compartida entre 5 individuos).

Las secuencias con la deleción en NSP3 no sólo pertenecen a la misma zona geográfica, sino que se ven asociadas en un cluster genético (Figura Linajes B.1), demostrando que dentro del linaje B.1 existen secuencias virales distintivas con un posible origen común circulando en el norte del GBA.

Cambio	Gen / Posición	Región de la muestra
DELECIION	Spike/ 641	ESTEBAN ECHEVERRIA
DELECIION	NSP3/ 1264-1265	TIGRE
DELECIION	NSP3/ 1264-1265	TIGRE
DELECIION	NSP3/ 1264-1265	ISLAS DE TIGRE
DELECIION	NSP3/ 1264-1265	SAN FERNANDO
DELECIION	NSP3/ 1264-1265	JOSE C PAZ

## Conclusiones generales

El análisis realizado en este reporte que abarca secuencias provenientes de muestras de la PBA entre el 28 de marzo y 12 de junio mostró una **marcada regionalización de los cluster genéticos** encontrados, muchos de estos compatibles con circulación viral comunitaria sostenida restringida a zonas geográficas específicas (GBA-Norte, GBA-Oeste y GBA-Sur). Si bien en algunos casos se observó relación cercana entre secuencias de GBA y secuencias de la CABA, este patrón no fue el predominante. Los análisis realizados muestran evidencias de distintas introducciones de virus y su diversificación en zonas circunscritas, más que la circulación irrestricta entre las distintas zonas estudiadas. Inclusive en zonas con representación de linajes similares (como GBA sur y Gran La Plata), sus secuencias se asocian en “clusters” compartidos en baja proporción.

Este proceso de diversificación viral es compatible con las restricciones de circulación poblacional debido al ASPO, con movimiento de personas mayormente restringido a sus zonas de pertenencia.

En el próximo análisis del AMBA, podrán contrastarse estos resultados con los que se obtengan al modificarse las implementaciones del ASPO ocurridas durante los meses de junio y julio, donde comenzó a producirse un movimiento de personas menos restringido entre zonas geográficas del AMBA, acompañado a un aumento progresivo del número de casos de la COVID-19.

Algunos de los genomas de SARS-CoV-2 estudiados presentaron cambios que podrían impactar en sus características biológicas o su diagnóstico molecular, incluyendo la capacidad de ser reconocidos por anticuerpos. Sin embargo, por el momento solo revisten como hallazgos de vigilancia epidemiológica molecular y será analizados en los siguientes períodos para estudiar su posible relevancia en nuestra población. Estos hallazgos y su relevancia merecen ser confirmados y estudiados en más detalle en estudios funcionales posteriores.

Finalmente, cabe destacar la potencialidad de los estudios conjuntos filogenéticos y epidemiológicos para el análisis de casos particulares de cadenas de transmisión viral, así como la importancia de mantener los estudios en el tiempo para dar continuidad al análisis del surgimiento, mantenimiento y desaparición de “clusters” y linajes.

## ANEXO

### Análisis filogenéticos

Las secuencias de Argentina fueron analizadas junto con secuencias de referencia de distintos linajes (<https://github.com/hCoV-2019/pangolin>) y secuencias con mejor score de alineamiento por BLAST (contra la base de datos de GISAID al 21-07-2020). Los alineamientos se construyeron con el programa MAFFT (<https://mafft.cbrc.jp/alignment/server/>) con parámetros por *default*. El modelo evolutivo apropiado se seleccionó con ModelFinder ([Kalyaanamoorthy et al., 2017, https://doi.org/10.1038/nmeth.4285](https://doi.org/10.1038/nmeth.4285)) y los análisis filogenéticos se realizaron por Máxima Verosimilitud con el programa IQ-TREE v.2.0.6 (Minh y col., 2020, <https://doi.org/10.1093/molbev/msaa015>). Se utilizaron los métodos de Ultrafast bootstrap Approximation (10000 réplicas) (Hoang y col., 2018, <https://doi.org/10.1093/molbev/msx281>) y SH-like approximate likelihood ratio test (1000 réplicas) (Guindon et al., 2010, <https://doi.org/10.1093/sysbio/syq010>) como métodos para evaluar la confiabilidad.

### Análisis de estructuración geográfica

Para evaluar formalmente estructuración geográfica observada, se llevaron a cabo pruebas estadísticas de asociación aplicadas a las filogenias moleculares sobre algunos linajes: B.1.1 (con la inclusión del B.1.1.33), B.1.1.1, B.1.3, B.1.5.

Estas pruebas permiten determinar si hay evidencias de que las secuencias no se han distribuido al azar en la filogenia y en cambio, presentan asociación bajo alguna condición. Para este análisis se utilizó como condición la localización geográfica de origen, discretizada en las siguientes áreas geográficas:

- Zona Oeste del Gran Buenos Aires (según tabla en texto principal)
  - Zona Oeste del Gran Buenos Aires (según tabla en texto principal)
  - Zona Sur del Gran Buenos Aires (según tabla en texto principal)
  - PBA 1 (La Plata, Berisso, Brandsen, Cañuelas, Ensenada, San Vicente)
  - PBA 2 (Campana, Luján)
  - PBA 3 (Olavarría, Necochea, Bahía Blanca)

Los análisis fueron llevados a cabo sobre los mismos datasets utilizados para las filogenias presentadas pero sin las secuencias externas al linaje en análisis. Para todos los análisis se estimó la distribución posterior de árboles obtenidos por Métodos bayesianos (MrBayes v3.2.7) y se computó una distribución nula (1000 réplicas) con el programa BaTS v.0.1 (Parker et al. 2008, <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2007.08.001>). Para cada carácter discreto (región geográfica), se estimó el estadístico MC (*maximum monophyletic clade size*) que es una medida del tamaño máximo de los clados monofiléticos. A continuación se indican los

linajes y las regiones geográficas para los que se rechazó la hipótesis de distribución al azar, lo que permite concluir una estructuración geográfica en los linajes.

- **Linaje B.1.1 y B.1.1.33**

Zona Sur del Gran Buenos Aires ( $p < 0.002$ )  
Resto PBA 3 (Bahía Blanca, Necochea, Olavarría) ( $p < 0,002$ )

- **Linaje B.1.1.1**

Zona Oeste del Gran Buenos Aires ( $p < 0.001$ )  
Zona Sur del Gran Buenos Aires ( $p = 0.013$ )  
Resto PBA 1 (La Plata y alrededores) ( $p < 0,002$ )

- **Linaje B.1.3**

Zona Oeste del Gran Buenos Aires ( $p = 0.004$ )  
Zona Sur del Gran Buenos Aires ( $p = 0.031$ )  
Resto PBA 1 (La Plata y alrededores) ( $p = 0,001$ )  
Resto PBA 3 (Bahía Blanca, Necochea, Olavarría) ( $p = 0,001$ )

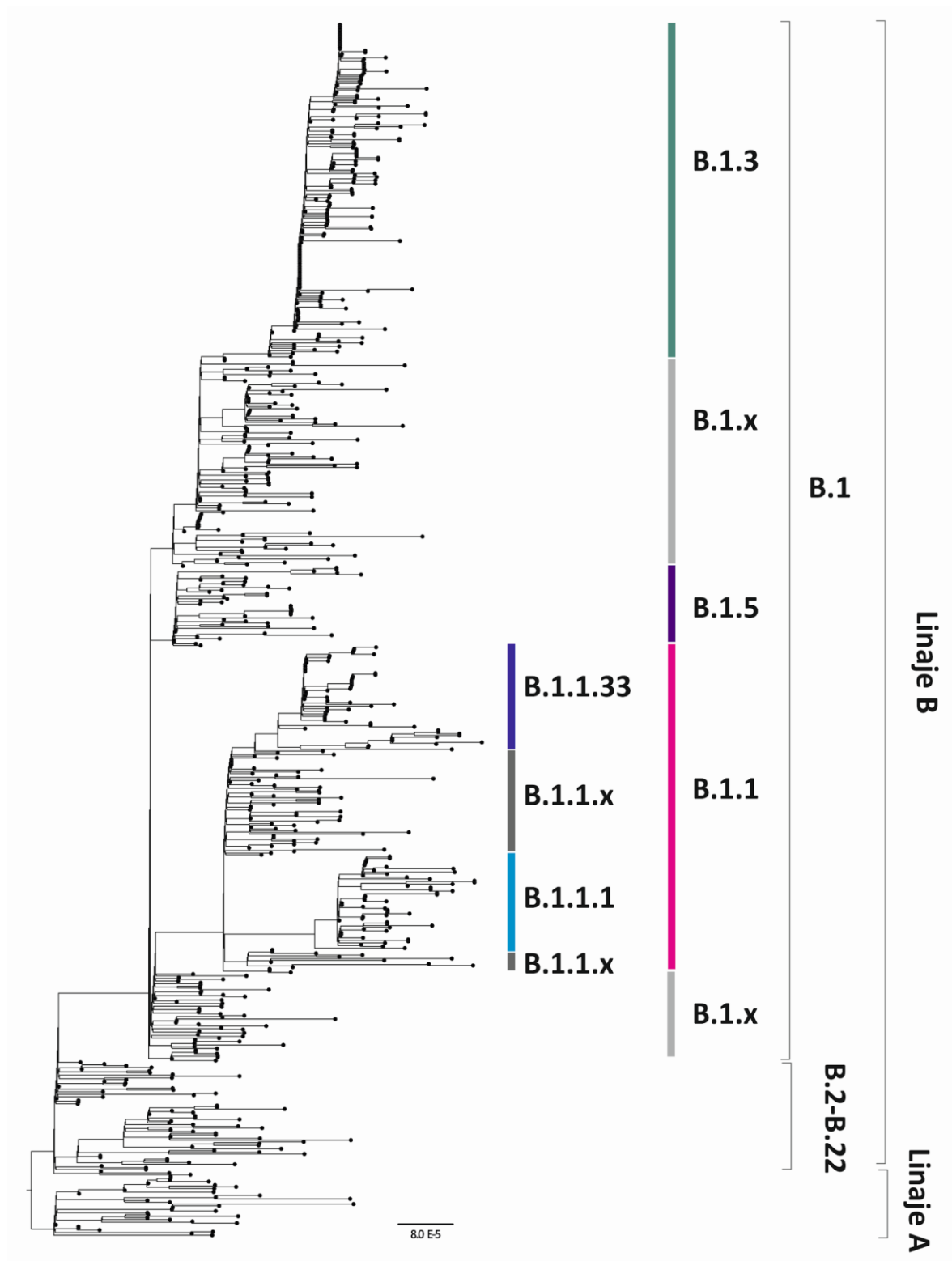
- **Linaje B.1.5**

Zona Norte del Gran Buenos Aires ( $p < 0.001$ )

**Prueba de hipótesis sobre la filogenia: Clado Necochea-Olavarría**

Dentro de linaje B.1.3 se encontró un grupo monofilético asociado a muestras de Necochea-Olavarría, con moderado soporte. En este caso, es de interés determinar cuánta evidencia filogenética se dispone para indicar si es una única introducción a estas ciudades.

Para determinarlo, se realizó una prueba de hipótesis sobre un subárbol del B.1.3 que incluyó al grupo en cuestión, mediante la comparación de los análisis con restricciones topológicas de monofilia y ausencia de monofilia. Los árboles se obtuvieron mediante análisis Bayesianos y se utilizó el método de *Stepping Stone* para la estimación de las Verosimilitudes marginales (MrBayes v3.2.7), comparadas mediante el factor de Bayes (BF). Este análisis indicó un  $\ln BF = 25,5$ , indicativo de una evidencia significativa decisiva a favor de la hipótesis de monofilia. Por lo tanto, se concluye que las secuencias analizadas de Necochea y Olavarría pertenecen a la misma cadena de transmisión.



**Figura suplementaria 1.** Árbol filogenético de linajes de SARS-CoV-2, construido como se indica en el texto del Anexo. El árbol se enraizó entre los linajes A y B. Con corchetes y barras se indican los (sub)linajes derivados del linaje B.

## Nota

Este informe intenta reflejar la forma de trabajo interdisciplinaria propuesta en el proyecto. Por lo que los datos reportados resultan de la interacción de distintos nodos como los de secuenciación, el bioinformático, de evolución y el invaluable aporte de los epidemiólogos de cada lugar. Intenta demostrar que las diferentes áreas se pueden enriquecer mutuamente cuando se trabaja en equipo. Asimismo, muestra la posibilidad de tener centros de secuenciación genómica descentralizados en distintas regiones del país que están e irán generando habilidades a través de la interacción mutua a medida que este proyecto avance.

En cada análisis particular se informaron los autores participantes, sin embargo, es importante remarcar que si bien hay personas individuales que tienen una autoría especial en varios pasos, cada análisis o secuenciación ha tenido consensos generales discutidos en distintas reuniones por lo que en definitiva todos los integrantes de este Consorcio son autores. A continuación, se listan todos los integrantes del mismo.

### Consorcio del Proyecto PAIS (Proyecto Argentino Interinstitucional de genómica de SARS-CoV2)

**Nodo Central:** grupo de investigación del Laboratorio de Virología Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG), dirigido por la Dra. Mariana Viegas, Investigador Responsable del proyecto.

Equipo de trabajo: Mariana Viegas; Laura Valinotto; Mercedes Nabaes; Stephanie Goya; Mónica Natale; Silvina Lusso.

#### Nodos de secuenciación:

1- Laboratorio de Virología HNRG (CABA), Equipo Minlon, Equipo NextSeq (Unidad de Investigación Traslacional, HNRG)

Equipo de trabajo: Laura Valinotto; Mariana Viegas; Mercedes Nabaes; Stephanie Goya; Mónica Natale; Silvina Lusso.

2- Biocódices (CABA), Equipo MiSeq

Equipo de trabajo: Hernan Dopazo, Jeremias Zubrzycki; Juan Manuel Berros

3- IABIMO-INTA Castelar (Provincia de Buenos Aires), Equipo MiSeq, Equipo Minlon

Equipo de trabajo: Andrea Fabiana Puebla, Andrea Verónica Peralta, Marisa Diana Farber, Ana Julia Distéfano, Marianne Graziel Muñoz Hidalgo, Norma Paniego, Mónica Fass, Viviana Cecilia Pedroarias, Sebastián Asurmendi

4- HRU, UNTDF y CADIC-CONICET (Provincia de Tierra del Fuego), Equipo MiSeq

Equipo de trabajo: Santiago Ceballos, Ivan Gramundi, Cristina Nardi, Fernando Gallego,

5- EEA Rafaela del INTA-CONICET (Provincia de Santa Fe), Equipo Minlon

Equipo de trabajo: María Florencia Eberhardt, Cecilia Camussone, Matías Irazoqui, Ariel Amadío.

6- Laboratorio Central de Neuquén (Ministerio de Salud) (Provincia de Neuquén), Equipo MiSeq

Equipo de trabajo: Melina Leonor Mazzeo, Luis Alfredo Pianciola

7- IPAVE-CIAP-INTA (Provincia de Córdoba), Equipo Minlon

Equipo de trabajo: Franco Fernández, Humberto Debat

#### Nodos bioinformáticos:

1. IQUBICEN - CONICET y Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA) - Grupo Marcelo Martí

Equipo de trabajo: Marcelo Martí, Agustín Pardo, Claudio Schuster.

2. IQUBICEN e IC - CONICET y Facultad de Ciencias Exactas y Naturales (UBA) - Grupo Adrián Turjanski.

Equipo de trabajo: Adrián Turjanski, Darío Fernández Do Porto, Florencia Castello, Federico Serral, Ezequiel Sosa, Jonathan Zaiat.



3. IABIMO-CICVyA-INTA-CONICET (Provincia de Buenos Aires). Equipo de trabajo: Maximo Rivarola, Sergio Gonzalez, Paula del Carmen Fernández, Sofia Bengoa Luoni, Diego Zavallo, Marco Cacciabue, Laura Lozano Calderón.
4. Biocódices (CABA). Equipo de trabajo: Hernán Dopazo, Jeremias Zubrzycki, Juan Manuel Berros
5. Laboratorio de Virología HNRG (CABA). Equipo de trabajo: Stephanie Goya.
6. EEA Rafaela-INTA-CONICET (Provincia de Santa Fe). Equipo de trabajo: Ariel Amadio, Matías Irazoqui.
7. Cátedra de Virología de Facultad de Farmacia y Bioquímica-UBA (CABA). Equipo de trabajo: Andrés Culasso.
8. Laboratorio Central de Neuquén (Ministerio de Salud) (Provincia de Neuquén). Equipo de trabajo: Carolina Pintos.
9. HRU, UNTDF y CADIC-CONICET (Provincia de Tierra del Fuego). Equipo de trabajo: Santiago Ceballos, Ivan Gramundi.

**Nodos de evolución:**

1. Laboratorio de Virología, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (CABA): Mariana Viegas, Stephanie Goya, Mercedes Nabaes
2. Cátedra de Virología de Facultad de Farmacia y Bioquímica-UBA (CABA): Carolina Torres, Andrés Culasso, Laura Mojsiejczuk, María Dolores Blanco Fernandez, Débora Marcone, Viviana Mbayed, Rodolfo Campos, Lucia Vicenta Cavallaro
3. Laboratorio de Biología Celular y Retrovirus, UVEM. Hospital Garrahan (CABA): Paula Aulicino
4. INTA-IABIMO-Evolución (CABA): Guido König, Laura Lozano Calderón
5. FCEN-UBA / IQUIBICEN CONICET (CABA): Darío Do Porto, Agustín Pardo, Claudio Schuster
6. HRU, UNTDF y CADIC-CONICET (Provincia de Tierra del Fuego): Santiago Ceballos, Iván Gramundi
7. Laboratorio Central de Neuquén (Ministerio de Salud) (Provincia de Neuquén): Carolina Pintos
8. IPAVE-CIAP-INTA (Provincia de Córdoba): Humberto Debat