



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

ANÁLISIS TRANSCRIPTÓMICO EN EL
MODELO MURINO DE
NEUROCISTICERCOSIS CON
TRATAMIENTO ANTIHELMÍNTICO PARA
LA BÚSQUEDA DE GENES IMPLICADOS
EN LA NEUROINFLAMACIÓN

TESIS PARA OPTAR EL GRADO DE
MAESTRO EN MICROBIOLOGÍA

OKSANA OFELIA HUERTA REYES

LIMA - PERÚ

2026

ASESOR:

Dra. Nancy Chile Andrade

CO-ASESOR:

Mg. Omar Gregory Melo Calero

JURADO DE TESIS

DRA. MELISSA MARLENE MENDEZ ARANDA

PRESIDENTE

DRA. MONICA JEHNNY PAJUELO TRAVEZAÑO

VOCAL

DRA. PATRICIA SHEEN CORTAVARRIA

SECRETARIA

DEDICATORIA:

A mi familia por su apoyo y comprensión en todo este proceso.

A mis amigos por las risas compartidas.

AGRADECIMIENTOS:

A mis asesores por su orientación, a la Dra. Manuela por la mentoría y a mis
compañeros del laboratorio 116.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO:

Convenio 169-2020 FONDECYT

PROCIENCIA CONCYTEC

DECLARACIÓN DE ORIGINALIDAD

Los egresados:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES
1.	HUERTA REYES OKSANA OFELIA

Pertenecientes al programa de la **MAESTRÍA EN MICROBIOLOGÍA**, autores del trabajo titulado: **ANÁLISIS TRANSCRIPTÓMICO EN EL MODELO MURINO DE NEUROCYSTICERCOSIS CON TRATAMIENTO ANTIHELMÍNTICO PARA LA BÚSQUEDA DE GENES IMPLICADOS EN LA NEUROINFLAMACIÓN**, el cual ha sido elaborado, sustentado y aprobado, según corresponda, para optar por el grado de **MAESTRO EN MICROBIOLOGÍA** bajo la modalidad de **TESIS**.

En calidad de docentes asesores de la Universidad Peruana Cayetano Heredia:

N°	APELLIDOS Y NOMBRES DEL DOCENTE	FACULTAD	NIVEL DE ASESORÍA
1.	CHILE ANDRADE NANCY	FACI	ASESOR
2.	MELO CALERO OMAR GREGORY	FACI	CO ASESOR

Declaramos que el contenido del presente documento es original y que las citas y referencias a otros autores cumplen con las normas académicas establecidas. En ese sentido, hacemos constar que:

- El documento presenta un porcentaje de similitud de **20%**, según el reporte emitido por el software **Turnitin®** (identificador de entrega: **3027685571**; fecha de entrega: **09-09-2026**).
- Tras una revisión detallada del reporte y del contenido del trabajo en cuestión, no se han identificado indicios de plagio.
- Se certifica que el documento respeta los principios de integridad académica y cumple con los requisitos institucionales de originalidad.

Lugar y fecha: **Lima, 09 de septiembre de 2026**


Firma del asesor
N° DNI: 41910464
ORCID: 0000-0003-1851-8118


Firma del Co-asesor
N° DNI: 70440248
ORCID: 0000-0003-0852-1559

ÍNDICE

RESUMEN

ABSTRACT

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	MARCO TEORICO	3
2.1	<i>Taenia solium</i>	3
2.2	Neurocisticercosis (NCC).	4
2.2.1.	Tratamiento de la neurocisticercosis.....	5
2.2.2.	Inflamación en la neurocisticercosis.....	6
2.2.3.	Modelo de rata para el estudio de la Neurocisticercosis	7
2.3	Neuroinflamación	8
2.4	Secuenciamiento de RNA (RNA-seq)	10
2.4.1.	RNA-seq para el estudio de interacción entre hospedero – parasito.....	11
2.4.2.	Estudios transcriptómicos en <i>Taenia sp.</i>	12
III.	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	14
IV.	OBJETIVO	14
4.1.	Objetivo General:	14
4.2.	Objetivos específicos:	14
V.	MATERIALES Y MÉTODOS	15
5.1.	Consideraciones éticas	15
5.2.	Información de las muestras utilizadas en RNA-Seq: Diseño experimental y calidad del ARN.....	15
5.3.	Procesamiento de datos crudos de RNA-Seq	17
5.3.1.	Control de calidad.....	17
5.3.2.	Mapeo y conteo de las lecturas	18
5.4.	Análisis de la expresión diferencial.....	19
5.5.	Identificación de genes implicados en neuroinflamación	20
VI.	RESULTADOS	21
6.1.	Evaluación de lecturas y control de calidad	21
6.1.1.	Control de calidad.....	21
6.1.2.	Mapeo y conteo de las lecturas	23
6.2.	Análisis de expresión diferencial.....	25
6.2.1.	Resultados exploratorios.....	25
6.2.2.	Genes expresados diferencialmente.....	27

6.3. Genes relacionados a la neuroinflamación	33
6.3.1. Enriquecimientos de términos GO	33
6.3.2. Identificación de genes y vías relacionadas a neuroinflamación.....	48
VII. DISCUSIÓN	64
VIII. CONCLUSIONES	74
IX. RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES.....	76
X. REFERENCIAS	77
XI. ANEXOS	

RESUMEN

La neurocisticercosis (NCC) es una infección parasitaria del sistema nervioso central (SNC) ocasionado por *Tenia solium*, donde la neuro inflamación juega un papel clave en la patogénesis. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la infección por *T. solían* y el tratamiento antihelmíntico en la expresión génica del cerebro de ratas con NCC en dos tiempos de evaluación, enfocado en los genes y vías de señalización asociadas a la neuro inflamación. Para lo cual se emplearon datos de mRNA-Se obtenidos a partir de tejido cerebral de ratas con NCC con y sin tratamiento antihelmíntico, con sus respectivos controles sanos. Se realizaron análisis bioinformáticos para identificar genes diferencialmente expresados (DEGs) en tres evaluaciones: 1) Efecto del tratamiento durante la infección (ratas con NCC tratadas con antihelmínticos vs. ratas con NCC no tratadas); 2) Efecto de la infección (ratas con NCC vs. ratas sanas, ambos grupos sin tratamiento antihelmíntico); y 3) Efecto interacción infección-tratamiento (ratas con NCC vs. ratas sanas, ambos grupos tratados con antihelmínticos). Posteriormente se realizó el enriquecimiento de términos GO, y la identificación de genes y vías de señalización relacionadas con neuro inflamación a los 5 días y 2 meses post tratamiento. En la primera evaluación se identificaron DEGs a los 2 meses postratamiento (38 DEGs), sugiriendo un efecto del tratamiento. En la segunda evaluación se identificaron 336 DEGs a los 5 días y 156 DEGs a los 2 meses. En relación a la tercera evaluación se encontraron DEGs en ambos tiempos (164 DEGs a los 5 días y 1613 a los 2 meses), siendo mayor el número DEGs a los 2 meses postratamiento en ratas con NCC que recibieron antihelmínticos. El análisis de enriquecimiento funcional de genes estos se obtuvieron en las evaluaciones 2 y 3.

Destacando los términos GO como respuesta inmune, complejo de inflamasoma, regulación de transporte de neurotransmisores, entre otros. Se identificaron genes que participan en la activación de microglías y astrocitos en ratas en las diferentes evaluaciones. En cuanto a las vías de señalización, los DEGs en ratas con NCC (efecto de la infección) participan en la activación de las vías Nf- κ B y TNF mientras que el efecto interacción infección–tratamiento involucró la activación de las vías **MAPK** y **PI3K–AKT** en ambos tiempos, además de **TGF- β** , **quimiocinas** y **TNF** a los 2 meses postratamiento.

En conjunto, estos resultados evidencian que tanto la infección por *T. solían* como el tratamiento antihelmíntico alteran la expresión de genes y vías relacionadas con la **neuroinflamación** en el cerebro de ratas con NCC.

PALABRAS CLAVES: RNA-se, genes expresados diferencialmente, neuro inflamación, Neurocisticercosis, *Taenia solium*

ABSTRACT

Neurocysticercosis (NCC) is a parasitic infection of the central nervous system (CNS) caused by *Taenia solium*, where neuroinflammation plays a key role in pathogenesis. The aim of this study was to evaluate the effect of *T. solium* infection and anthelmintic treatment on gene expression in the brains of rats with NCC at two time points, focusing on genes and signaling pathways associated with neuroinflammation. For this purpose, mRNA-Seq data obtained from brain tissue of rats with NCC, both treated and untreated, and their respective healthy controls were used. Bioinformatic analyses were performed to identify differentially expressed genes (DEGs) in three assessments: 1) Effect of treatment during infection (rats with NCC treated with anthelmintics vs. rats with NCC untreated); 2) Effect of infection (rats with NCC vs. healthy rats, both groups untreated); and 3) Combined infection-treatment effect (rats with NCC vs. healthy rats, both groups treated with anthelmintics). Subsequently, GO term enrichment was performed, and genes and signaling pathways related to neuroinflammation were identified at 5 days and 2 months post-treatment. In the first evaluation, 38 DEGs were identified at 2 months post-treatment, suggesting a treatment effect. In the second evaluation, 336 DEGs were identified at 5 days and 156 DEGs at 2 months. In the third evaluation, DEGs were found at both points (164 DEGs at 5 days and 1613 at 2 months), with a higher number of DEGs at 2 months post-treatment in rats with NCC that received anthelmintics. The functional enrichment analysis of these genes was obtained in assessments 2 and 3. Key terms included GO, such as immune response, inflammasome complex, and neurotransmitter transport regulation. Genes involved in the activation of microglia and astrocytes in rats were identified

in the different assessments. Regarding signaling pathways, DEGs in rats with NCC (effect of infection) participate in the activation of the Nf- κ B and TNF pathways, while the combined infection-treatment effect involved the activation of the MAPK and PI3K-AKT pathways at both time points, as well as TGF- β , chemokines, and TNF at 2 months post-treatment.

Taken together, these results demonstrate that both *T. solium* infection and anthelmintic treatment alter the expression of genes and pathways related to neuroinflammation in the brains of rats with NCC.

KEYWORDS: RNA-seq, differentially expressed genes, neuroinflammation, Neurocysticercosis, *Taenia solium*

I. INTRODUCCIÓN

La Neurocisticercosis (NCC) es una infección del sistema nervioso central (SNC) causada por la larva de *Taenia solium* denominado cisticerco (1). Esta enfermedad parasitaria se manifiesta a través de diversos síntomas, siendo responsable de epilepsia adquirida en adultos en zonas endémicas (1–3). Además, se ha reportado casos de NCC en regiones no endémicas debido a las migraciones (2,3). La sintomatología de la NCC está relacionada con la ubicación, número y estado de los cisticercos, así como con la respuesta inmunológica del hospedero (1,4–6).

La inflamación desempeña un papel crucial en la patogénesis de la NCC. Dicha inflamación aumenta post tratamiento antihelmíntico degenerando los cisticercos (7). Esto contribuye a la sintomatología y a las complicaciones neurológicas asociadas con la enfermedad (4,7). La liberación de toxinas y antígenos parasitarios durante este proceso estimula la activación de células inflamatorias y la producción de citocinas proinflamatorias lo que resulta en una neuroinflamación exacerbada (4,7–9). La neuroinflamación, es un proceso caracterizado por la activación de microglía y astrocitos en el sistema nervioso central que se relaciona con la disrupción de la barrera hematoencefálica (BHE), lo que facilita la infiltración de células inmunitarias y moléculas inflamatorias hacia el cerebro (10). Además, es un elemento central en la progresión de la enfermedad, mediando el daño tisular y exacerbando síntomas como convulsiones y deterioro cognitivo (4,11).

Debido a la escasez y dificultad para obtener muestras de tejido cerebral de pacientes con NCC, los modelos animales han sido útiles para el estudio de la patología de esta enfermedad (11,12). En dichos modelos se han enfocado en evaluar el efecto de la infección de la *Taenia solium* en el SNC (8,11,12). Por ejemplo, en el modelo de rata se encontró sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-1 α , IFN- γ , CSF-1, y TGF- β 1 en ratas con NCC en comparación a ratas sin NCC (8). Además, se ha estudiado el efecto del tratamiento antihelmíntico en la expresión de genes en el modelo de cerdo, encontrando sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias en el segundo día de tratamiento, con una disminución a los cinco días de tratamiento (13). En estos estudios se empleó la técnica de RT-qPCR que permite evaluar la expresión de un número limitado de genes preseleccionados. (8,13).

El surgimiento de nuevas técnicas como el secuenciamiento masivo de RNA (RNA-seq) permite un análisis exhaustivo y de alta resolución de la expresión génica a gran escala, superando las limitaciones de las técnicas tradicionales como el RT-qPCR (14). Además, ha ayudado a comprender el proceso de desarrollo biológico de los parásitos y el diseño de estrategias vacunales (15,16). Adicionalmente esta técnica ha sido ampliamente utilizada en la investigación de diferentes especies del género *Taenia* y en otras enfermedades parasitarias (17–22), aportando conocimientos sobre las distintas etapas del desarrollo de *Taenia pisiformis* y *Taenia multiceps* (19,21). Además, ha contribuido a la comprensión de las interacciones huésped-parásito en

infecciones causadas por parásitos que afectan el SNC como *Toxoplasma gondii* y *Neospora caninum* (18,22). Hasta el momento no se han realizado estudios sobre interacciones huésped-parásito en NCC utilizando RNA-Seq. Por ello, este estudio tuvo como objetivo identificar los genes asociados con la neuroinflamación en tejido cerebral de ratas con NCC, comparando grupos con y sin tratamiento antihelmíntico mediante el análisis de datos transcriptómicos obtenidos por RNA-Seq. Además, el estudio se llevó a cabo en dos puntos temporales de evaluación: 5 días y 2 meses post tratamiento.

II. MARCO TEORICO

2.1 *Taenia solium*

Taenia solium es un parásito (platelminto) que tienen capacidad de infectar a los humanos. Tiene un ciclo de vida complejo, en el que los humanos son los hospederos definitivos; mientras que los hospederos intermediarios pueden ser tanto cerdos o humanos (2).

En su etapa adulta, *T. solium* se encuentra en el intestino delgado del hombre principalmente en la región del yeyuno provocando la fase de la infección denominada teniasis. Cuando las proglótides están maduras, estas se fecundan, se desprenden y son expulsados en la materia fecal (3).

Cada proglótide contiene miles de huevos que tienen carácter infectante y pueden permanecer viables durante largo tiempo. Cada huevo contiene un embrión hexacanto u oncosfera que, al ser ingerido por cerdos, las oncosferas se liberan del huevo y penetran la pared del intestino y entran al sistema circulatorio a partir de donde son transportados a los diversos tejidos

del cerdo (3). En los tejidos, los hexacantos se transforman en cisticercos (también denominados quistes) (5).

El hombre puede adquirir la teniasis al ingerir carne de cerdo mal cocida que contiene cisticercos. Los cisticercos alcanzan el intestino del ser humano donde evaginan y se adhieren para posteriormente convertirse en su forma adulta, completando de esta manera el ciclo. Al ser también el humano un hospedero intermediario, este puede ingerir de manera accidental los huevos de *T. solium*, cada huevo libera un embrión hexacanto en el intestino, los hexacantos entran al torrente sanguíneo y son distribuidos a los tejidos en donde desarrollan hasta cisticerco ocasionando la cisticercosis. Cuando los cisticercos se desarrollan en el SNC, la enfermedad es denominada como neurocisticercosis (3).

2.2 Neurocisticercosis (NCC).

La NCC es la infección más frecuente del SNC causada por cisticercos de *T. solium*. Su sintomatología es variable pues depende de la localización, número y estado de los cisticercos (viable, coloidal, granulado o calcificado) y la respuesta inmune del hospedero (4,6,7). En individuos con NCC asintomáticas, los cisticercos suelen encontrarse en estado viable, mientras que la degeneración del parásito suele ir acompañada de una respuesta inflamatoria del huésped (4,7). En un inicio de la infección probablemente el parásito suprime las respuestas inmunes impulsadas por antígenos del parásito. Las etapas coloidales y granulares se visualizan en el proceso de degeneración del cisticerco. Siendo la primera etapa en este proceso de

degeneración la coloidal, que luego de una serie de etapas involutivas el parásito progresa a la siguiente fase, la fase granular. Posteriormente, la siguiente etapa es la calcificación (7).

En estudios realizados en poblaciones de regiones endémicas, los cisticercos de *T. solium* calcificados son los hallazgos radiológicos más frecuentes en la NCC (3,7). Se ha observado una asociación entre algunos cisticercos calcificados y una baja inflamación. Además, dicha inflamación residual se correlaciona con la disrupción de la BHE (3).

El diagnóstico preciso de la NCC es difícil, actualmente se tiene un enfoque multifactorial que combina historia clínica, neuroimagen y factores epidemiológicos (23,24). Las mejoras en las técnicas de imagen como la resonancia magnética han ayudado sustancialmente en el conocimiento del curso de la enfermedad (3,24). Lamentablemente, estas técnicas de neuroimagen no suelen llegar en áreas endémicas debido a las limitaciones geográficas (25). Por lo que el diagnóstico, en estas zonas se basa principalmente en la sintomatología del paciente como las convulsiones (2,3). Siendo las convulsiones recurrentes en aproximadamente 80% de los casos sintomáticos de NCC (3,4). Otras manifestaciones incluyen déficits neurológicos focales, aumento de la presión intracraneal y deterioro cognitivo.

2.2.1. Tratamiento de la neurocisticercosis

El tratamiento de la NCC necesita ser personalizado debido a la variedad de síntomas entre los pacientes infectados (3,26). Se ha reportado que la dosis de 15 mg/Kg albendazol es el tratamiento de primera línea en pacientes con

NCC (27) . Sin embargo, en ciertos pacientes, el tratamiento puede incluir la combinación de albendazol y praziquantel, más el uso de antiinflamatorios y en ciertas ocasiones antiepilépticos (26).

El Praziquantel es uno de los antihelmínticos más empleados, ocasiona el ingreso de iones de calcio en las células del parásito exponiendo a este a las células inmunológicas del hospedero (28). El albendazol, afecta a los microtúbulos del citoplasma de las células del parásito, esto ocasiona una menor producción de ATP (29). Ambos fármacos tienen mecanismos de acción distintos, pero al destruir el cisticerco, inducen una respuesta inflamatoria que puede ocasionar la degeneración del parásito y la liberación de antígenos(3,6). El tratamiento con estos antihelmínticos puede tener efectos secundarios, que exacerban la sintomatología, por lo que se acompaña con el uso de corticoesteroides para controlar la inflamación y los síntomas (3,30).

2.2.2. Inflamación en la neurocisticercosis

En la NCC la respuesta inflamatoria está relacionada con la respuesta inmunológica del hospedero frente al parásito (4,7). Esta puede ser tardía, ya que el parásito evade o suprime la respuesta inmunológica del hospedero (7). Al transcurrir la infección a lo largo del tiempo, el parásito puede perder su capacidad de regular la respuesta inmune del hospedero de forma natural o debido al tratamiento antihelmíntico (4,7), desencadenando procesos inflamatorios. Así mismo, la localización del parásito influye en la respuesta inflamatoria, por ejemplo, en el modelo de cerdo tratado con praziquantel

(100 mg/kg), se ha observado que los cisticercos localizados en parénquima están asociados con niveles más altos de inflamación en comparación a los cisticercos localizados en las meninges o corticomeninges (6).

Durante la degeneración del cisticerco, ya sea de forma natural o inducida por el tratamiento antihelmíntico, se produce un cambio en la respuesta inmune, pasando de una respuesta Th2 a una Th1. Este cambio exacerbado de la inflamación está asociado con un aumento en la expresión de citocinas proinflamatorias como TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-18 e IL12, y la activación de células como la microglía y los macrófagos, que desencadenan la expresión de moléculas de adhesión y quimioatrayentes. (7,13)

Además, la inflamación crónica o prolongada en la NCC se caracteriza por la formación de granulomas alrededor de los quistes degenerados (6,7). Estos granulomas, compuestos por una variedad de células inflamatorias (macrófagos y linfocitos), protegen el tejido cerebral del parásito, pero también pueden provocar fibrosis, afectando la integridad de la BHE y causando una fuga de líquido cefalorraquídeo (4).

El tratamiento antihelmíntico, como el praziquantel, puede tener efectos en la inflamación y la permeabilidad de la BHE (13,31). El tratamiento también puede inducir cambios histológicos, como la presencia de infiltrados eosinofílicos, y afectar la integridad vascular en las áreas circundantes a los quistes (13,31).

2.2.3. Modelo de rata para el estudio de la Neurocisticercosis

Existe un desafío al momento de entender los procesos celulares y moleculares de la NCC, debido a la gran variabilidad en la patología de esta

misma (32). Por lo que se han ido desarrollando modelos animales para el estudio de la NCC, uno de ellos es el modelo de rata (12). En dicho modelo se observó la disrupción de la BHE, infiltrado de células inflamatorias, infiltrado perivascular, angiogénesis y cambio espongiótico (33). Además, se visualizó la presencia de hinchazones axonales en forma de esferoides (34), que también se han observado en otras condiciones patológicas como Alzheimer, Esclerosis Lateral Amiotrófica, encefalopatías metabólicas y esclerosis múltiple (34). Este modelo facilita la investigación en el campo histológico y a nivel de expresión génica debido a sus características ya mencionadas como la disrupción de la BHE, hinchazón axonal e infiltrados celulares que se ha observado también en el modelo porcino y en pacientes con NCC. Así mismo, en el modelo de rata se ha identificado mediante RT-qPCR la expresión de genes relacionados a la inflamación y la producción de fibrosis en el tejido alrededor de los cisticercos viables, pero todavía no se cuenta con información evaluando el efecto del tratamiento antihelmíntico en la expresión de estos y otros genes relacionados a la patología de esta enfermedad (8).

2.3 Neuroinflamación

La neuroinflamación es una respuesta defensiva inherente del SNC que se activa frente a diversas condiciones patológicas inducidas en el cerebro por factores desencadenantes locales y sistémicos, como infecciones, traumas, isquemia, toxinas, entre otros (10,35,36). Esta respuesta inflamatoria puede tener efectos beneficiosos al promover la reparación tisular y eliminar los

desechos celulares. Sin embargo, las respuestas inflamatorias sostenidas son perjudiciales e inhiben la regeneración (10).

Las vías asociadas a la neuroinflamación incluyen la activación de células gliales (microglías y astrocitos), vías mediadas por el complemento, la síntesis de mediadores de la inflamación y el reclutamiento de leucocitos. Bajo la influencia de factores exógenos y endógenos, la activación de la microglía desencadena varias vías de transducción de señales, incluyendo la fosfoinositida 3-quinasa/proteína quinasa B (PI3K/AKT), la quinasa activada por mitógenos (MAPK) y la diana de la rapamicina en mamíferos (mTOR), lo que lleva a la activación del factor nuclear kappa-light-chain-enhancer de las células B activadas (NF- κ B) (35,37)

La activación de las células gliales como las microglías, desencadena por patógenos, daño tisular o neurotoxinas, liberan mediadores inflamatorios como citoquinas (TNF- α , IL-1 β). Estas citoquinas influyen en enfermedades neurodegenerativas y con ello en la muerte neuronal (35,38). Adicionalmente, la neuroinflamación puede provocar la disrupción de BHE, lo que facilita la infiltración de leucocitos y otras moléculas inflamatorias hacia el cerebro. Esto empeora la inflamación y el daño neuronal (38,39).

En cuanto a las vías de la neuroinflamación una de las vías es la de NF- κ B. Esta vía se activa por moléculas como el LPS, que promueve la producción de citoquinas proinflamatorias (IL-1 β , TNF- α) (40,41). La vía NF- κ B también tiene implicaciones en la neurodegeneración, siendo responsable de la expresión de genes que promueven la inflamación crónica (35,37,41). Por otro lado, la vía de MAPK (p38 MAPK y JNK) son esenciales para la

respuesta inflamatoria en la microglía; estas vías se activan en respuesta al estrés y a la inflamación, promoviendo la producción de iNOS y COX-2 (35,42). Otra vía, como la de Ciclooxygenasa (COX-1 y COX-2) está involucrada en la producción de prostaglandinas (43). La sobreexpresión de COX-2 en neuronas está asociada con el daño neuronal, mientras que COX-1 desempeña un papel crucial en la respuesta inmune del cerebro (35,43).

La neuroinflamación se ha asociado con enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson y la esclerosis lateral amiotrófica (44). Las respuestas inflamatorias mediadas por el sistema inmunológico dentro del SNC pueden exacerbar el daño neuronal, propagar la neurodegeneración y contribuir a la complejidad de la enfermedad (10).

Adicionalmente, las infecciones periféricas causadas por virus, bacterias o parásitos pueden llevar a una respuesta inflamatoria secundaria en el cerebro (45). Por ejemplo, la malaria cerebral es una complicación grave de la infección por *Plasmodium falciparum* y se caracteriza por secuestrar glóbulos rojos infectados en la microvasculatura cerebral, lo que lleva a la activación endotelial, la inflamación y la alteración de la BHE (46).

2.4 Secuenciamiento de RNA (RNA-seq)

El secuenciamiento de ARN es un método altamente eficaz para analizar la expresión genética, que se basa en la secuenciación por síntesis con nucleótidos bloqueados reversibles. Este enfoque permite la lectura secuencial de fragmentos de ARN mediante la adición de nucleótidos. (14) Una de las principales ventajas de este método es su baja tasa de error, lo que

asegura lecturas precisas y confiables. Además, permite analizar simultáneamente millones de fragmentos de ARN, en comparación con otros métodos este proceso ofrece una mayor precisión y cobertura a un costo relativamente bajo. Con la reciente reducción de precios en las tecnologías de secuenciación de nueva generación, el secuenciamiento de ARN ha ganado popularidad y se está utilizando cada vez más a gran escala, ofreciendo un excelente balance entre costo y beneficio para estudios transcriptómicos.

2.4.1. RNA-seq para el estudio de interacción entre hospedero – parásito.

Estudios transcriptómicos mediante RNA-seq realizado en diferentes parásitos han proporcionado información sobre su desarrollo, reproducción, infección e interacciones hospedador-parásito (47).

A nivel de la expresión de genes donde se busca comprender la respuesta del hospedero se ha realizado con parásitos como *Cryptosporidium*, *Toxoplasma gondii* y *Neospora caninum* (18,22,48). Estos estudios utilizan modelos animales o líneas celulares para el análisis del transcriptoma. En el caso de *T. gondii* recientemente se ha analizado el perfil transcriptómico de cerebros de ratones durante la infección aguda y crónica por este parásito, reportándose una expresión alterada de numerosos genes asociados a la respuesta inmune e interacción huésped parásito (17).

En cuanto a estudios transcriptómicos de interacción huésped-parásito en el género *Taenia* se han reportado dos. El primero que ha permitido avanzar en la comprensión de las interacciones entre *Taenia asiatica* y su hospedador, identificando genes diferencialmente expresados relacionados con la

respuesta inmune, el metabolismo lipídico y la apoptosis. Estos hallazgos sugieren que la infección altera significativamente las funciones hepáticas, modulando la inmunidad y el metabolismo del huésped para favorecer la supervivencia del parásito (49). Por otro lado, se ha estudiado los efectos de exosomas derivados de gusanos adultos de *T. asiatica* en células LoVo humanas, observando cambios en la expresión de 348 genes, muchos de ellos involucrados en la proliferación celular y la autofagia (50). En particular, los exosomas inhibieron la proliferación y la autofagia de las células LoVo a través de la vía AMPK, lo que sugiere un mecanismo mediante el cual el parásito puede modular la respuesta inmune del huésped en su beneficio (50). Ambos estudios aportan información clave sobre la biología de *T. asiatica* y su capacidad para interactuar y manipular los procesos celulares del hospedador.

El empleo de RNA-seq es importante y se convierte en una herramienta sólida para entender procesos donde intervienen múltiples genes, lo que ayuda a identificar dianas para intervenciones terapéuticas y para entender la patología de las enfermedades.

2.4.2. Estudios transcriptómicos en *Taenia* sp.

A partir de RNA-seq de parásitos, se ha podido identificar genes o secuencias claves asociados con el desarrollo, diagnóstico e identificación de posibles blancos de medicamentos o para el desarrollo de vacunas. Estudios transcriptómicos se han realizado en diferentes especies de *Taenia* como: *T. multiceps*, *T. pisiformis*, *T. crassiceps* y *T. solium* (19,21,51–53).

Se han analizado los patrones de uso de codones en *T. pisiformis* y concluyeron que estos están principalmente influenciados por la presión mutacional más que por la selección natural (51). Adicionalmente, se ha realizado un estudio comparativo del transcriptoma entre las etapas larval y adulta de *T. pisiformis*, identificando diferencias significativas en la expresión de genes relacionados con el metabolismo y la señalización celular (19). De manera similar, se estudiaron los cambios en la expresión génica en diferentes etapas del desarrollo de *T. multiceps* y encontraron genes diferencialmente expresados asociados con el desarrollo del sistema nervioso y la señalización celular, lo que ha ayudado a la comprensión del crecimiento y diferenciación del parásito (21).

Por otro lado, un estudio del perfil transcriptómico del estadio de cisticerco de *T. crassiceps*, ha identificado genes involucrados en el metabolismo energético, la adhesión celular y la evasión inmunológica, lo que proporciona nuevas perspectivas sobre la biología del parásito y posibles objetivos para intervenciones terapéuticas (52). Un reciente estudio sobre un análisis transcriptómico realizado en los cisticercos de *Taenia solium*, activados en cultivo ha descrito DEGs que varían en las diferentes fases del crecimiento del parásito (pre-evaginación, evaginación temprana y post-evaginación) (53).

Estos estudios no solo mejoran el conocimiento sobre el desarrollo de estos helmintos, sino que también pueden servir como base para el diseño de estrategias de control y tratamiento.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué genes participan en la neuroinflamación de tejidos cerebrales de ratas con neurocisticercosis, en comparación con aquellas sin la infección, y bajo condiciones con y sin tratamiento antihelmíntico?

IV. OBJETIVO

4.1. Objetivo General:

Identificar los genes involucrados en neuroinflamación en tejidos de cerebro de ratas con neurocisticercosis (NCC) con y sin tratamiento antihelmíntico, en el tiempo de 5 días y 2 meses postratamiento antihelmíntico.

4.2. Objetivos específicos:

- Evaluar la calidad de los datos crudos de RNA-Seq de tejido de cerebro de ratas con NCC con y sin tratamiento antihelmíntico, con sus respectivos controles, obtenidos de un estudio previo.
- Determinar los genes expresados diferencialmente entre tejidos de cerebro de ratas con NCC con y sin tratamiento antihelmíntico versus sus respectivos controles, en dos tiempos de evaluación (5 días y 2 meses post tratamiento).
- Identificar los genes involucrados en la neuroinflamación que se expresan diferencialmente en los tejidos de cerebro de ratas con neurocisticercosis con y sin tratamiento antihelmíntico, en dos tiempos de evaluación (5 días y 2 meses post tratamiento).

V. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1. Consideraciones éticas

Este trabajo cuenta con aprobación del comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) por parte del Comité Institucional de Ética para el uso de animales (CIEA), registrado con código SIDISI: 212128.

Este estudio utilizó datos transcriptómico que provienen de un estudio aprobado por el CIEA de la UPCH: *"Análisis transcriptómico de tejido de cerebro de un modelo murino de neurocisticercosis"*, registrado con código SIDISI: 204581

5.2. Información de las muestras utilizadas en RNA-Seq: Diseño experimental y calidad del ARN

En este estudio se trabajó con datos crudos en formato FASTQ obtenidos mediante RNA-Seq en la plataforma Illumina NovaSeq6000, a partir de las muestras presentadas en la tabla 1. En total se usaron datos crudos de 22 muestras agrupadas en 4 condiciones (no infectado, no infectado tratado, infectado, e infectado tratado) y 2 tiempos de evaluación (5 días y 2 meses post tratamiento). En la tabla 1 también se incluye los valores de RIN (RNA integrity number) de RNA de las muestras, que fueron secuenciadas. En la figura 1A se muestra el diseño experimental que se utilizó para la obtención de muestras que corresponden a tejidos cerebrales de ratas; brevemente, un grupo de ratas de 10-15 días de edad fueron inoculados intracranealmente con oncosferas activadas de *Taenia solium* (grupo de ratas infectadas), mientras que otro grupo de ratas fueron inoculadas con solución salina (grupo de ratas

no infectadas). A los 4 meses post infección (120 días), la mitad del grupo de ratas infectadas y no infectadas recibieron tratamiento antihelmíntico por 9 días, mientras que la otra mitad recibió solución salina por 9 días. El sacrificio de las ratas se realizó a los 5 días y 2 meses después del tratamiento, obteniendo al final 4 grupos de estudio por cada tiempo: no infectados, no infectados tratados, infectados, infectados tratados. Las muestras de tejidos cerebrales fueron obtenidas en dos tiempos finalizado el tratamiento (5 días y 2 meses). Para los grupos de infectados se colectó el tejido cerebral de las ratas que desarrollaron NCC, para lo cual se obtuvo el tejido alrededor del cisticerco (Figura 1B) y en el caso de las ratas no infectadas (ratas sanas) se obtuvo el tejido de la parte anterior y posterior del cerebro (para este estudio se trabajó con datos transcriptómicos de la parte posterior del tejido cerebral).

Tabla 1- Información de las muestras secuenciadas

Código de la muestra	Tiempo post tratamiento	Condición	RIN
23006XR_01_02	5 días	No infectado	7
23006XR_01_04	5 días	No infectado	7.3
23006XR_01_06	5 días	No infectado	7.7
23006XR_01_08	5 días	No infectado tratado	5
23006XR_01_10	5 días	No infectado tratado	8
23006XR_01_12	5 días	No infectado tratado	7.3
23006XR_01_13	5 días	Infectado	6.5
23006XR_01_15	5 días	Infectado	7.5
23006XR_01_17	5 días	Infectado	6.8
23006XR_01_19	5 días	Infectado tratado	5.3
23006XR_01_21	5 días	Infectado tratado	6
23006XR_01_23	5 días	Infectado tratado	5
23006XR_01_26	2 meses	No infectado	8.5
23006XR_01_28	2 meses	No infectado	7.3
23006XR_01_30	2 meses	No infectado	8.3
23006XR_01_32	2 meses	No infectado tratado	7.6
23006XR_01_34	2 meses	No infectado tratado	7.4
23006XR_01_36	2 meses	No infectado tratado	8.3
23006XR_01_37	2 meses	Infectado	7
23006XR_01_41	2 meses	Infectado	6.9

23006XR_01_43	2 meses	Infectado tratado	6.6
23006XR_01_45	2 meses	Infectado tratado	7.1

*RIN: El número de integridad del ARN

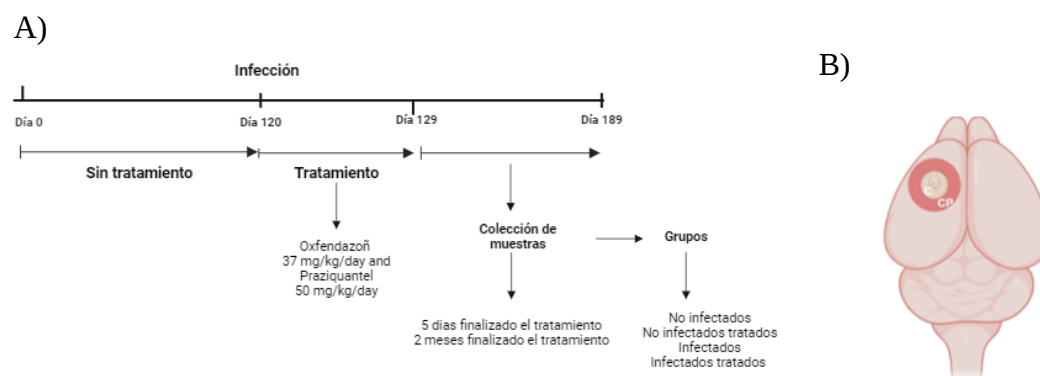


Figura 1. Diseño experimental del estudio para la obtención de muestras utilizadas en el RNA-Seq. A) Se muestra los cuatro grupos de los cuales se colectó el tejido cerebral. B) Se muestra sombreado en rojo el tejido alrededor del parásito (cisticerco), que fue colectado de los grupos de ratas infectadas. C: cisticerco, CP: tejido cercano al parásito.

5.3. Procesamiento de datos crudos de RNA-Seq

5.3.1. Control de calidad

Sé utilizó los archivos FASTQ para evaluar la calidad de las lecturas. Para ello se empleó el programa FastQC versión 0.12.0 que generó informes sobre varios parámetros de calidad de las lecturas entre ellos: el contenido de adaptadores, la calidad por base de las secuencias (*Mean Quality Scores*), las puntuaciones de calidad por secuencia (*Per Sequence Quality Scores*) y el contenido de GC por secuencia (54). Los resultados fueron recopilados en un único reporte

usando MultiQC v1.9 (55). Posteriormente se hizo el filtrado de las lecturas de baja calidad (a aquellas que tengan un PHRED-33 score menor a 30) y la eliminación de los adaptadores de Illumina, utilizando la herramienta Trimmomatic v0.38 (56).

5.3.2. Mapeo y conteo de las lecturas

Después del control de calidad se realizó el alineamiento de las lecturas con el genoma de *Rattus norvegicus* (mRatBN7.2 - GCA_015227675.2) para lo cual se obtuvo la secuencia del genoma en formato FASTA y la anotación en formato GTF de la página de ENSEMBL (<http://www.ensembl.org/info/genome/index.html>) para armar el *index* empleando STAR 2.7.0a. (57). Para el mapeo de las lecturas también se empleó STAR 2.7.0a (57). En el mapeo se obtuvieron archivos en formato bam.

Finalmente, se empleó featureCounts para la obtención de la tabla de conteos (archivo counts), el cual contiene la información del número de lecturas correspondientes para cada gen (58). En dicho proceso la tabla cuantifica las lecturas de la muestra con relación a los genes o transcritos que aparecen en el genoma de referencia. Una vez obtenido dicho fichero para cada muestra, se obtuvo un fichero .tab que agrupa el conteo de las lecturas para todas las muestras, asigna a cada lectura alineada un gen y cuenta el número de lecturas por gen, y que se utilizará para el posterior análisis de expresión génica diferencial.

5.4. Análisis de la expresión diferencial.

Para el análisis de la expresión diferencial, se realizó 3 evaluaciones (efecto del tratamiento en ratas infectadas, efecto de la infección en ratas no tratadas (efecto interacción infección-tratamiento) y 2 tiempos de evaluación (5 días y 2 meses post tratamiento). Los genes expresados diferencialmente (DEGs) entre los grupos a evaluar, se determinaron utilizando el paquete DESeq2 en R (V2022.07.2) (59). DESeq2 permite este análisis basado en la distribución Binomial Negativa. DESeq2 utiliza el método de Benjamini-Hochberg para ajustar los p-value y controlar el False Discovery Rate (FDR). Este método es uno de los más comunes para el ajuste de p-value en el contexto de pruebas múltiples y está diseñado para controlar la tasa de falsos descubrimientos (59).

Se empleó la función “DESeqDataSetFromMatrix” (countData, colData, design, ignoreRank = FALSE, ...), donde countData es la tabla de conteo y la colData contiene la información de las muestras y las condiciones (no infectadas, no infectadas tratadas, infectadas e infectadas tratadas).

Para las evaluaciones del grupo de 5 días post tratamiento se empleó la función: DESeqDataSetFromMatrix (countData = counts_d, colData=coldata_d, design = ~ cs_RIN + tratamiento), debido a que el 33% (4/12) de las muestras presentaron valores de RIN menores a 6.4 (60).

Para determinar si un gen se expresa diferencialmente, se consideraron a aquellos con un valor absoluto de log2 fold change ($\log_2FC$) ≥ 1 y un valor de $p_{adj} < 0.05$. Los genes con $\log_2FC \geq 1$ fueron clasificados como sobreexpresados, mientras que aquellos con $\log_2FC \leq -1$ fueron considerados

subexpresados. Este umbral se empleó para aumentar el poder estadístico a un 80% de acuerdo al paquete “pwr”. Para la anotación de genes se empleó el paquete org.Rn.eg.db (61)

Gráfico del Análisis de Componentes Principales (PCA): Para la exploración visual de los datos y la evaluación de la variabilidad de las réplicas en cada grupo de evaluación, se utilizó el gráfico PCA. Para lo cual se utilizó la función “plotPCA” y para evaluar la dispersión de los datos se empleó la función “plotDispEsts” en R (59). El PCA es una técnica para enfatizar la variación y resaltar patrones fuertes en un conjunto de datos (62).

Gráfico de Volcano plot: Para visualizar e identificar genes que muestran cambios significativos en su expresión entre los grupos evaluados, se utilizó el grafico de Volcán (Volcano plot), que integra los valores del logFC (eje X) y log en base 10 del p-value ajustado (eje Y) (63). Para lo cual se empleó el paquete “EnhancedVolcano” en R.

5.5. Identificación de genes implicados en neuroinflamación

Se empleó el paquete Clusterprofiler junto al implemento de enrichGO, para el enriquecimiento de términos de Ontología Genética (GO, por sus siglas en ingles). Los términos GO están divididas en tres principales aspectos: Procesos biológicos, componentes celulares y funciones moleculares (64). Adicionalmente, se realizó una búsqueda en el repositorio en AmiGO2

(<https://amigo.geneontology.org/amigo/landing>) para la identificar genes de interés relacionados al proceso de neuroinflamación (Neuroinflammatory - GO:0150076). Por último, se realizó el enriquecimiento de vías KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) y se empleó Pathview para generar las visualizaciones KEGG nativa en formato PNG (65). Se buscaron los siguientes códigos basado en la información de Shabab et al., 2017 (35): rno04151 (PI3K-AKT signaling pathway), rno04350 (TGF-beta signaling pathway), rno04668 (TNF signaling pathway), rno04010 (MAPK signaling pathway), rno04064 (Nf-kB signaling pathway) y rno04062 (Chemokine signaling pathway).

VI. RESULTADOS

6.1. Evaluación de lecturas y control de calidad

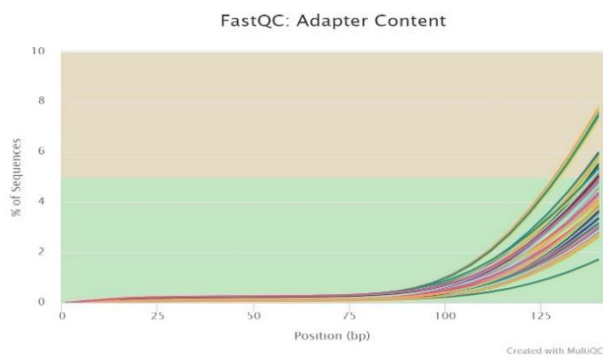
6.1.1. Control de calidad

En la figura 2 se presentan los gráficos del control de calidad de las lecturas. La figura 2A muestra el contenido de adaptadores en las lecturas, los cuales posteriormente fueron removidos usando Trimmomatic. En la figura 2B se muestra la calidad por base de las secuencias (*Mean Quality Scores*), siendo la calidad de las bases secuenciadas buenas debido a un PHRED-score de más de 30. En la figura 2C se muestra las puntuaciones de calidad por secuencia (*Per Sequence Quality Scores*) siendo el phred score mayor a 30. En la figura 2D se muestra el contenido de GC por secuencia, en donde se observan dos

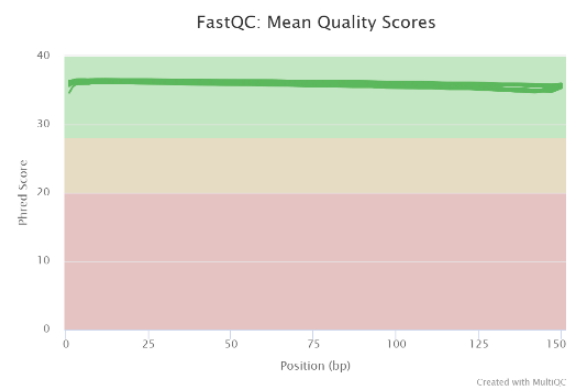
picos con distribución normal, la primera cerca de 43 % de GC, y el segunda cerca de 53% de GC.

Se obtuvo lecturas de alta calidad y sin adaptadores del secuenciamiento de RNA de las muestras de cerebros de ratas con NCC con y sin tratamiento antihelmíntico y sus respectivos controles.

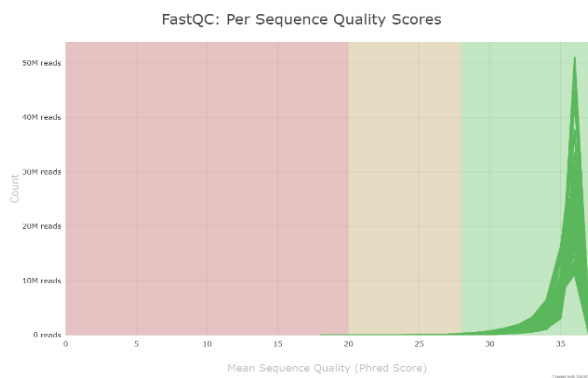
A)



B)



C)



D)

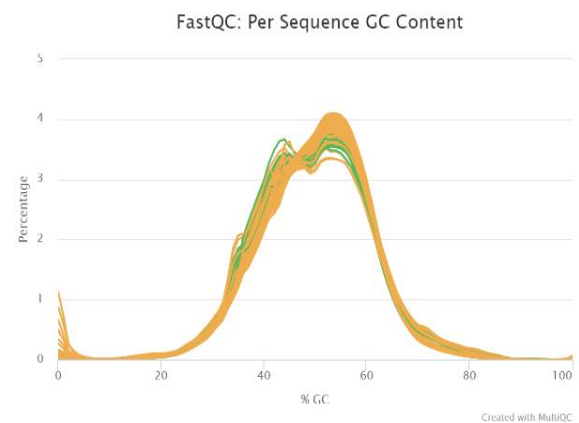


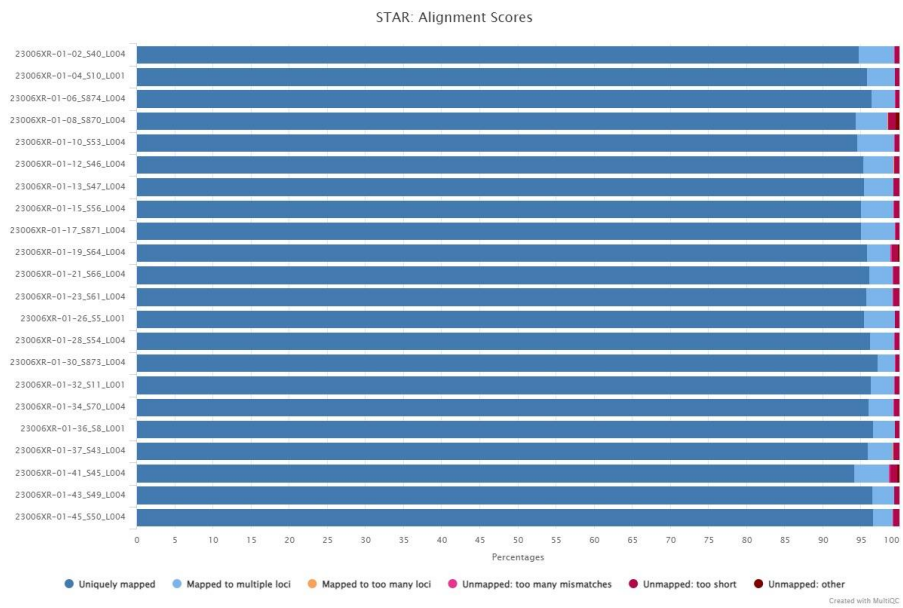
Figura 2.- Gráficos de control de calidad obtenidos con MULTIQC para las lecturas del secuenciamiento. A. Contenido de adaptadores de lecturas iniciales B. Puntuación media de calidad C. Puntuaciones de calidad por secuencia D. Contenido de GC por secuencia

6.1.2. Mapeo y conteo de las lecturas

Las tasas de mapeo de las lecturas que se alinearon de manera única a una ubicación específica del genoma oscilaron entre el 93.4% al 97.1% (figura 3A). El número de lecturas totales, y el número de lecturas que se alinearon de manera única a una ubicación específica del genoma se presentan en el anexo 1. Hubo un bajo porcentaje de lecturas alineadas a múltiples loci (*Mapped to multiple loci*), y lecturas que no se alinearon a ninguna región del genoma de referencia (*Unmapped*).

Tras el mapeo de las lecturas frente al genoma de referencia, se procedió a realizar el conteo de lecturas, se obtuvo una tasa de conteo entre 76.60% - 82.60% de lecturas asignadas (figura 3B,). Se observó un pequeño porcentaje de lecturas no asignadas (*unassigned singleton*, *unassigned multi mapping*, *unassigned: no features*, *unassigned: overlapping length* y *unassigned: Ambiguity*).

A



B

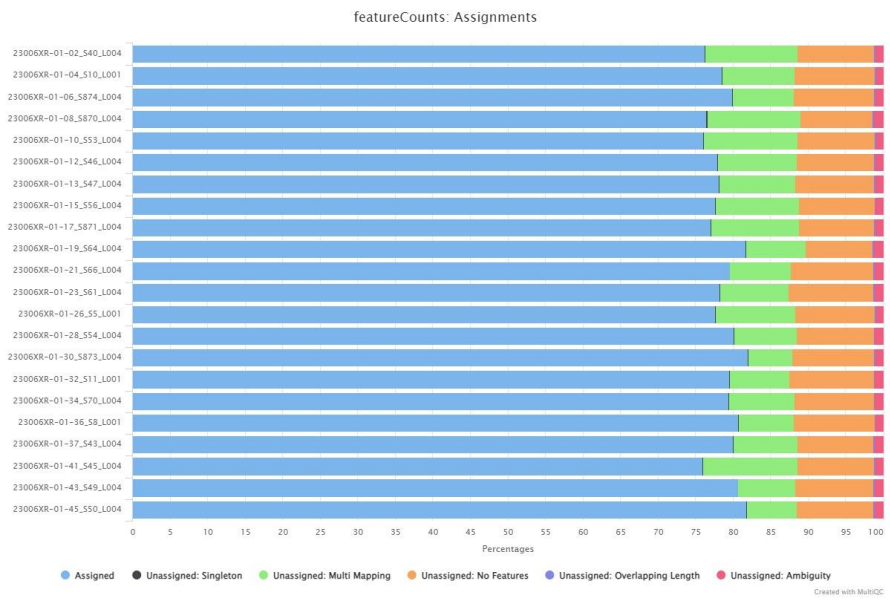


Figura 3.- Gráficos del mapeo y conteo de lecturas. A. Porcentaje de alineamiento con el genoma de referencia. B. Porcentaje de lecturas asignadas

6.2. Análisis de expresión diferencial

6.2.1. Resultados exploratorios.

Se trabajó con lecturas de 4 grupos de estudio: ratas infectadas tratadas con antihelmínticos, ratas infectadas no tratadas, ratas no infectadas, y ratas no infectadas tratadas con antihelmínticos, cada grupo con 2 a 3 replicas. A partir de estos grupos se evaluó: 1) el efecto del tratamiento en ratas infectadas, 2) el efecto de la infección en ratas y 3) el efecto combinado de infección y tratamiento. La evaluación se realizó en 2 tiempos (5 días y 2 meses post tratamiento) (tabla 2). La primera evaluación analizó el efecto del tratamiento antihelmíntico durante la infección, con el objetivo de identificar genes desregulados por el tratamiento; la segunda evaluó el efecto de la infección para identificar genes desregulados por la presencia del parásito; y la tercera examinó el efecto de la interacción de la infección y el tratamiento, buscando identificar genes cuya respuesta a la infección se potencia aún más debido al tratamiento. Este último contraste se incluyó para ampliar la información y explorar posibles interacciones entre infección y tratamiento.

Tabla 2. Análisis de Expresión Diferencial. Comparación de Grupos y Tiempos de Evaluación

Evaluación	Grupos a comparar	Tiempo de evaluación
Efecto del tratamiento durante la infección	Ratas infectadas tratadas con antihelmínticos vs Ratas infectadas*	5 días y 2 meses PT
Efecto de la infección	Ratas infectadas vs Ratas no infectadas	5 días y 2 meses PT
Efecto de la interacción infección-tratamiento	Ratas infectadas tratadas con antihelmínticos vs Ratas no infectadas tratadas con antihelmínticos	5 días y 2 meses PT

PT= post-tratamiento

* en lugar del tratamiento antihelmíntico recibieron solución salina

En la figura 4, se muestra los gráficos de PCA de las replicas de cada grupo para los 3 tipos de evaluación en el tiempo 5 días (figura 4A) y 2 meses post tratamiento (figura 4B). Se observa que hay agrupación de las réplicas de los grupos para la evaluación del efecto de la infección en ratas no tratadas y del efecto de la interacción infección-tratamiento, pero no para las replicas de los grupos para la evaluación del efecto del tratamiento en ratas infectadas, sugiriendo que el tratamiento antihelmíntico aparentemente no causó un efecto en las ratas infectadas.



Figura 4.- Gráficos de PCA de la expresión génica en las 3 evaluaciones.

A) 5 días y B) 2 meses post tratamiento. I=infectado, IT= infectado y tratado con antihelmíntico, C= no infectado, CT= no infectado, tratado con antihelmíntico.

6.2.2. Genes expresados diferencialmente

Se determino el número de genes expresados diferencialmente (DEGs) en las 3 evaluaciones y en los dos tiempos.

DEGs en el efecto del tratamiento en ratas infectadas.

En el tiempo de 5 días post tratamiento antihelmíntico no se encontraron DEGs, mientras que en el tiempo de 2 meses post tratamiento antihelmíntico se encontraron 38 DEGs (34 genes sobreexpresado y 4 genes subexpresados) (anexo 2). Entre los genes significativamente sobreexpresados están Cyp26b1, Ogn, Cdkn1c, Net1, Tgfbr2, Shisa3 entre otros (figura 5).

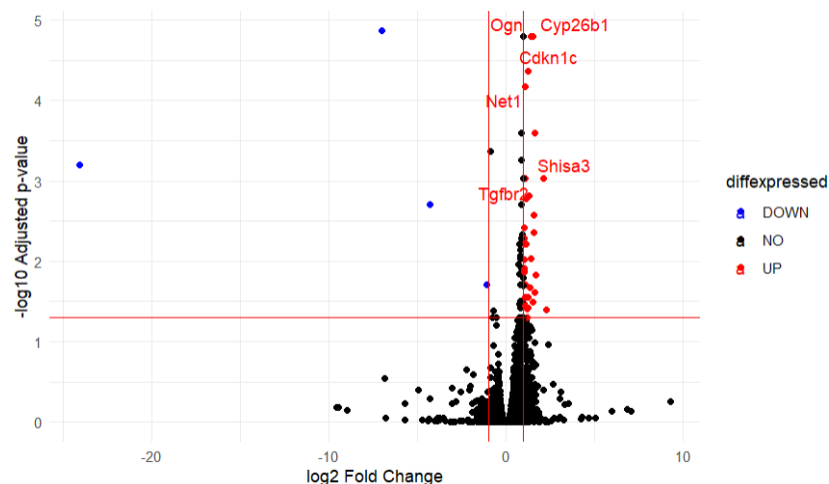


Figura 5.- Volcano plot mostrando los DEGs del efecto del tratamiento en ratas infectadas (ratas con NCC tratadas con antihelmínticos versus ratas con NCC) en el tiempo de evaluación de 2 meses postratamiento. Los puntos azules representan los genes subexpresados, mientras que los puntos rojos representan los genes sobreexpresados.

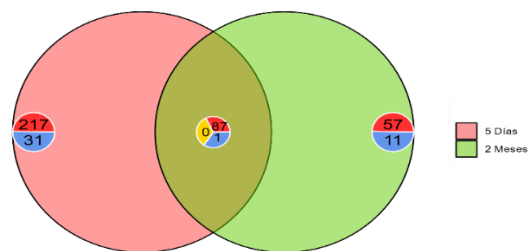
DEGs en el efecto de la infección en ratas no tratadas.

En este grupo, las ratas con NCC no recibieron tratamiento antihelmíntico, en lugar del tratamiento recibieron solución salina y siguieron el mismo esquema de administración que el grupo de ratas tratadas con antihelmínticos. En ambos tiempos de evaluación se encontraron DEGs. En el tiempo de 5 días post tratamiento con solución salina se encontraron 336 DEGs (304 genes sobreexpresados y 32 genes subexpresados), mientras que en el tiempo 2 meses post tratamiento con solución salina se encontraron 156 DEGs (144 genes sobreexpresados y 12 genes subexpresados) (figura 6A).

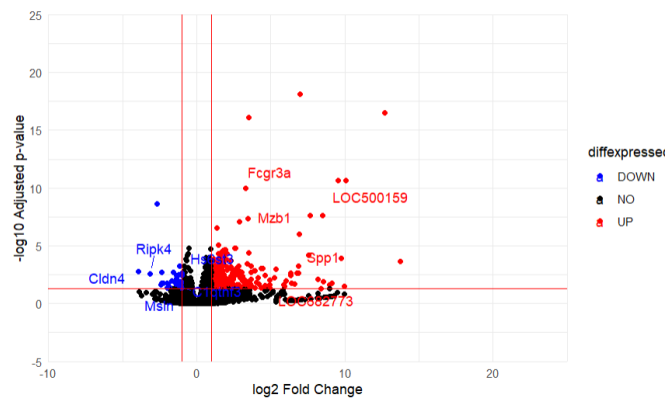
Los genes top expresados diferencialmente en el tiempo de 5 días y 2 meses post tratamiento con solución salina se muestran en los anexos 3 y 4, respectivamente.

Así mismo, ambos tiempos comparten 88 DEGs (87 genes sobreexpresados y 1 gen sub expresado) (figura 6A, anexo 5). Entre los genes sobreexpresados que se comparten están *fcgr3a*, *spp1* y *Mzb1*; y el único gen subexpresado compartido es *Hs6st3* (figura 6B y C).

A)



B)



C)

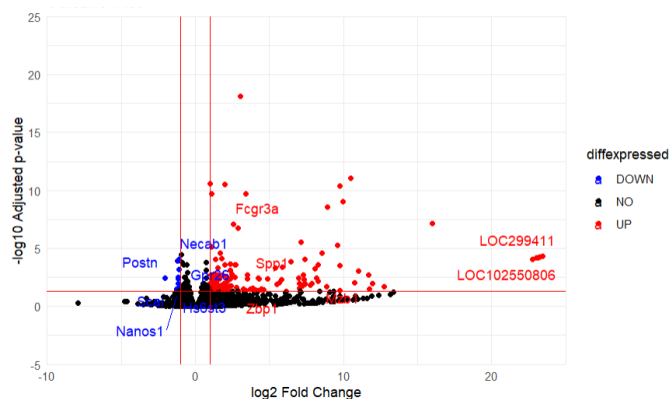


Figura 6.- DEGs identificados en el efecto de la infección en ratas no tratadas (ratas con NCC versus ratas sanas) en los dos tiempos de evaluación. A) Diagrama de Venn que muestra el número de DEGs en el tiempo de 5 días y 2 meses de evaluación. B) Volcano plot que muestra los DEGs en el tiempo de 5 días y C) 2 meses de evaluación. En rojo genes sobreexpresados, en azul genes subexpresados.

DEGs en el efecto de la interacción infección-tratamiento infección-tratamiento

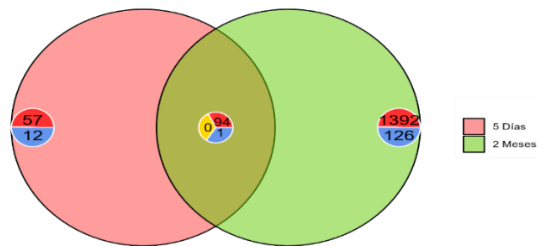
En este grupo las ratas con NCC recibieron tratamiento antihelmíntico, y en ambos tiempos de evaluación se encontraron DEGs. A los 5 días post tratamiento se encontraron 164 DEGs (151 genes sobreexpresados y 13 genes subexpresados) y a los 2 meses post tratamiento se encontraron 1613 DEGs (1486 genes sobreexpresados y 127 genes subexpresados) (figura 7A).

La lista de los genes top (sobre y subexpresados) en el tiempo 5 días y 2 meses se muestran en el anexo 6 y 7, respectivamente.

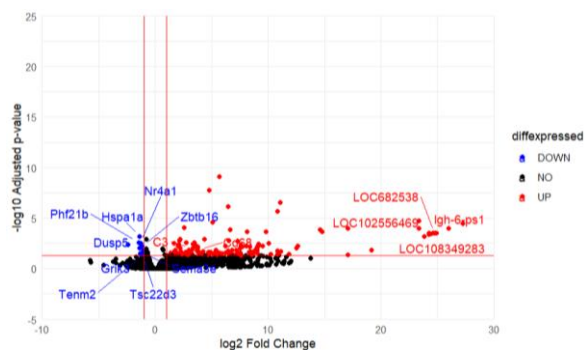
Ambos tiempos comparten 95 DEGs (94 genes sobreexpresados y 1 gen sub expresado) (figura 7A, anexo 8). Algunos de estos genes sobre expresados que se comparten son Cd68 y C3 (figura 7B, 7C).

En resumen, en la evaluación del efecto de la infección en ratas no tratadas y en la evaluación del efecto de la interacción infección-tratamiento, se encontraron DEGs en los 2 tiempos de evaluación, siendo mayor la cantidad de DEGs en el efecto de la interacción infección-tratamiento en el tiempo de 2 meses post tratamiento. Mientras que, en la evaluación del efecto del tratamiento en ratas infectadas se encontró DEGs solo en el tiempo de 2 meses post tratamiento.

A)



B)



C)

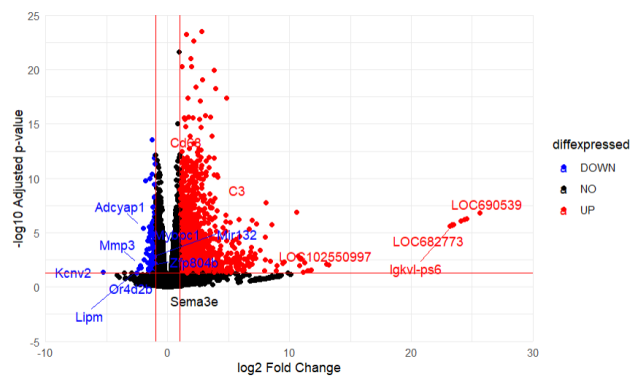


Figura 7.- DEGs identificados en el efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas con NCC tratadas con antihelmínticos versus ratas sanas tratadas con antihelmínticos) en los dos tiempos de evaluación. A) Diagrama de Venn que muestra el número de DEGs en el tiempo de 5 días y 2 meses de evaluación. B) Volcano plot que muestra los DEGs en el tiempo

de 5 días y C) 2 meses post tratamiento. En rojo genes sobreexpresados, en azul genes subexpresados.

6.3. Genes relacionados a la neuroinflamación

6.3.1. Enriquecimientos de términos GO

Se realizó un análisis de enriquecimiento de términos GO a partir de los DEGs encontrados en la evaluación del efecto de la infección en ratas no tratadas y en la evaluación del efecto de la interacción infección-tratamiento, tanto en el tiempo de 5 días y 2 meses de evaluación. Se graficó y anotó los 10 primeros términos GO con menor p.adjust que incluye la descripción de procesos biológicos, componentes celulares y funciones moleculares. No se realizó el análisis de enriquecimiento de términos GO de los DEGs encontrados en la evaluación del efecto del tratamiento en ratas infectadas debido al bajo número de DEGs (38 genes).

Términos GO enriquecidos a partir de los DEGs en el efecto de la infección en ratas no tratadas.

En el tiempo de 5 días de evaluación, los términos GO enriquecidos a partir de los genes sobreexpresados en ratas con NCC se muestran en la figura 8. Los genes están relacionados con procesos biológicos como la activación de la respuesta inmunológica, regulación de efectores de procesos inmunológicos y respuesta inmune adaptativa (figura 8A). En cuanto a componentes celulares, los genes están relacionados con el lado externo de la membrana plasmática, el complejo receptor, el complejo proteico MHC clase II, el

A)



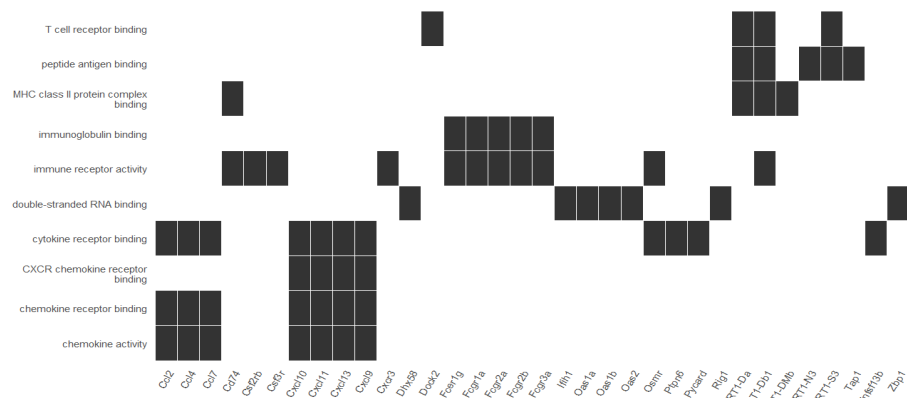


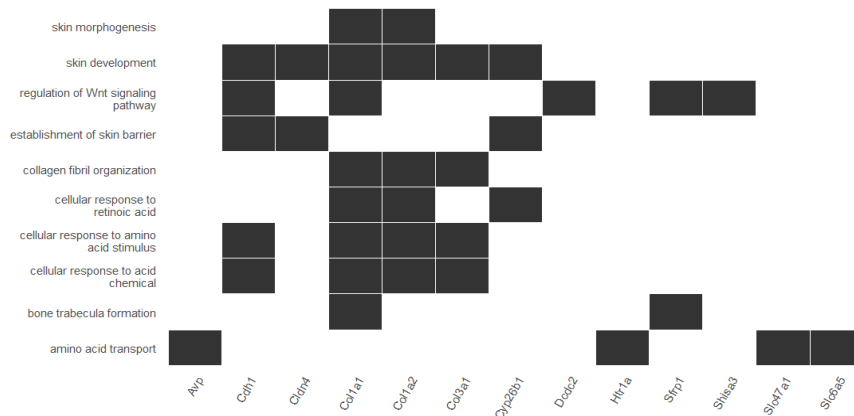
Figura 8.- Enriquecimiento de términos GO de genes sobreexpresados en el efecto de la infección en ratas no tratadas, en el tiempo de evaluación de 5 días. A) Procesos biológicos. B) Componentes celulares. C) Funciones moleculares.

Los términos GO enriquecidos a partir de los genes subexpresados en ratas con NCC en el tiempo de 5 días de evaluación se muestran en la figura 9.

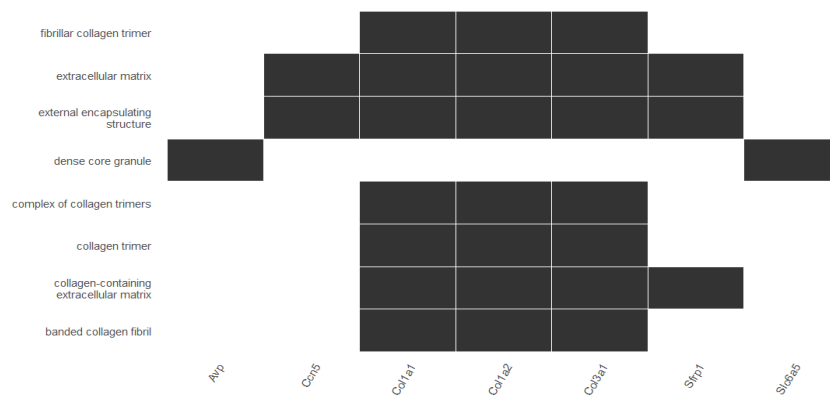
Los genes participan en procesos biológicos relacionados con el desarrollo de la piel, organización de las fibrillas de colágeno, y la respuesta celular a ácido retinoico y a estímulos de aminoácidos (figura 9A). Dentro de los componentes celulares, los productos de los genes subexpresados son parte de las fibrillas de colágeno, y se localizan en la matriz extracelular que contiene colágeno (figura 9B). En funciones moleculares, los genes subexpresados están relacionados a unión a: proteasas, integrinas, heparina y factores de crecimiento (figura 9C).

Estos términos GO son significativos ($p_{\text{adjust}} < 0.05$) (anexo 12, 13 y 14).

A)



B)



C)

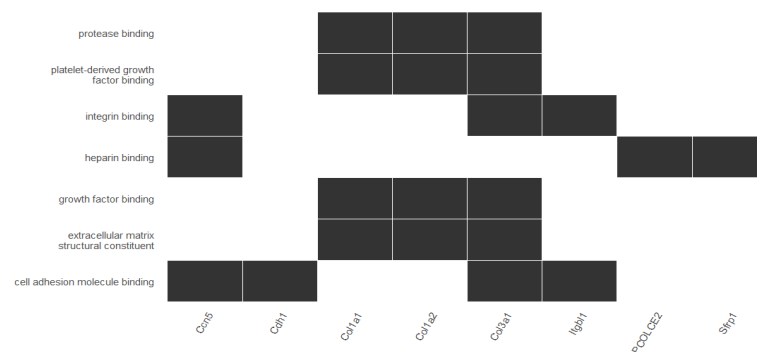


Figura 9.- Enriquecimiento de términos GO de genes subexpresados en el efecto de la infección en ratas no tratadas, en el tiempo de evaluación de 5 días. A) Procesos biológicos. B) Componentes celulares C) Funciones moleculares

En el tiempo de 2 meses, los términos GO enriquecidos a partir de los genes sobreexpresados en ratas infectadas se muestran en la figura 10.

Los genes sobreexpresados participan en los procesos biológicos relacionados a respuesta inmune (humoral y celular) y su activación, también están relacionados a regulación de la activación de linfocitos y la proliferación de leucocitos (figura 10A). Dentro de componentes celulares, los productos de los genes sobreexpresados se localizan en el lado externo de la membrana plasmática, también forman parte del complejo del núcleo del proteosoma y del complejo NADPH oxidasa y endopeptidasa, y en la sinapsis inmunológica (figura 10B). En funciones moleculares, los genes sobreexpresados están relacionados con la unión a: Inmunoglobulinas, RNA de doble cadena, receptor de quimiocinas y GTP; también tienen actividad de: GTPasa, quimiocina, receptor inmune y regulador de peptidasas. (figura 10C).

Estos términos GO son significativos ($p_{\text{adjust}} < 0.05$) (anexos 15, 16 y 17).

A)

de 2 meses. A) Procesos biológicos B) Componentes celulares C) Funciones moleculares.

En la figura 8, 9 y 10 también se observa que algunos DEGs participan en más de un proceso biológico, componente celular o función molecular.

En resumen, los genes sobreexpresados en ratas con NCC a los 5 días y 2 meses de evaluación participan en procesos biológicos relacionados con la respuesta inmune; componentes celulares asociados al lado externo de la membrana plasmática y la sinapsis inmunológica; y funciones moleculares relacionados con la unión a inmunoglobulinas, RNA de doble cadena, receptores de quimiocinas, así como la actividad de receptores inmunes y actividad de quimiocinas. En contraste, los genes subexpresados en ratas con NCC en el tiempo de evaluación de 5 días, participan en procesos biológicos relacionados principalmente con la organización de las fibrillas de colágeno; componentes celulares relacionados con la matriz extracelular y la formación de colágeno; y funciones moleculares implicados en los componentes estructurales de la matriz extracelular como la unión a heparina e integrinas; lo cual sugiere que una posible alteración de estos mecanismos en las fases iniciales de la infección,

Términos GO enriquecidos a partir de los DEGs en el efecto de la interacción infección-tratamiento

En el tiempo de 5 días post tratamiento antihelmíntico, los términos GO enriquecidos a partir de los genes sobreexpresados en ratas con NCC tratadas,

se muestra en la figura 11. Los genes sobreexpresados participan en procesos biológicos relacionados con la regulación de la activación de linfocitos, inmunidad mediada por linfocitos y leucocitos, respuesta inmune mediada por inmunoglobulinas, y la vía del MHC tipo II (figura 11A). Los productos de los genes sobreexpresados forman parte de los componentes celulares como el complejo de proteína MHC, se encuentran en la matriz extracelular y forman parte de las fibrillas de colágeno (figura 11B). Los genes sobre expresados están relacionados con las funciones moleculares de unión a: polisacáridos, antígenos peptídicos, complejo de proteínas MHC clase II, factores de crecimiento, glucosaminoglicanos, y colágeno; así también tienen actividad como receptor inmune y receptor de citoquinas (figura 11C). Estos términos GO son significativos ($p.adjust < 0.05$) (anexos 18,19 y 20).

Mientras que, a partir de los genes subexpresados en ratas con NCC tratadas con antihelmínticos se enriqueció solo un término GO para procesos biológicos relacionados a la regulación negativa de la vasoconstricción (conformado por los genes *Dusp5* y *Hspa1a*); no hubo enriquecimiento de los términos GO de componentes celulares y funciones moleculares.

A)

Figura 11.- Enriquecimiento de términos GO de genes sobreexpresados en el efecto de la interacción infección-tratamiento, en el tiempo post tratamiento de 5 días en A) Procesos biológicos B) Componentes celulares C) Funciones moleculares.

En el tiempo de 2 meses post tratamiento antihelmíntico, se observa mayor cantidad de genes sobreexpresados en ratas con NCC tratadas, que participan en procesos biológicos, componentes celulares y funciones moleculares. Estos términos GO son significativos ($p.adjust < 0.05$) (anexos 21, 22 y 23).

En cuanto a procesos biológicos, los genes sobreexpresados en este tiempo de evaluación, al igual que el tiempo de 5 días post tratamiento, también participan en procesos relacionados con la respuesta inmune, como la respuesta inmune adaptativa (figura 12). En cuanto a los componentes celulares, al igual que el grupo de 5 días post tratamiento, también están relacionados con el lado externo de la membrana plasmática. Además, de manera interesante, se observó que estos genes están asociados con la matriz extracelular y la formación de colágeno (figura 13), componentes celulares que están subexpresados en ratas infectadas no tratadas (tiempo de evaluación de 5 días), lo que sugiere un posible efecto del tratamiento. En cuanto a funciones moleculares, los genes sobreexpresados están relacionados con la actividad de receptores de citoquinas. Además, a diferencia del efecto observado en ratas infectadas no tratadas, están relacionados con la unión a glucosaminoglicanos y colágeno (figura 14).

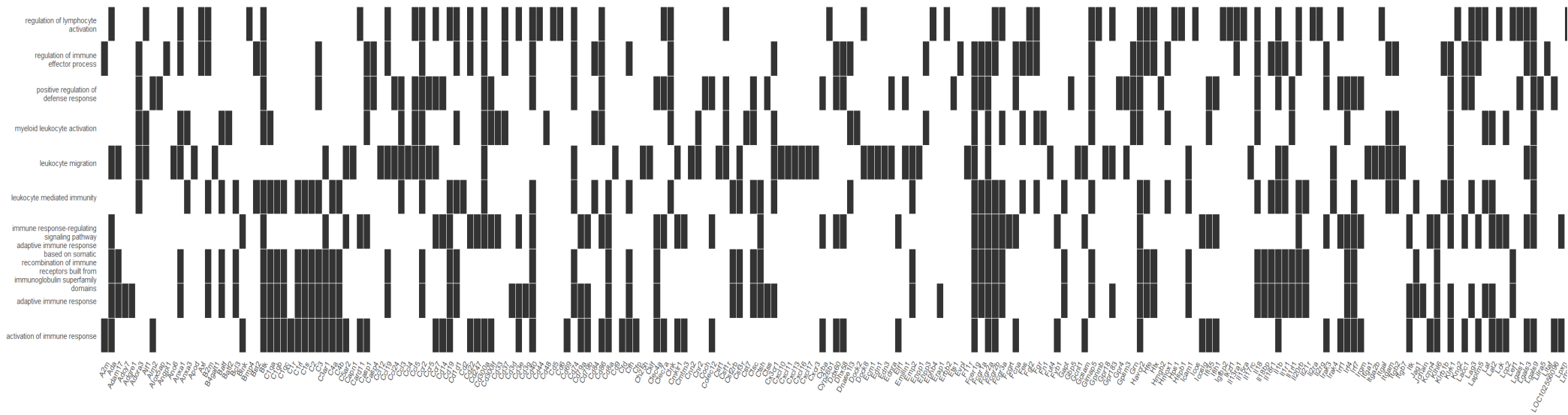


Figura 12.- Enriquecimiento de términos GO de genes sobreexpresados asociados a procesos biológicos en el efecto de la interacción infección-tratamiento en el tiempo de evaluación de 2 meses post tratamiento.

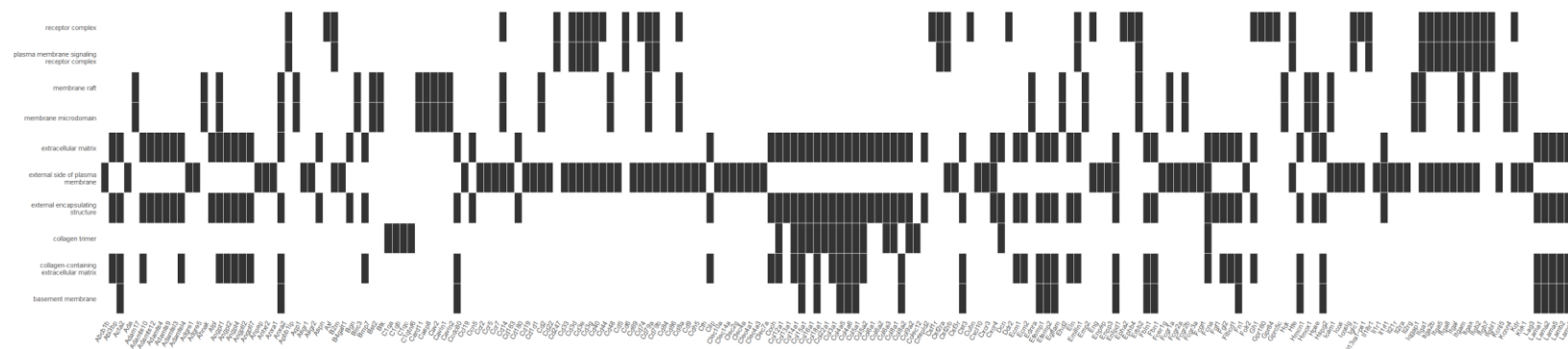


Figura 13.- Enriquecimiento de términos GO de genes sobreexpresados asociados a componentes celulares, en el efecto de la interacción infección-tratamiento, en el tiempo de evaluación de 2 meses post tratamiento.

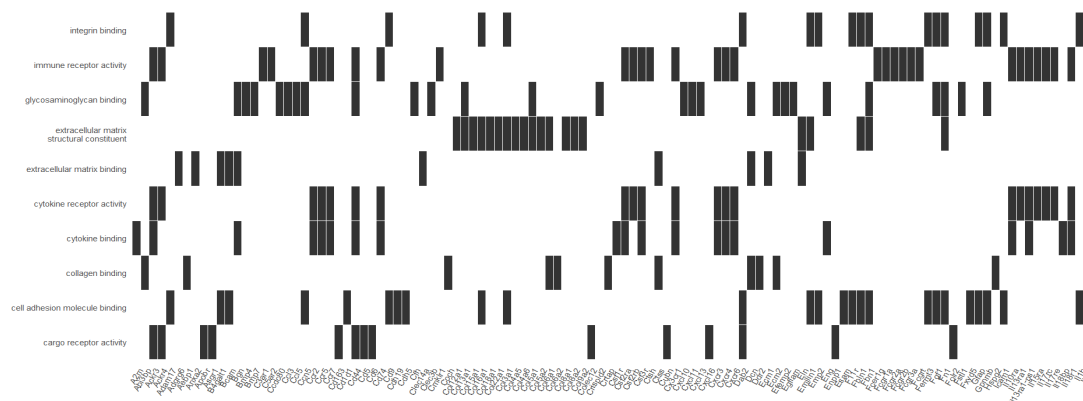


Figura 14.- Enriquecimiento de términos GO de genes sobreexpresados asociados a funciones moleculares en el efecto de la interacción infección-tratamiento, en el tiempo de evaluación de 2 meses post tratamiento.

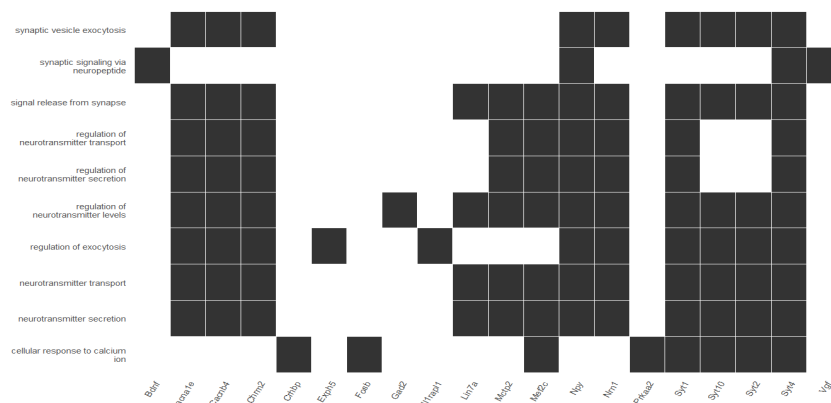
En cambio, los genes subexpresados en ratas infectadas con NCC tratadas, en el tiempo de 2 meses post tratamiento antihelmíntico, a diferencia del efecto observado en ratas infectadas no tratadas, participan en procesos biológicos relacionados con la transmisión y regulación de señales sinápticas y neurotransmisores (figura 15A).

Además, los componentes celulares están asociados con estructuras vinculadas a la transmisión sináptica y la actividad neuronal (figura 15B).

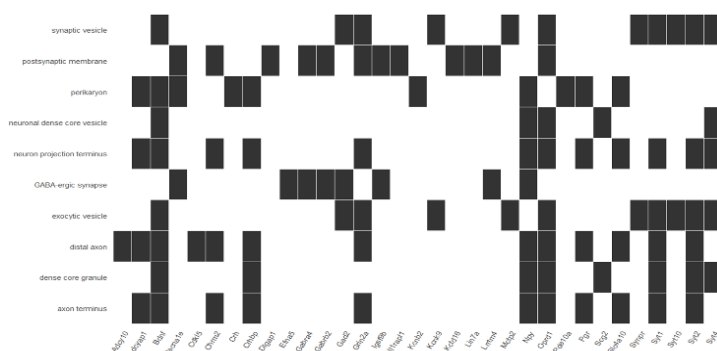
Estos genes también están relacionados con funciones moleculares implicadas en la actividad de canales iónicos regulados (figura 15C), lo que sugiere que el tratamiento en ratas infectadas podría afectar mecanismos relacionados con procesos neuronales. Por último, Estos términos GO son significativos ($p.adjust < 0.05$) (anexos 24, 25 y 26).

los análisis muestran que la infección por *T. solium* genera principalmente el enriquecimiento de procesos biológicos asociados a la respuesta inmune, tanto a los 5 días como a los 2 meses de evaluación. En contraste, el efecto de la interacción de la infección y el tratamiento antihelmíntico revela cambios adicionales: a los 5 días se observan alteraciones en componentes celulares, como complejos de colágeno e inflammasoma, mientras que a los 2 meses se identifican procesos relacionados con la función neuronal, incluyendo la regulación del transporte de neurotransmisores y la señalización sináptica. Estos resultados indican que, además de modular la respuesta inmune, el tratamiento antihelmíntico puede influir en rutas estructurales y neuronales en etapas posteriores de la infección (Tabla 3).

A)



B)



C)

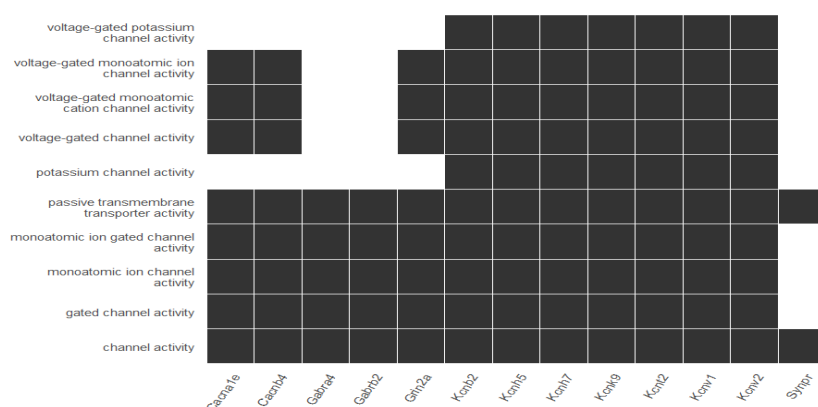


Figura 15.- Enriquecimiento de términos GO de genes subexpresados en el efecto de la interacción infección-tratamiento, en el tiempo de evaluación de 2 meses post tratamiento. A) Procesos biológicos B) Componentes celulares C) Funciones moleculares

Tabla 3.- Enriquecimiento de DEGs identificados en ratas infectadas no tratadas (efecto de la infección en ratas no tratadas) y ratas infectadas tratadas (efecto de la interacción infección-tratamiento), a los 5 días y 2 meses de evaluación.

Tiempo de evaluación	Efecto de la infección en ratas no tratadas		Efecto de la interacción infección-tratamiento	
	Categoría GO	Descripción	Categoría GO	Descripción
5 días	☐ Procesos biológicos	☐ Respuesta inmune adaptativa	☐ Componentes celulares de DEGs	☐ Complejo de trímeros de colágeno ☐ Trímero de colágeno fibrilar
		☐ Activación de la respuesta inmune		
2 meses	☐ Componentes celulares	☐ Complejo de inflammasoma		
	☐ Procesos biológicos	☐ Respuesta inmune humoral ☐ Respuesta inmune adaptativa	☐ Procesos biológicos de DEGs	☐ Regulación del transporte de neurotransmisores ☐ Señalización sináptica a través de neuropéptidos

6.3.2. Identificación de genes y vías relacionadas a neuroinflamación

A partir de los DEGs se identificó genes relacionados a neuroinflamación empleando el repositorio AmiGO. Adicionalmente se identificó las vías relacionadas a neuroinflamación en las que participan los DEGs.

Genes y vías relacionadas a neuroinflamación en el efecto de la infección en ratas no tratadas

En el tiempo de 5 días de evaluación, en ratas con NCC, se identificó cinco genes sobreexpresados relacionados a neuroinflamación, estos genes participan en la activación de microglías y astrocitos. Mientras que, en el tiempo 2 meses, se identificó dos genes sobreexpresados relacionados a neuroinflamación (C1qa y Tyrobp) que participan en la activación de microglías (Tabla 4).

Tabla 4.- Genes sobreexpresados relacionados a neuroinflamación en ratas infectadas no tratadas, en el tiempo de 5 días y 2 meses de evaluación.

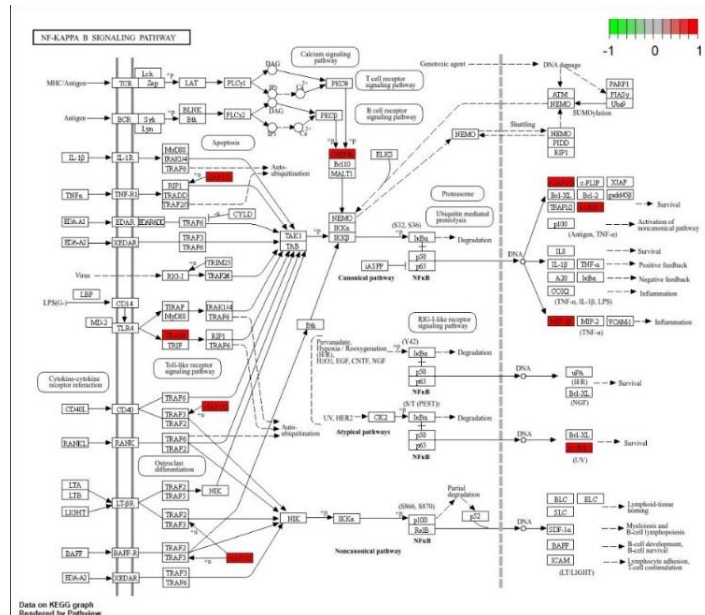
Codigo de Ensembl	Nombre	Símbolo	Anotación	Tiempo de evaluación
ENSRNOG00000012807	Complemento C1q cadena A	C1qa	Activación de células microgliales	5 días y 2 meses
ENSRNOG00000007372	Precursor de granulina	Gm	Activación de astrocitos involucrada en la respuesta inmune	5 días
ENSRNOG00000002014	Subunidad alfa M de integrina	Itgam	Activación de células microgliales	5 días
ENSRNOG00000038722	Receptor tipo toll 1	Tlr1	Activación de células microgliales	5 días
ENSRNOG00000020845	Adaptador de señalización inmune transmembrana Tyrobp	Tyrobp	Activación de microglías involucrada en la respuesta inmune	5 días y 2 meses

Con respecto a las vías de señalización relacionadas a neuroinflamación, los genes sobreexpresados identificados en el tiempo de 5 días, participan en la vía Nf- κ B (TRAM, cIAP1/2, CARMA, A1/Bfl-1, MIP-1beta) y la vía TNF (c-IAP1/2, RIP3, CREB, Cel2, Cxcl10, Ifi47 y MLKL).

Mientras que, en el tiempo de 2 meses de evaluación, los DEGs en ratas infectadas participan además de las vías Nf- κ B y TNF, en otras vías relacionadas a neuroinflamación como las vías de señalización de MAPK, y PI3K-AKT. En la vía Nf- κ B se identificó un mayor número de genes sobreexpresados (23 genes) comparado con el tiempo de 5 días (figura 16); en la vía TNF se identificó 4 genes sobreexpresados (Ccl12, Cxcl10, Ifi47 y IRF1) (figura 17); en la vía MAPK se identificó 3 genes sub expresados (GF,

RTK y Nur77) y 2 genes sobre expresados (cPLA2 y Cdc42/Rac) (figura 18A); por último, en la vía PI3K-AKT se identificó 3 genes subexpresados (GF, NUR77, RTK) y 2 genes sobreexpresados (ECM y CytokineR) (figura 18B)

A)



B)

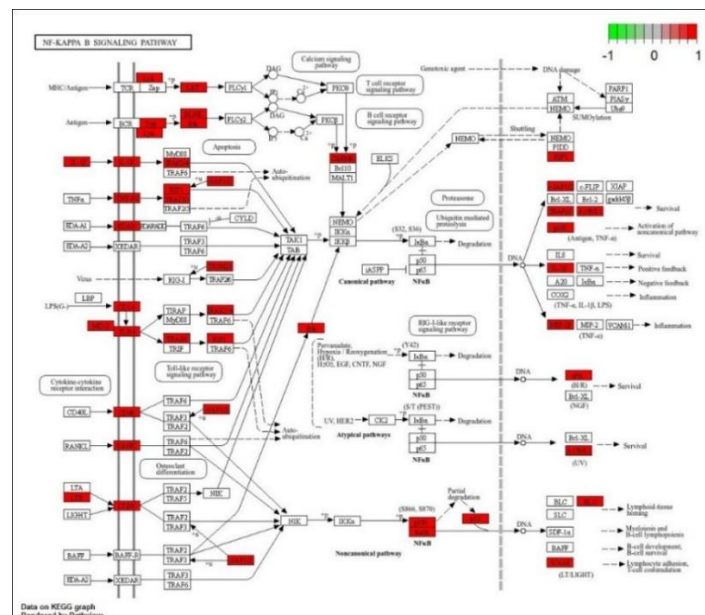
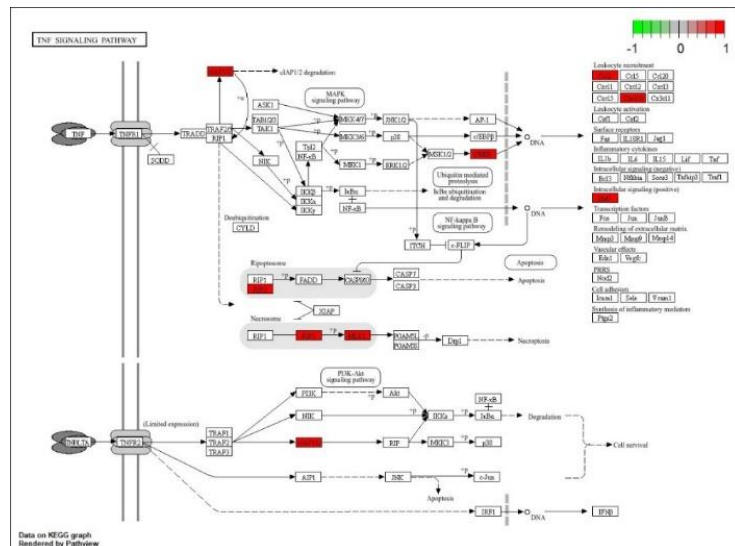


Figura 16.- Genes sobreexpresados en ratas infectadas no tratadas, que participan en la vía $\text{Nf-}\kappa\text{B}$. A) 5 días y B) 2 meses de evaluación.

Los genes sobreexpresados se muestran en rojo

A)



B)

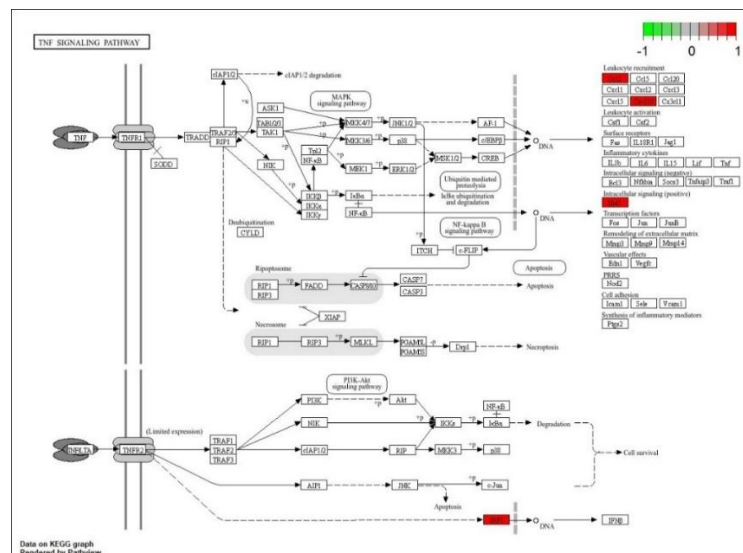
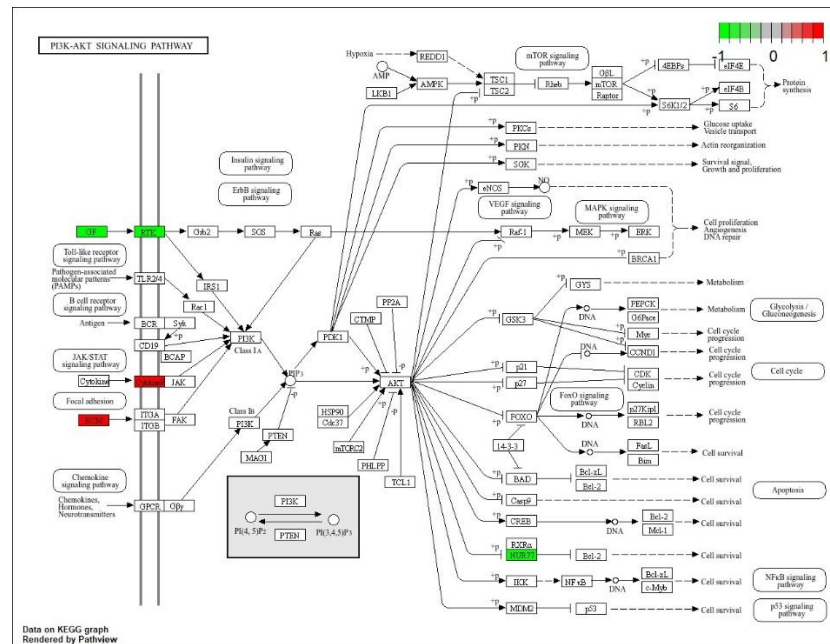


Figura 17.- Genes sobreexpresados en ratas infectadas no tratadas, que participan en la vía TNF. A) 5 días y B) 2 meses de evaluación. Los genes sobreexpresados se muestran en rojo

A)



B)

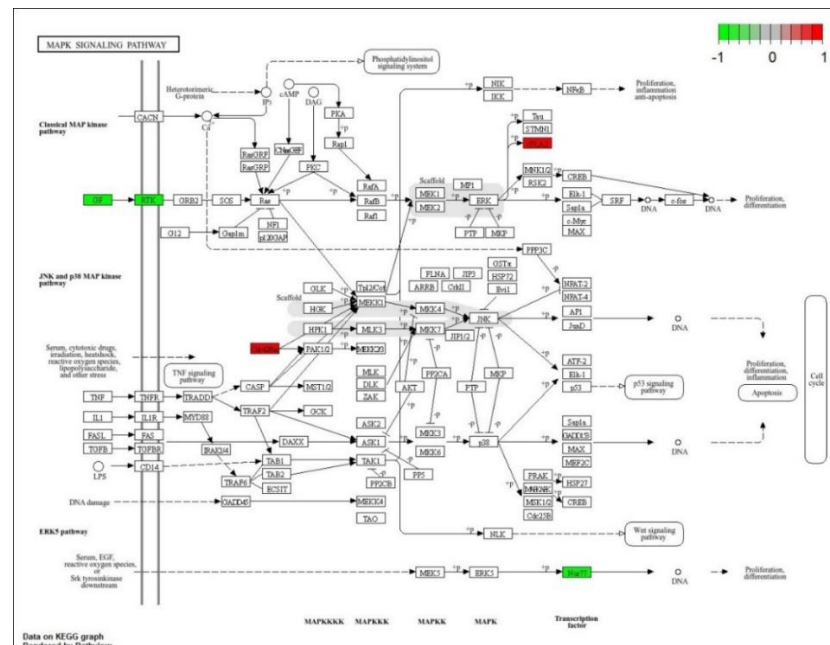


Figura 18.- Genes sub y sobreexpresados en ratas infectadas no tratadas, que participan en la vía: A) MAPK y B) PI3K-AKT en el tiempo de 2 meses de evaluación. Los genes sobreexpresados se muestran en rojo, y los subexpresados en verde.

Genes y vías relacionadas a neuroinflamación en el efecto de la interacción infección-tratamiento

En ratas con NCC tratadas, en el tiempo de 5 días post tratamiento antihelmíntico, se identificó el gen sobreexpresado Kcnj8 relacionado a la activación de microglías; mientras que, en el tiempo 2 meses post tratamiento antihelmíntico, se identificó 14 genes sobreexpresados relacionados con la activación de microglías y astrocitos (Tabla 5).

Con respecto a las vías de señalización relacionadas a neuroinflamación, en el tiempo de 5 días post tratamiento, a diferencia de las ratas infectadas no tratadas, se identificaron DEGs que participan en las vías de señalización MAPK y PI3K-AKT. En la vía de señalización MAPK se identificaron 5 genes, de los cuales 3 genes están subexpresados (Hsp72, MKP y Nur77) y 2 genes están sobreexpresados (Gf y Tradd). En la vía de señalización PI3K-AKT se identificaron 4 genes de los cuales 3 genes están sobreexpresados (Ecm, CytokineR y Gf) y 1 gen está sub expresado (Nur77).

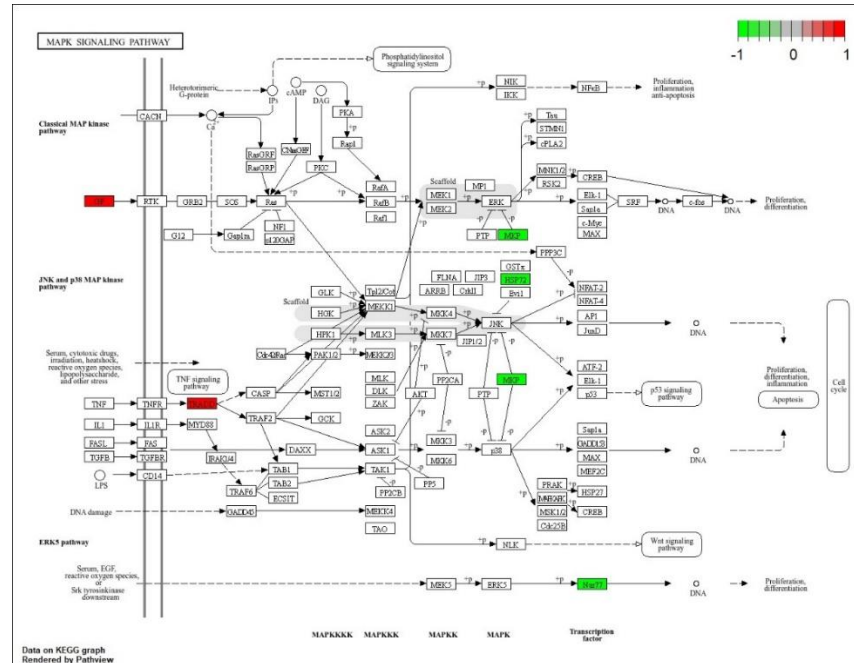
Tabla 5.- Genes relacionados a neuroinflamación en el efecto de la interacción infección-tratamiento, en el tiempo de 2 meses post tratamiento.

Código Ensembl	Nombre	Símbolo	Anotación
ENSRNOG000000012807	Precursor de granulina	Grn	Activación de astrocitos involucrada en la respuesta inmune
ENSRNOG000000007372	Complemento C1q cadena A	C1qa	Activación de células microgliales
ENSRNOG000000018414	Caspasa 1	Casp1	Activación de células microgliales
ENSRNOG000000016496	Receptor del factor estimulante de colonias 1	Csf1r	Activación de células microgliales
ENSRNOG000000021031	Receptor de quimiocina de la familia C-X3-C 1	Cx3cr1	Activación de células microgliales
ENSRNOG000000004649	Interleucina 1 beta	Il1b	Activación de astrocitos
ENSRNOG000000019728	Subunidad alfa M de integrina	Itgam	Activación de células microgliales
ENSRNOG000000038722	Receptor purinérgico P2Y1	P2ry1	Activación de células microgliales
ENSRNOG000000009822	Receptor purinérgico P2Y1	P2ry2	Activación de células microgliales
ENSRNOG000000021726	Receptor de clase frizzled Smoothened	Smo	Activación de astrocitos
ENSRNOG000000010522	Receptor tipo toll 1	Tlr1	Activación de células microgliales
ENSRNOG000000048161	Receptor tipo toll 2	Tlr2	Activación de células microgliales
ENSRNOG000000016575	Receptor tipo toll 3	Tlr3	Activación de células microgliales

En el tiempo 2 meses post tratamiento antihelmíntico, se identificaron un mayor número de DEGs que participan en vías de señalización observados también a los 5 días postratamiento como: MAPK y PI3K-AKT (figura 19 y 20). Otras vías adicionales observadas en este tiempo fueron TNF, quimiocinas y TGFbeta (figura 21).

En la vía MAPK se identificó 27 genes, de los cuales 24 genes están sobreexpresados y 3 genes están subexpresados (CACN, RasGRF y MEF2C). En la vía PI3K-AKT se identificó 21 genes, de los cuales 20 genes están sobreexpresados y 1 gen está subexpresado (AMPK). En la vía de TNF se identificó 32 genes (31 genes sobreexpresados y un gen subexpresado (Mmp3)). En la vía de quimiocina se identificó 13 genes sobreexpresados; y en la vía de TGFbeta se identificó 22 genes, de los cuales 20 genes están sobreexpresados y dos genes están subexpresados (GREM y FST).

A)



B)

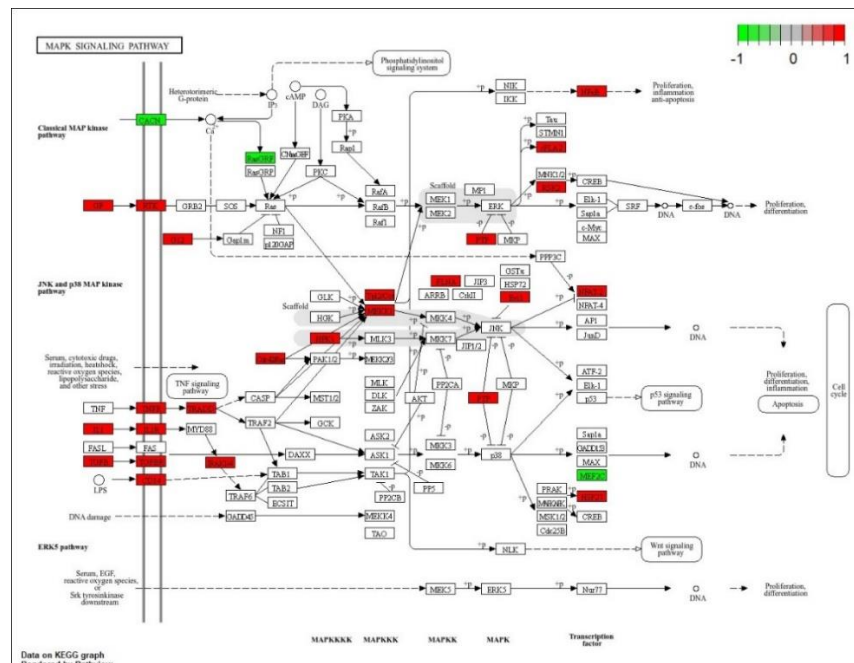
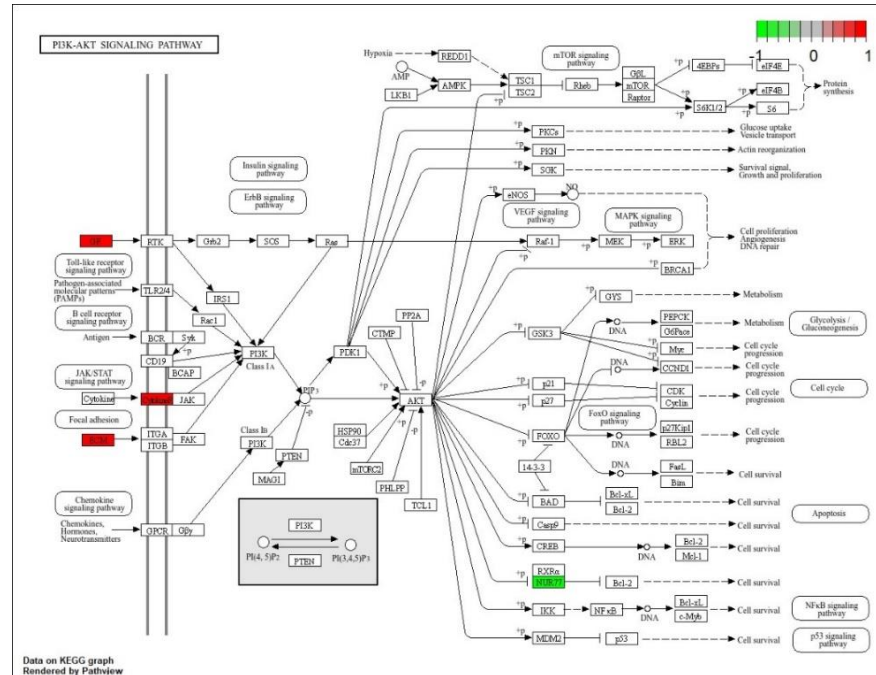


Figura 19.- Genes sub y sobreexpresados en el efecto de la interacción infección-tratamiento, que participan en la vía MAPK. A) 5 días y B) 2

meses de evaluación. Los genes sobreexpresados se muestran en rojo, y los subexpresados en verde.

A)



B)

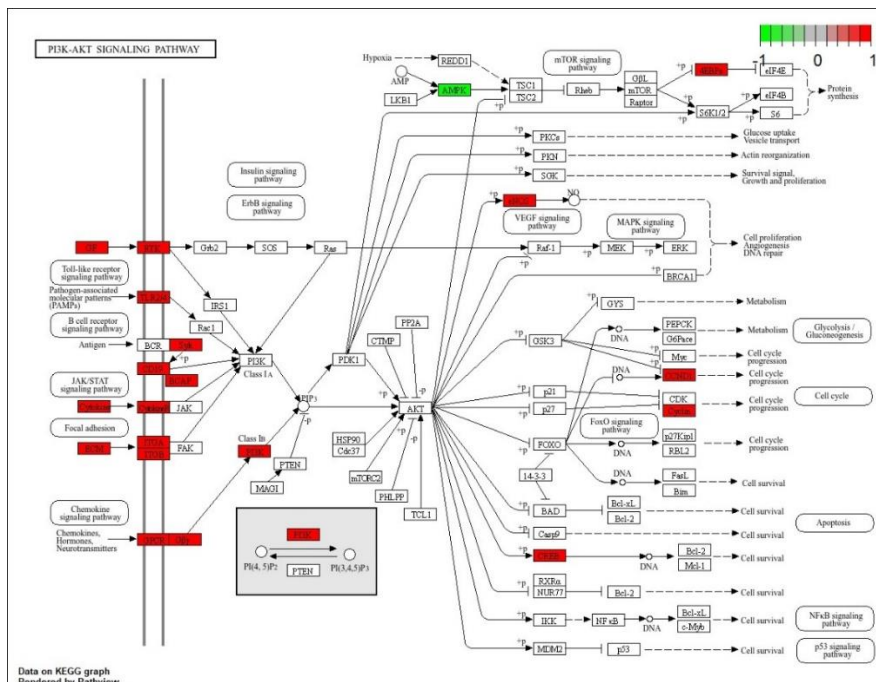
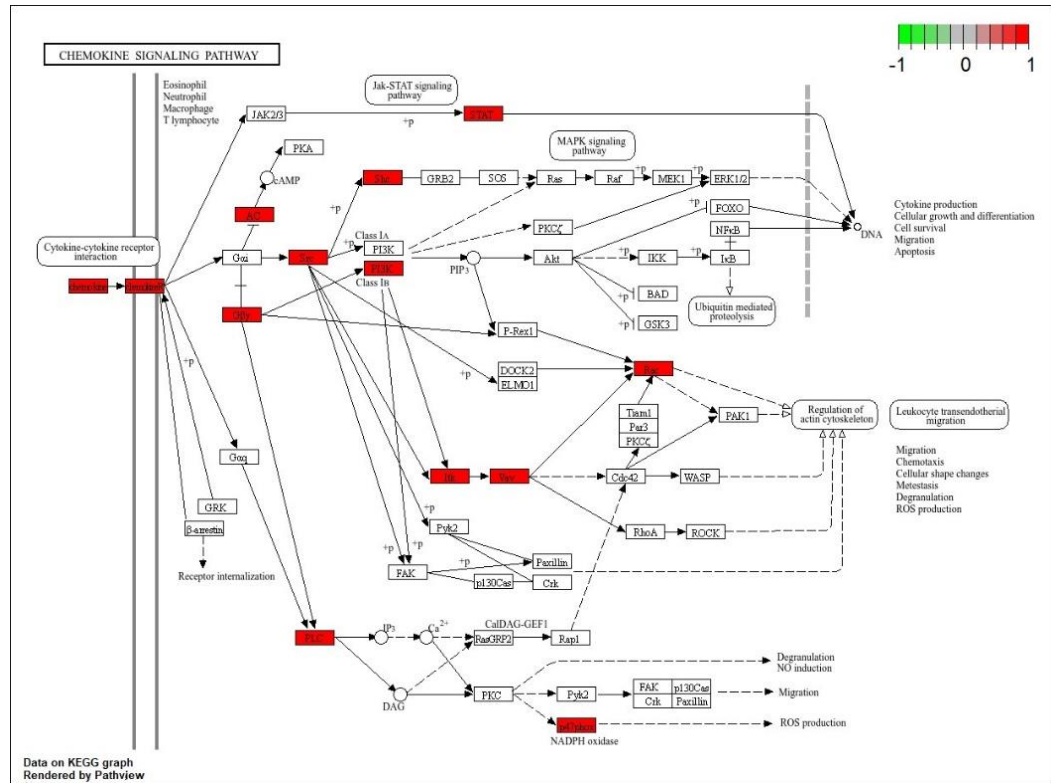


Figura 20.- Genes sub y sobreexpresados en el efecto de la interacción infección-tratamiento, que participan en la vía PI3K-AKT. A) 5 días y

A)





C)

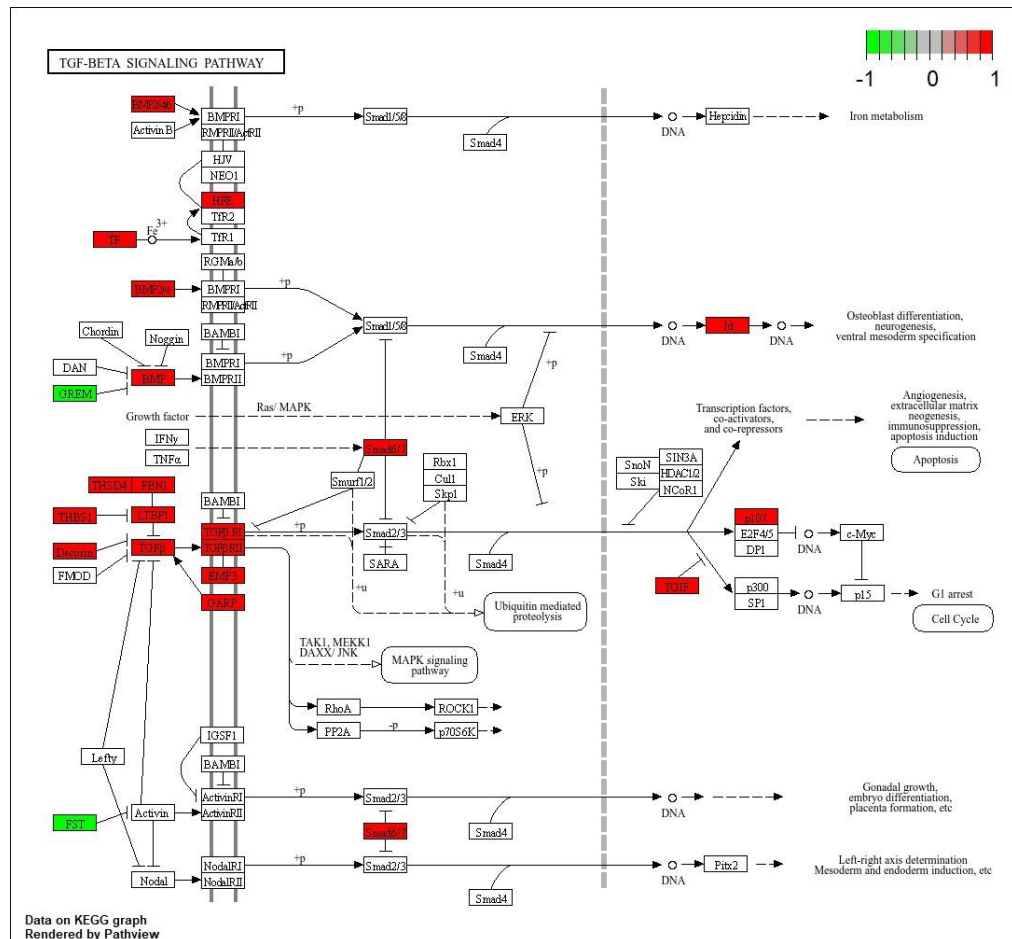


Figura 21.- Genes sub y sobreexpresados en el efecto de la interacción infección-tratamiento, que participan en la vía: A) TNF, B) quimiocinas y C) TGF-beta, en el tiempo de 2 meses post tratamiento. Los genes sobreexpresados se muestran en rojo, y los subexpresados en verde.

En la tabla 6 se muestra el resumen de todas las vías relacionadas a neuroinflamación en donde participan los DEGs identificados en ratas

infectadas no tratadas, y en ratas infectadas tratadas. En ambos tiempos de evaluación, se observa que los DEGs identificados en ratas infectadas no tratadas, participan en la vía Nf-kB y TNF, siendo mayor el número de genes sobreexpresados que participan en la vía Nf-kB a los 2 meses de evaluación; adicionalmente a los 2 meses, los DEGs identificados participan en 2 vías adicionales MAPK y PI3k-AKT. Mientras que, en ratas infectadas tratadas, en ambos tiempos de evaluación, los DEGs identificados también participan en estas dos ultima vías (MAPK y PI3k-AKT), siendo mayor el número de genes sobreexpresados que participan en estas vías a los 2 meses de evaluación; así mismo, en el tiempo de 2 meses post tratamiento, los DEGs identificados participan además en la vía TNF, quimioquinas y TGF-beta. Adicionalmente, la tabla 7 resume los genes identificados en la base de datos de AMIGO2 en los diferentes grupos. En ella se observa la prevalencia de genes asociados a la activación de microglía y astrocitos, tanto en el efecto de la infección en ratas sin tratamiento como bajo tratamiento.

Tabla 6. Vías relacionadas a neuroinflamación en las que participan los DEGs identificados en ratas infectadas no tratadas (efecto de la infección en ratas no

tratadas) y ratas infectadas tratadas (efecto de la interacción infección-tratamiento), a los 5 días y 2 meses de evaluación.

Tiempo de evaluación	Efecto de la infección en ratas no tratadas		Efecto de la interacción infección-tratamiento	
	Vías	# de genes	Vías	# de genes
5 días	□ Nf-κB	5 (↑)		
	□ TNF	7 (↑)		
			□ MAPK	2 (↑) 3 (↓)
			□ PI3K-AKT	3 (↑) 1 (↓)
2 meses	□ Nf-κB	23 (↑)		
	□ TNF	4 (↑)	□ TNF	31 (↑) 1 (↓)
	□ MAPK	2 (↑) 3 (↓)	□ MAPK	24 (↑) 3 (↓)
	□ PI3K-AKT	2 (↑) 3 (↓)	□ PI3K-AKT	20 (↑) 1 (↓)
			□ Quimioquinas	13 (↑)
			□ TGF-beta	20 (↑) 2 (↓)

Tabla 7. Genes relacionados a neuroinflamación identificados en ratas infectadas no tratadas (efecto de la infección en ratas no tratadas) y ratas infectadas tratadas (efecto de la interacción infección-tratamiento)

Tiempo de evaluación	Efecto de la infección en ratas sin tratamiento		Efecto de la interacción infección-tratamiento	
	Genes	Anotación	Genes	Anotación
5 días	C1qa	Activación de células microgliales	Kcnj8	Activación de células microgliales
	Grn	Activación de astrocitos implicada en la respuesta inmunitaria.		
	Itgam	Activación de células microgliales		
	Tlr1	Activación de células microgliales		
	Tyrobp	Activación de la microglía implicada en la respuesta inmunitaria.		
2 meses	C1qa	Activación de células microgliales	Grn	Activación de astrocitos implicada en la respuesta inmunitaria.
	Tyrobp	Activación de la microglía implicada en la respuesta inmunitaria.	C1qa	Activación de células microgliales
			Casp1	Activación de células microgliales
			Csf1r	Activación de células microgliales
			Cx3cr1	Activación de células microgliales
			Il1b	Activación de astrocitos.
			Itgam	Activación de células microgliales
			P2ry1	Activación de células microgliales
			P2ry2	Activación de células microgliales
			Smo	Activación de astrocitos.
			Tlr1	Activación de células microgliales
			Tlr2	Activación de células microgliales
			Tlr3	Activación de células microgliales
			Tlr4	Activación de células microgliales

VII. DISCUSIÓN

Mediante el análisis de los datos obtenidos del RNA-seq se evaluó la calidad de estas, se determinó el número de DEGs en el modelo murino de NCC con y sin tratamiento antihelmíntico, junto con el enriquecimiento de términos GO y la identificación de genes y vías relacionadas a neuroinflamación. En ambos grupos los genes sobreexpresados estuvieron relacionados a procesos biológicos asociados a la respuesta inmune. Además, en el efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas infectadas tratadas vs ratas no infectadas tratadas), se observó sobreexpresión de genes implicados en la matriz extracelular y formación de colágeno. Por otro lado, a los 2 meses post tratamiento antihelmíntico, los genes subexpresados en ratas infectadas tratadas estuvieron asociados con la transmisión sináptica, la actividad neuronal y los canales iónicos (Figura 15). También los DEGs identificados en ratas infectadas participan principalmente en vías de señalización relacionadas con neuroinflamación como Nf-kB, TNF; mientras que, en ratas infectadas tratadas, los DEGs participan en las vías de señalización de TNF, MAPK, PI3K-AKT, quimioquinas y TGF-beta (Tabla 6). Adicionalmente, también se identificaron DEGs asociados a neuroinflamación que participan en la activación de astrocitos y microglías en ratas con NCC tratadas y no tratadas.

En cuanto al control de calidad, mapeo y conteo de las lecturas obtenidas del RNAseq. Los resultados del control de calidad mostraron lecturas comparables a estudios publicados de RNA-seq (66–68). En primer lugar, el gráfico de *Mean*

Quality Score (Figura 2 B), mostró un PHRED-score superior a 30, este *phred score* implica que la probabilidad de un error en la asignación de una base es de solo 0.1%, lo que implica que las bases se han identificado correctamente el 99.39% de las veces (69). Este valor de *score* es consistente con investigaciones anteriores que también reportan altas calidades en sus secuencias. Por ejemplo, un estudio transcriptómico del cerebro de ratones en diferentes estados fisiológicos mostró PHRED-scores similares (68), al igual a otro estudio empleando cerebro de ratas (66). En cuanto al contenido de GC (*Per sequence GC Content*) de las lecturas mostraron una distribución normal, sin embargo, se observó 2 picos, el primero cercano a 43% que correspondería al porcentaje de GC esperado para las secuencias de *Rattus norvergicus*, mientras que el segundo pico cercano a 53% probablemente podría indicar regiones duplicadas de secuencias específicas (64,65). En cuanto a los valores de *Per Sequence Quality* (Figura 2C) este fue mayor al 30, similares valores obtenido en otros estudios (66,72). Se puede concluir que se obtuvieron lecturas de buena calidad, libres de adaptadores y con un PHRED-score superior a 30.

En cuanto a la tasa de mapeo este estuvo entre 93.4% - 97.1% (Figura 3A). reflejando un alto porcentaje de precisión en el mapeo con el genoma de referencia. Las tasas de mapeo menores a 70% son considerados no adecuados, por ejemplo, en estudios previos se ha reportado la eliminación de muestras con un porcentaje de mapeo menor a 70% (68). Después del mapeo, se obtuvo una tasa de conteo entre el 76.60% - 82.60% (Figura 3B) las lecturas no asignadas, podrían reflejar desafíos técnicos comunes, como la ambigüedad en

regiones repetitivas o la falta de anotaciones completas en el genoma de referencia (58). Las altas tasas de mapeo y conteo respaldan la confiabilidad de los datos generados y proporcionan una base sólida para los análisis posteriores.

Los resultados exploratorios empleando gráficos PCA, mostraron que los grupos para la evaluación del efecto del tratamiento en ratas infectadas (ratas infectadas tratadas con antihelmínticos versus ratas infectadas sin antihelmínticos) no presentaron un agrupamiento de las réplicas en cada grupo (Figura 4). La distribución homogénea de las muestras entre estos dos grupos podría sugerir una ausencia de efecto del tratamiento o la necesidad de incrementar el tamaño muestral (73–75). En relación con el efecto de la infección en ratas no tratadas (ratas infectadas versus ratas no infectadas) y en el efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas infectadas tratadas versus ratas no infectadas tratadas) se observó una tendencia al agruparse las muestras de acuerdo con las condiciones (Figura 4).

En el análisis de la expresión diferencial entre ratas infectadas tratadas con antihelmínticos versus ratas infectadas sin antihelmínticos (efecto del tratamiento en ratas infectadas), no se identificó DEGs en el tiempo de 5 días post tratamiento antihelmíntico, lo que sugiere que el tratamiento no tuvo un impacto en la expresión génica en este tiempo. Esto podría deberse a la baja dosis de antihelmínticos empleados (37 mg/Kg de oxfendazol y 50 mg/kg de praziquantel por 9 días). En el estudio reportado por Castillo et al., 2024, usaron

dosis altas de estos mismos antihelmínticos (100 mg/Kg oxfendazol con 100 mg/Kg praziquantel por 7 días) para el tratamiento de ratas con NCC, y obtuvieron un alto porcentaje de daño en el cisticerco, así como un incremento de la inflamación (31). En el estudio realizado por Herrera (2017), el tratamiento con praziquantel y albendazol (90 mg/kg y 74 mg/kg) indujo un incremento en la expresión de genes proinflamatorios como IL-6 e IFN en el segundo día de tratamiento, seguido de una disminución a los cinco días (13). En otro estudio con este modelo emplearon una sola dosis alta del antihelmíntico praziquantel (100mg/kg) y evaluaron el efecto a los 2 y 5 días post tratamiento, en este estudio observaron un aumento de la inflamación y se asoció a la localización del cisticerco (14). Estos estudios muestran que la dosis de antihelmínticos utilizados en diferentes modelos animales de NCC varían, pero en todos concluyen que existe un efecto del tratamiento. Por lo tanto, la dosis de antihelmínticos que se usó en la presente investigación puede no haber sido suficiente para generar un efecto en etapas tempranas de la infección.

Por el contrario, a los 2 meses post tratamiento, si se identificaron DEGs en ratas infectadas tratadas con antihelmínticos versus ratas infectadas sin tratamiento. Uno de los genes sobreexpresados fue el *Tgfb2* (Figura 5), el cual es particularmente interesante, ya que este gen está involucrado en la señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) que desempeña un papel crucial en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular, así como en la respuesta inmune (77,78) . Adicionalmente, se ha reportado que alteraciones en la expresión génica de *Tgfb2* en el desarrollo y

progresión de la Alzheimer (79). Estas alteraciones están relacionadas con procesos de neuroinflamación. La discrepancia entre el número de DEGs entre 5 días y 2 meses post tratamiento antihelmíntico se podría deber a varias causas, entre ellas la baja dosis de antihelmínticos empleados, así como el número de replicas en cada grupo y la calidad del RNA, que son variables que pueden contribuir a las diferencias observadas en la detección de genes (60,74,80). Con respecto al número de replicas, en estos grupos se trabajó con 3 réplicas para el tiempo de 5 días, y 2 réplicas para el tiempo de 2 meses; un mayor número de réplicas produce datos estadísticamente más sólidos, lo que permite identificar genes expresados diferencialmente y estimar los niveles de expresión con mayor precisión (74). Además, al trabajar con animales es necesario un mayor número de replicas en comparación con trabajos *in vitro* porque es más práctico controlar las variaciones (80). Por otro lado, los valores de RIN de algunas muestras fueron menores a 6.4 en el tiempo de 5 días (Tabla 1), por lo que se incluyó esa variable en el análisis. Se ha reportado que los valores más bajos de RIN se asocian con un menor número de genes expresados diferencialmente (60), lo cual esto también podría explicar porque no se observan DEGs en el tiempo de 5 días.

En el análisis de expresión diferencial entre ratas infectadas versus ratas no infectadas (evaluación del efecto de la infección en ratas no tratadas), se observó que la infección tiene un efecto en la expresión génica, identificándose 336 DEGs a los 5 días de evaluación y 156 DEGs a los 2 meses de evaluación. La disminución en el número de DEGs en el tiempo podría reflejar una

adaptación o resolución de la respuesta inmune inicial. En el modelo de ratas se ha reportado que ha inicios de la infección por *Taenia solium*, existe una respuesta inflamatoria más pronunciada (81). Siendo tal vez el parásito modulador de la respuesta inmune o del hospedero evitando el daño. En otro estudio donde se evaluó el efecto de la infección de *Taenia asiática*, se reportó un número menor de DEGs en las etapas tempranas de la infección (día 15), en comparación con fases posteriores (día 75) (49). En este caso puntual, se justificó el aumento de estos DEGs debido a que en las primeras etapas aún no se involucran procesos más complejos, como fibrosis, proliferación y reparación tisular, que se activan en fases posteriores (49). Ambos tiempos comparte 88 DEGs (87 genes sobreexpresados y 1 gen subexpresado) tiempos indica un conjunto de genes consistentemente afectados por la infección.

Dado que el efecto del tratamiento por sí solo no permitió identificar una gran variedad de DEGs, se evaluó adicionalmente el efecto de la interacción de infección y tratamiento (ratas infectadas tratadas vs. no infectadas tratadas). En este contraste no se analiza el tratamiento en forma aislada, sino la infección modulada por la presencia del tratamiento, lo que permite explorar posibles interacciones entre ambos factores.

Con este enfoque se incrementó la potencia del análisis y, en consecuencia, el número de genes detectables. A los dos meses se observaron 1,613 DEGs, cifra superior a la obtenida en el contraste de infección sin tratamiento. Este patrón sugiere que, en presencia de antihelmínticos, la infección no solo mantiene, sino que amplifica las diferencias transcriptómicas a lo largo del tiempo, lo cual

es consistente con una modulación asociada al tratamiento. Sin embargo, esta interpretación debe considerarse indirecta, dado que el tratamiento se mantiene constante en los grupos comparados.

La identificación de DEGs en el efecto de la infección en ratas no tratadas (ratas infectadas versus ratas no infectadas), y efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas infectadas tratadas versus ratas no infectadas tratadas), permitió realizar el análisis de enriquecimiento de términos de GO. Los genes sobreexpresados en ambas evaluaciones y tiempos (5 días y 2 meses) estuvieron asociados principalmente con procesos biológicos relacionados con la respuesta inmune. Esto es consistente con estudios previos de RNA-seq en modelos animales para el estudio de agentes patógenos que afectan el SNC como *Toxoplasma gondii* y *Neospora caninum*, donde los términos GO se relacionaron con procesos inmunitarios (17,18,22).

En cuanto a los componentes celulares, se observó que los genes sobre expresados en ratas infectadas que recibieron el tratamiento antihelmíntico están asociados con la matriz extracelular y la formación de colágeno (Figura 11 y 13), lo cual sugiere que el tratamiento promueve la sobreexpresión de estos genes. Siendo el colágeno un componente clave en el proceso de fibrosis (82). Estudios han descrito el aumento de la fibrosis en el proceso de infección en el modelo de rata de NCC, sin embargo, aún no se ha descrito la fibrosis considerando la variable tratamiento (8,81). Adicionalmente, se ha descrito en el modelo de cerdo de NCC que el aumento y formación de colágeno se asocia a convulsiones (83).

Uno de los hallazgos más relevantes en las ratas donde se evaluó el efecto de la interacción infección-tratamiento, a los 2 meses postratamiento (Figura 15), fue la subexpresión de genes relacionados con la transmisión sináptica, la actividad neuronal y los canales iónicos, lo que sugiere una posible disfunción en la comunicación neuronal. La alteración de la transmisión sináptica podría estar asociada con déficits cognitivos y disfunción neuronal persistente(84). En NCC, se ha reportado deterioro cognitivo en pacientes con esta enfermedad, (84,85); así mismo en el modelo animal de rata se ha demostrado una reducción en la memoria de trabajo espacial, así como en la densidad de neuronas en el hipocampo (86). Este deterioro cognitivo en NCC podría estar relacionado con la inflamación neuroinmune crónica. Estudios previos han demostrado que la inflamación inducida por infecciones parasitarias puede alterar la plasticidad sináptica y afectar la homeostasis de neurotransmisores, lo que podría explicar los cambios en la expresión génica observados en el presente estudio (18,47). Con respecto a genes implicados en neuroinflamación, se ha observado que los genes sobreexpresados en ambas evaluaciones y tiempos están asociados con la activación de microglías y astrocitos, que son células inmunológicas del SNC que participan en la respuesta inmune y la inflamación cerebral (44,87). Entre los genes destacados en la activación de microglías en ratas con NCC se encuentran *C1qa* y *Tyrbp*. El gen *C1qa* codifica para la proteína C1q, cuya sobreexpresión puede exacerbar la neuroinflamación en el SNC (88). En el modelo animal para el estudio de Alzheimer con nocaout de *C1qa*, se observó una reducción del 50% en los marcadores de activación glial, lo que sugiere un papel importante en la regulación de la inflamación cerebral (89). Por otro lado,

Tyrobp (también conocido como DAP12) actúa como un adaptador de señalización en células inmunes, incluidas las microglías (90). Su sobreexpresión intensifica las respuestas inflamatorias y la activación celular en el cerebro, contribuyendo potencialmente a enfermedades neurodegenerativas (90). Estos genes podrían ser determinantes en la neuroinflamación causada por *Taenia solium*. Por otro lado, entre los genes que participan en la activación de astrocitos, están Grn, IL1b y Smo. Se ha reportado que niveles elevados de IL-1b en diferentes enfermedades del SNC contribuyen a la neuroinflamación (8,91). El gen Grn regula la activación de astrocitos, favoreciendo la producción de citoquinas inflamatorias, lo que amplifica la neuroinflamación (92).

El gen Smo, al activar la vía de señalización de Hedgehog, regula tanto la respuesta inflamatoria en astrocitos como la respuesta a la lesión neuronal, afectando la reparación del tejido cerebral y contribuyendo al daño a largo plazo. (93)

En relación a la participación de los DEGs en las vías asociadas a neuroinflamación, se observó una activación de las vías Nf- κ B y TNF, tanto a los 5 días como a los 2 meses de evaluación en ratas infectadas no tratadas. Se ha reportado que la vía Nf- κ B está envuelto en la activación de microglías y astrocitos promoviendo un ambiente neuroinflamatorio (41), por lo que se sugiere que, a los 5 días, la activación de la vía Nf- κ B N podría estar asociada con una respuesta neuroinflamatoria inicial o aguda. Así mismo, la

sobreexpresión de CXCL10 en la vía Nf- κ B sugiere un reclutamiento activo de leucocitos al SNC y la mediación de la inflamación (94). Por otro lado, la sobreexpresión de RIP3 y MLKL en la vía TNF sugiere que algunas células podrían estar experimentando necroptosis (95). Mientras que, a los 2 meses, la sobreexpresión de un gran número de genes que participa en la vía Nf- κ B sugiere la persistencia o progresión hacia una inflamación crónica, lo cual también ha sido descrito en enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer y Parkinson, donde la activación sostenida de microglías y vías inflamatorias contribuye al daño neuronal y la progresión de la enfermedad (72,90,96). Las vías MAPK y PI3K-AKT también están desreguladas a los 2 meses, lo cual podría promover un entorno neuroinflamatorio crónico. Por ejemplo, se ha reportado que la señalización anormal de PI3K-AKT en el cerebro promueve la neuroinflamación crónica ocasionado por la microglía(97). Además, el gen Nur77 está subexpresado en la vía MAPK y PI3K-AKT, y se ha reportado que su silenciamiento incrementa la respuesta inflamatoria de las microglías (98)

En ratas en donde se evaluó el efecto de la interacción infección-tratamiento, la respuesta inflamatoria mostró un patrón más complejo, en donde las vías MAPK y PI3K-AKT están desreguladas a los 5 y 2 meses post tratamiento. A los 5 días postratamiento, la subexpresión de MKP podría indicar menor control sobre la activación de MAPK y persistencia de la inflamación, debido a que se ha reportado que la subexpresión de MKP-1 activa la vía MAPK e incrementa microglías M1 y factores proinflamatorios (99). Por otro lado, la sobreexpresión de TRADD sugiere que la vía NF- κ B está activada, contribuyendo a la inflamación, debido a que se ha reportado que la sobreexpresión de TRADD conduce a la activación de NF- κ B (100). A los 2

meses postratamiento, se observó una mayor desregulación de las vías de señalización, lo que sugiere que la inflamación persiste e incluso se amplifica. La activación sostenida de MAPK puede estar contribuyendo al mantenimiento de la inflamación crónica (42), mientras que la subexpresión de MEF2C (101) sugiere un impacto negativo en la plasticidad sináptica y la neuroprotección, lo que podría estar relacionado con daño neuronal.

La persistencia de la activación de la vía TNF sugiere inflamación crónica y posible neurotoxicidad (102). La activación sostenida de la vía de las quimioquinas sugiere que las células inmunitarias siguen infiltrando el SNC (103), lo que puede mantener la inflamación en el tiempo. Finalmente, la participación de la vía TGF-beta sugiere una posible respuesta neuroprotectora, ya que esta vía se ha descrito como un regulador de la inflamación en diversos contextos (104,105) .

VIII. CONCLUSIONES

- Los datos de RNA-Seq obtenidos a partir de tejido cerebral de ratas con NCC, con y sin tratamiento antihelmíntico, y sus respectivos controles, mostraron adecuada calidad después de la remoción de adaptadores, con valores de PHRED>30. Además, las lecturas presentaron altas tasas de mapeo (93.4%–97.1%) y conteo (76.6%–82.6%), lo que permitió un análisis confiable para los siguientes pasos.
- Se identificaron DEGs en la evaluación de la infección en ratas no tratadas, y en el efecto de la interacción infección-tratamiento en los 2 tiempos de

evaluación. Sin embargo, en el caso del efecto del tratamiento en ratas infectadas, se encontró DEGs solo en el tiempo de 2 meses post tratamiento antihelmíntico. En el efecto de la interacción infección-tratamiento, se identificaron genes sobreexpresados que enriquecieron términos GO asociados con respuesta inmune, matriz extracelular y formación de colágeno, lo que sugiere el desarrollo de fibrosis cerebral; mientras que los genes subexpresados enriquecieron términos GO relacionados con transmisión sináptica, actividad neuronal y canales iónicos, lo que podría vincularse con déficits cognitivos y disfunción neuronal. Los DEGs enriquecidos en el efecto de la infección se asociaron principalmente con respuesta inmunológica y el complejo de inflamasoma.

- Los DEGs estuvieron vinculados con procesos de neuroinflamación, identificándose genes responsables de la activación de microglías y astrocitos. En cuanto a las vías el efecto de la infección se relacionó con las vías NF- κ B y TNF, indicando una transición de inflamación aguda a crónica. En cuanto a la interacción infección-tratamiento, se identificó las vías MAPK y PI3K-AKT, a los 2 meses postratamiento se observaron otras vías adicionales como quimioquinas y TGF- β , lo que evidencia una posible persistencia de la respuesta inflamatoria.

IX. RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES

- Se colocaron solo dos réplicas por grupo (infectadas tratadas y no tratadas del tiempo de 2 meses), situación que no se repitió en los demás. Se recomienda aumentar el número de réplicas para fortalecer los resultados y la reproducibilidad.
- Se analizaron principalmente en dos tiempos (5 días y 2 meses), sin cubrir fases intermedias o más prolongadas. Se recomienda incluir más tiempos postratamiento para comprender mejor la dinámica de la neuroinflamación.
- Los DEGs y vías enriquecidas no fueron confirmados con técnicas adicionales, se recomienda validar la expresión de genes clave (*Spp1*, *Postn*, *Tgfbr2*, *Necab1*, *IL-1 β* , *IL-1 α* , *iNOS* (*NOS2*), *NRP1*, *Necab1*, *MMP-2*) mediante otras técnicas como inmunohistoquímica, western blot u RT-qPCR.
- No fue posible diferenciar materia blanca y gris, lo que limita la interpretación espacial de los hallazgos. El efecto del tratamiento depende del tipo de tejido, pues la inflamación puede variar entre materia blanca y gris, se recomienda implementar RNA-seq espacial para localizar con mayor precisión los procesos inflamatorios.

X. REFERENCIAS

1. Garcia HH. Neurocysticercosis. *Neurol Clin* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Jul 9];36(4):851–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30366559/>
2. Garcia HH, Gonzalez AE, Gilman RH. *Taenia solium* Cysticercosis and Its Impact in Neurological Disease. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2023 Jul 9];33(3). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32461308/>
3. Garcia HH, Nash TE, Del Brutto OH. Clinical symptoms, diagnosis, and treatment of neurocysticercosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2023 Jul 10];13(12):1202–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25453460/>
4. Herrick JA, Bustos JA, Clapham P, Garcia HH, Loeb JA. Unique Characteristics of Epilepsy Development in Neurocysticercosis. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2023 Jul 9];103(2):639. Available from: </pmc/articles/PMC7410468/>
5. Del Brutto OH. Human Neurocysticercosis: An Overview. *Pathogens* [Internet]. 2022 Oct 1 [cited 2023 Jul 9];11(10). Available from: </pmc/articles/PMC9607454/>
6. Cangalaya C, Zimic M, Marzal M, González AE, Guerra-Giraldez C, Mahanty S, et al. Inflammation Caused by Praziquantel Treatment Depends on the Location of the *Taenia solium* Cysticercus in Porcine Neurocysticercosis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015 Dec 11 [cited 2023 Jul 9];9(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26658257/>
7. Prodjinotho UF, Lema J, Lacordia M, Schmidt V, Vejzagic N, Sikasunge C, et al. Host immune responses during *Taenia solium* Neurocysticercosis infection and treatment. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2020 Apr 1 [cited 2023 Jul 9];14(4):1–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32298263/>
8. Carmen-Orozco RP, Dávila-Villacorta DG, Delgado-Kamiché AD, Celiz RH, Trompeter G, Sutherland G, et al. Changes in inflammatory gene expression in brain tissue adjacent and distant to a viable cyst in a rat model for neurocysticercosis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2023 Jul 9];15(4). Available from: </pmc/articles/PMC8104410/>
9. Mahanty S, Orrego MA, Cangalaya C, Adrianzen MP, Arroyo G, Calcina J, et al. TNF- α blockade suppresses pericystic inflammation

- following anthelmintic treatment in porcine neurocysticercosis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2017 Nov 30 [cited 2023 Jul 10];11(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29190292/>
10. Kölliker-Frers R, Udovin L, Otero-Losada M, Kobiec T, Herrera MI, Palacios J, et al. Neuroinflammation: An Integrating Overview of Reactive-Neuroimmune Cell Interactions in Health and Disease. *Mediators Inflamm*. 2021;2021.
 11. Garcia HH, Verastegui MR, Arroyo G, Bustos JA, Gilman RH. New animal models of neurocysticercosis can help understand epileptogenesis in neuroinfection. *Front Mol Neurosci* [Internet]. 2022 Nov 16 [cited 2024 Apr 11];15. Available from: </pmc/articles/PMC9708716/>
 12. Verastegui MR, Mejia A, Clark T, Gavidia CM, Mamani J, Ccopa F, et al. Novel Rat Model for Neurocysticercosis Using *Taenia solium*. *Am J Pathol* [Internet]. 2015 Aug 1 [cited 2023 Jul 9];185(8):2259. Available from: </pmc/articles/PMC4530126/>
 13. Herrera Arrasco LE. Efecto de un tratamiento antihelmíntico combinado sobre la respuesta inflamatoria en neurocisticercosis porcina. 2017 [cited 2023 Jul 11]; Available from: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/864>
 14. Stark R, Grzelak M, Hadfield J. RNA sequencing: the teenage years. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2023 Jul 10];20(11):631–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31341269/>
 15. Mkandawire TT, Sateriale A. The Long and Short of Next Generation Sequencing for *Cryptosporidium* Research. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022 Mar 28;12:871860.
 16. Lu XM, Batugedara G, Lee M, Prudhomme J, Bunnik EM, Le Roch KG. Nascent RNA sequencing reveals mechanisms of gene regulation in the human malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Nucleic Acids Res* [Internet]. 2017 Jul 7 [cited 2023 Jul 10];45(13):7825. Available from: </pmc/articles/PMC5737683/>
 17. Hu RS, He JJ, Elsheikha HM, Zou Y, Ehsan M, Ma QN, et al. Transcriptomic Profiling of Mouse Brain During Acute and Chronic Infections by *Toxoplasma gondii* Oocysts. *Front Microbiol* [Internet]. 2020 Oct 19 [cited 2024 Feb 14];11. Available from: </pmc/articles/PMC7604304/>
 18. Tanaka S, Nishimura M, Ihara F, Yamagishi J, Suzuki Y, Nishikawa Y. Transcriptome analysis of mouse brain infected with *toxoplasma gondii*. *Infect Immun* [Internet]. 2013 [cited 2023 Jul

- 20];81(10):3609–19. Available from:
<https://journals.asm.org/doi/10.1128/iai.00439-13>
19. Zhang S. Comparative Transcriptomic Analysis of the Larval and Adult Stages of *Taenia pisiformis*. *Genes (Basel)* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2023 Jul 10];10(7). Available from: [/pmc/articles/PMC6678355/](https://pmc/articles/PMC6678355/)
 20. Li WH, Zhang NZ, Yue L, Yang Y, Li L, Yan HB, et al. Transcriptomic analysis of the larva *Taenia multiceps*. *Res Vet Sci* [Internet]. 2017 Dec 1 [cited 2024 Apr 8];115:407–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28735242/>
 21. Li WH, Yang Y, Zhang NZ, Wang JK, Liu YJ, Li L, et al. Comparative Transcriptome Analyses of the Developmental Stages of *Taenia multiceps*. *Front Vet Sci*. 2021 Jul 5;8:677045.
 22. Nishimura M, Tanaka S, Ihara F, Muroi Y, Yamagishi J, Furuoka H, et al. Transcriptome and Histopathological Changes in Mouse Brain Infected with *Neospora caninum*. *Scientific Reports* 2015 5:1 [Internet]. 2015 Jan 21 [cited 2023 Jul 20];5(1):1–11. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep07936>
 23. Gripper LB, Welburn SC. Neurocysticercosis infection and disease—A review. *Acta Trop*. 2017 Feb 1;166:218–24.
 24. Del Brutto OH, Nash TE, White AC, Rajshekhar V, Wilkins PP, Singh G, et al. Revised diagnostic criteria for neurocysticercosis. *J Neurol Sci*. 2017 Jan 15;372:202–10.
 25. Fogang YF, Savadogo AA, Camara M, Toffa DH, Basse A, Sow AD, et al. Managing neurocysticercosis: challenges and solutions. *Int J Gen Med* [Internet]. 2015 Oct 16 [cited 2023 Jul 11];8:333. Available from: [/pmc/articles/PMC4621219/](https://pmc/articles/PMC4621219/)
 26. Pineda-Reyes R, White AC. Neurocysticercosis: an update on diagnosis, treatment, and prevention. *Curr Opin Infect Dis* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2023 Jul 10];35(3):246–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35665719/>
 27. White AC, Coyle CM, Rajshekhar V, Singh G, Hauser WA, Mohanty A, et al. Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis* [Internet]. 2018 Apr 3 [cited 2025 Mar 27];66(8):e49–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29481580/>

28. Overbosch D, van de Nes JCM, Groll E, Diekmann HW, Polderman AM, Mattie H. Penetration of praziquantel into cerebrospinal fluid and cysticerci in human cysticercosis. *Eur J Clin Pharmacol* [Internet]. 1987 May [cited 2024 Jul 18];33(3):287–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3691616/>
29. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 14th Edition | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [cited 2024 Jul 18]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/book.aspx?bookID=3191>
30. Gutiérrez Loli RM. Efecto del pretratamiento antiinflamatorio en las respuestas Th17, Treg y apoptosis en el granuloma de neurocisticercosis porcina. 2019 [cited 2023 Jul 10]; Available from: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/6657>
31. Castillo G, Fustamante L, Delgado-Kamich AD, Camen-Orozco RP, Clark T, Bernal E, et al. Understanding the pathogenic mechanisms and therapeutic effects in neurocysticercosis. *Brain Pathology* [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 13];e13237. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/bpa.13237>
32. Arora N, Tripathi S, Kumar P, Mondal P, Mishra A, Prasad A. Recent advancements and new perspectives in animal models for Neurocysticercosis immunopathogenesis. *Parasite Immunol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2023 Jul 19];39(7). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28467600/>
33. Carmen-Orozco RP, Dávila-Villacorta DG, Cauna Y, Bernal-Teran EG, Bitterfeld L, Sutherland GL, et al. Blood-brain barrier disruption and angiogenesis in a rat model for neurocysticercosis. *J Neurosci Res* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2023 Jul 9];97(2):137–48. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30315659/>
34. Mejia Maza A, Carmen-Orozco RP, Carter ES, Dávila-Villacorta DG, Castillo G, Morales JD, et al. Axonal swellings and spheroids: a new insight into the pathology of neurocysticercosis. *Brain Pathol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2023 Jul 19];29(3):425–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30368965/>
35. Shabab T, Khanabdali R, Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Mohan G. Neuroinflammation pathways: a general review. *Int J Neurosci* [Internet]. 2017 Jul 3 [cited 2024 Apr 18];127(7):624–33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27412492/>
36. DiSabato DJ, Quan N, Godbout JP. Neuroinflammation: the devil is in the details. *J Neurochem* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Jul 20];139:136–53. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jnc.13607>

37. Bersano A, Engele J, Schäfer MKE. Neuroinflammation and Brain Disease. *BMC Neurol* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 May 1];23(1). Available from: [/pmc/articles/PMC10258999/](https://pmc/articles/PMC10258999/)
38. Voet S, Srinivasan S, Lamkanfi M, Loo G van. Inflammasomes in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *EMBO Mol Med* [Internet]. 2019 Jun [cited 2023 Jul 10];11(6):10248. Available from: [/pmc/articles/PMC6554670/](https://pmc/articles/PMC6554670/)
39. Lima Giacobbo B, Doorduyn J, Klein HC, Dierckx RAJO, Bromberg E, de Vries EFJ. Brain-Derived Neurotrophic Factor in Brain Disorders: Focus on Neuroinflammation. *Mol Neurobiol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Aug 4];56(5):3295. Available from: [/pmc/articles/PMC6476855/](https://pmc/articles/PMC6476855/)
40. Lawrence T. The Nuclear Factor NF- B Pathway in Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* [Internet]. 2009;1(6):a001651–a001651. Available from: <http://cshperspectives.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a001651>
41. Anilkumar S, Wright-Jin E. NF-κB as an Inducible Regulator of Inflammation in the Central Nervous System. *Cells* [Internet]. 2024 Mar 1 [cited 2025 Mar 16];13(6). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38534329/>
42. Kaminska B, Gozdz A, Zawadzka M, Ellert-Miklaszewska A, Lipko M. MAPK signal transduction underlying brain inflammation and gliosis as therapeutic target. *Anat Rec (Hoboken)* [Internet]. 2009 Dec [cited 2025 Mar 17];292(12):1902–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19943344/>
43. Aïd S, Bosetti F. Targeting cyclooxygenases-1 and -2 in neuroinflammation: therapeutic implications. *Biochimie* [Internet]. 2010 Jan [cited 2025 Apr 1];93(1):46. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3008299/>
44. Kwon HS, Koh SH. Neuroinflammation in neurodegenerative disorders: the roles of microglia and astrocytes. *Translational Neurodegeneration* 2020 9:1 [Internet]. 2020 Nov 26 [cited 2024 May 1];9(1):1–12. Available from: <https://translationalneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40035-020-00221-2>
45. Barbosa-Silva MC, Lima MN, Battaglini D, Robba C, Pelosi P, Rocco PRM, et al. Infectious disease-associated encephalopathies. *Crit Care* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 May 2];25(1):1–14. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-021-03659-6>

46. Tunali V, Korkmaz M. Emerging and Re-Emerging Parasitic Infections of the Central Nervous System (CNS) in Europe. *Infect Dis Rep* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 May 2];15(6):679–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37987400/>
47. Jex AR, Gasser RB, Schwarz EM. Transcriptomic Resources for Parasitic Nematodes of Veterinary Importance. *Trends Parasitol*. 2019 Jan 1;35(1):72–84.
48. Relat RMB, O'Connor RM. Cryptosporidium: host and parasite transcriptome in infection. *Curr Opin Microbiol*. 2020 Dec 1;58:138–45.
49. Men W qi, Xu S gang, Mou R. Hepatic transcriptome study of *Taenia asiatica* infection in suckling pigs. *Microb Pathog*. 2021 Mar 1;152:104598.
50. Liang P, Li Y, Mao L, Liu T, Zhang S, Ehsan M, et al. Transcriptome analysis and autophagy investigation of lovo cells stimulated with exosomes derived from *T. Asiatica* adult worms. *Microorganisms* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Apr 8];9(5). Available from: [/pmc/articles/PMC8147967/](https://pmc/articles/PMC8147967/)
51. Chen L, Liu T, Yang D, Nong X, Xie Y, Fu Y, et al. Analysis of codon usage patterns in *Taenia pisiformis* through annotated transcriptome data. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2013 Jan 25 [cited 2023 Jul 20];430(4):1344–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23268345/>
52. García-Montoya GM, Mesa-Arango JA, Isaza-Agudelo JP, Agudelo-Lopez SP, Cabarcas F, Barrera LF, et al. Transcriptome profiling of the cysticercus stage of the laboratory model *Taenia crassiceps*, strain ORF. *Acta Trop* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2023 Jul 20];154:50–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26571070/>
53. Castaneda-Carpio D, Gutierrez-Loli R, Maravi-Jaime J, Del SW, Villar-Davila V, Moyano LM, et al. From cyst to tapeworm: Transcriptome of *Taenia solium* in vitro activation and growth. *bioRxiv* [Internet]. 2025 Feb 5 [cited 2025 Mar 27];2025.02.04.636528. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.02.04.636528v1>
54. Babraham Bioinformatics - FastQC A Quality Control tool for High Throughput Sequence Data [Internet]. [cited 2023 Jul 20]. Available from: <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
55. Ewels P, Magnusson M, Lundin S, Käller M. MultiQC: Summarize analysis results for multiple tools and samples in a single report.

- Bioinformatics [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2023 Jul 20];32(19):3047–8. Available from: <https://multiqc.info/>
56. USADELLAB.org - Trimmomatic: A flexible read trimming tool for Illumina NGS data [Internet]. [cited 2023 Jul 20]. Available from: <http://www.usadellab.org/cms/?page=trimmomatic>
 57. Dobin A, Davis CA, Schlesinger F, Drenkow J, Zaleski C, Jha S, et al. STAR: ultrafast universal RNA-seq aligner. *Bioinformatics* [Internet]. 2013 Jan [cited 2024 May 2];29(1):15. Available from: [/pmc/articles/PMC3530905/](https://pmc/articles/PMC3530905/)
 58. Liao Y, Smyth GK, Shi W. featureCounts: an efficient general purpose program for assigning sequence reads to genomic features. *Bioinformatics* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2023 Jul 20];30(7):923–30. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/bioinformatics/btt656>
 59. Love MI, Huber W, Anders S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biol* [Internet]. 2014 Dec 5 [cited 2023 Jul 20];15(12):1–21. Available from: <https://genomebiology.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13059-014-0550-8>
 60. Gallego Romero I, Pai AA, Tung J, Gilad Y. RNA-seq: impact of RNA degradation on transcript quantification. *BMC Biol* [Internet]. 2014 May 30 [cited 2024 Apr 8];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24885439/>
 61. Bioconductor - org.Rn.eg.db [Internet]. [cited 2023 Jul 20]. Available from: <https://bioconductor.org/packages/release/data/annotation/html/org.Rn.eg.db.html>
 62. QIAGEN Bioinformatics Manuals [Internet]. [cited 2024 Apr 8]. Available from: https://resources.qiagenbioinformatics.com/manuals/clcgenomicsworkbench/current/index.php?manual=PCA_RNA_Seq.html
 63. EnhancedVolcano: publication-ready volcano plots with enhanced colouring and labeling [Internet]. [cited 2023 Jul 20]. Available from: <https://www.bioconductor.org/packages/devel/bioc/vignettes/EnhancedVolcano/inst/doc/EnhancedVolcano.html>
 64. Wu T, Hu E, Xu S, Chen M, Guo P, Dai Z, et al. clusterProfiler 4.0: A universal enrichment tool for interpreting omics data. *The Innovation*. 2021 Aug 28;2(3):100141.

65. Luo W, Brouwer C. Pathview: An R/Bioconductor package for pathway-based data integration and visualization. *Bioinformatics*. 2013 Jul 15;29(14):1830–1.
66. Kondiles BR, Wei H, Chaboub LS, Horner PJ, Wu JQ, Perlmutter SI. Transcriptome of rat subcortical white matter and spinal cord after spinal injury and cortical stimulation. *Scientific Data* 2021 8:1 [Internet]. 2021 Jul 15 [cited 2024 Nov 8];8(1):1–7. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41597-021-00953-4>
67. Agarwal D, Kuhns R, Dimitriou CN, Barlow E, Wahlin KJ, Enke RA. Bulk RNA sequencing analysis of developing human induced pluripotent cell-derived retinal organoids. *Scientific Data* 2022 9:1 [Internet]. 2022 Dec 9 [cited 2024 Nov 8];9(1):1–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41597-022-01853-x>
68. Todorov P V., Klein AB, Egerod KL, Clemmensen C, Pers TH. An RNA-seq atlas of mouse brain areas during fasting and diet-induced obesity. *Scientific Data* 2024 11:1 [Internet]. 2024 Jan 6 [cited 2024 Nov 9];11(1):1–8. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41597-023-02888-4>
69. Ewing B, Hillier LD, Wendl MC, Green P. Base-calling of automated sequencer traces using phred. I. Accuracy assessment. *Genome Res*. 1998;8(3):175–85.
70. Genome size and GC-percent in vertebrates as determined by flow cytometry: The triangular relationship - Vinogradov - 1998 - Cytometry - Wiley Online Library [Internet]. [cited 2024 Dec 11]. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/\(SICI\)1097-0320\(19980201\)31:2%3C100::AID-CYTO5%3E3.0.CO;2-Q](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/(SICI)1097-0320(19980201)31:2%3C100::AID-CYTO5%3E3.0.CO;2-Q)
71. Risso D, Schwartz K, Sherlock G, Dudoit S. GC-Content Normalization for RNA-Seq Data. *BMC Bioinformatics* [Internet]. 2011 Dec 17 [cited 2024 Dec 11];12(1):480. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3315510/>
72. Stefanova NA, Kolosova NG. The Rat Brain Transcriptome: From Infancy to Aging and Sporadic Alzheimer’s Disease-like Pathology. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 May 12];24(2):1462. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/2/1462/htm>
73. 02 Statistics & Experimental design – Introduction to RNA-seq [Internet]. [cited 2023 Jul 20]. Available from: <https://scienceparkstudygroup.github.io/rna-seq-lesson/02-experimental-design-considerations/index.html#16-power-analysis-how-many-samples-do-i-need>

74. Schurch NJ, Schofield P, Gierliński M, Cole C, Sherstnev A, Singh V, et al. How many biological replicates are needed in an RNA-seq experiment and which differential expression tool should you use? *RNA* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2024 May 2];22(6):839–51. Available from: [/pmc/articles/PMC4878611/](https://pmc/articles/PMC4878611/)
75. Lamarre S, Frasse P, Zouine M, Labourdette D, Sainderichin E, Hu G, et al. Optimization of an RNA-seq differential gene expression analysis depending on biological replicate number and library size. *Front Plant Sci* [Internet]. 2018 Feb 14 [cited 2024 Jul 16];9:108. Available from: [/pmc/articles/PMC5817962/](https://pmc/articles/PMC5817962/)
76. Cangalaya C, Zimic M, Marzal M, González AE, Guerra-Giraldez C, Mahanty S, et al. Inflammation Caused by Praziquantel Treatment Depends on the Location of the *Taenia solium* Cysticercus in Porcine Neurocysticercosis. *PLoS Negl Trop Dis* [Internet]. 2015 Dec 11 [cited 2024 May 2];9(12). Available from: [/pmc/articles/PMC4689503/](https://pmc/articles/PMC4689503/)
77. Yan T, Tan Y, Deng G, Sun Z, Liu B, Wang Y, et al. TGF- β induces GBM mesenchymal transition through upregulation of CLDN4 and nuclear translocation to activate TNF- α /NF- κ B signal pathway. *Cell Death Dis* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Aug 1];13(4). Available from: [/pmc/articles/PMC9008023/](https://pmc/articles/PMC9008023/)
78. Spittau B, Dokalis N, Prinz M. The Role of TGF β Signaling in Microglia Maturation and Activation. *Trends Immunol*. 2020 Sep 1;41(9):836–48.
79. Lau V, Ramer L, Tremblay ME. An aging, pathology burden, and glial senescence build-up hypothesis for late onset Alzheimer's disease. *Nature Communications* 2023 14:1 [Internet]. 2023 Mar 25 [cited 2025 Mar 31];14(1):1–16. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-023-37304-3>
80. Martyniuk CJ. Perspectives on transcriptomics in animal physiology studies. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 2020 Dec 1;250:110490.
81. Davila Villacorta DG. Evaluación de la respuesta inflamatoria en diferentes tiempos post-infección en un modelo de neurocysticercosis. 2024 [cited 2024 Aug 20]; Available from: <https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/15159>
82. Wareham LK, Baratta RO, Del Buono BJ, Schlumpf E, Calkins DJ. Collagen in the central nervous system: contributions to neurodegeneration and promise as a therapeutic target. *Molecular Neurodegeneration* 2024 19:1 [Internet]. 2024 Jan 25 [cited 2025 Mar 5];19(1):1–12. Available from:

<https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-024-00704-0>

83. Christensen NM, Trevisan C, Leifsson PS, Johansen M V. The association between seizures and deposition of collagen in the brain in porcine *Taenia solium* neurocysticercosis. *Vet Parasitol* [Internet]. 2016 Sep 15 [cited 2025 Feb 12];228:180. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5061549/>
84. Verma H, Gangwar P, Yadav A, Yadav B, Rao R, Kaur S, et al. Understanding the neuronal synapse and challenges associated with the mitochondrial dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Mitochondrion*. 2023 Nov 1;73:19–29.
85. Ciampi De Andrade D, Rodrigues CL, Abraham R, Castro LHM, Livramento JA, MacHado LR, et al. Cognitive impairment and dementia in neurocysticercosis: A cross-sectional controlled study. *Neurology*. 2010;74(16):1288–95.
86. Baquedano LE, Bernal EG, Carrion DJ, Delgado AD, Gavidia CM, Kirwan DE, et al. Impaired spatial working memory and reduced hippocampal neuronal density in a rat model of neurocysticercosis. *Front Cell Neurosci*. 2023 Jun 1;17:1183322.
87. Mukherjee S, Klaus C, Pricop-Jeckstadt M, Miller JA, Struebing FL. A microglial signature directing human aging and neurodegeneration-related gene networks. *Front Neurosci* [Internet]. 2019 Jan 24 [cited 2024 May 3];13(JAN):422535. Available from: <https://github.com/smukher2/>
88. Fonseca MI, Chu SH, Hernandez MX, Fang MJ, Modarresi L, Selvan P, et al. Cell-specific deletion of C1qa identifies microglia as the dominant source of C1q in mouse brain. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2017 Mar 6 [cited 2024 May 2];14(1). Available from: </pmc/articles/PMC5340039/>
89. Fonseca MI, Zhou J, Botto M, Tenner AJ. Absence of C1q leads to less neuropathology in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *J Neurosci* [Internet]. 2004 Jul 21 [cited 2025 Feb 12];24(29):6457–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15269255/>
90. Haure-Mirande JV, Audrain M, Ehrlich ME, Gandy S. Microglial TYROBP/DAP12 in Alzheimer's disease: Transduction of physiological and pathological signals across TREM2. *Mol Neurodegener* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 May 8];17(1):55. Available from: </pmc/articles/PMC9404585/>

91. Mendiola AS, Cardona AE. The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases. *J Neural Transm (Vienna)* [Internet]. 2017 May 1 [cited 2025 Jan 19];125(5):781. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5699978/>
92. Martens LH, Zhang J, Barmada SJ, Zhou P, Kamiya S, Sun B, et al. Progranulin deficiency promotes neuroinflammation and neuron loss following toxin-induced injury. *J Clin Invest* [Internet]. 2012 Nov 1 [cited 2025 Mar 31];122(11):3955–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23041626/>
93. Prajapati A, Mehan S, Khan Z. The role of Smo-Shh/Gli signaling activation in the prevention of neurological and ageing disorders. *Biogerontology* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2025 Mar 31];24(4):493–531. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37097427/>
94. Michlmayr D, McKimmie CS. Role of CXCL10 in central nervous system inflammation. *Int J Interferon Cytokine Mediat Res* [Internet]. 2014 Feb 27 [cited 2025 Mar 17];6(1):1–18. Available from: <https://www.dovepress.com/role-of-cxcl10-in-central-nervous-system-inflammation-peer-reviewed-fulltext-article-IJICMR>
95. Dhuriya YK, Sharma D. Necroptosis: a regulated inflammatory mode of cell death. *Journal of Neuroinflammation* 2018 15:1 [Internet]. 2018 Jul 6 [cited 2025 Mar 17];15(1):1–9. Available from: <https://jneuroinflammation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12974-018-1235-0>
96. Dolatshahi M, Ranjbar Hameghavandi MH, Sabahi M, Rostamkhani S. Nuclear factor-kappa B (NF- κ B) in pathophysiology of Parkinson disease: Diverse patterns and mechanisms contributing to neurodegeneration. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2025 Mar 17];54(1):4101–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33884689/>
97. Chu E, Mychasiuk R, Hibbs ML, Semple BD. Dysregulated phosphoinositide 3-kinase signaling in microglia: shaping chronic neuroinflammation. *J Neuroinflammation* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Mar 17];18(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34838047/>
98. Liu TY, Yang XY, Zheng LT, Wang GH, Zhen XC. Activation of Nur77 in microglia attenuates proinflammatory mediators production and protects dopaminergic neurons from inflammation-induced cell death. *J Neurochem* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2025 Mar 5];140(4):589–604. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27889907/>

99. Li J, Wang L, Zeng Q, He J, Tang Q, Wang K, et al. MKP-1 regulates the inflammatory activation of microglia against Alzheimer's disease. *CNS Neurosci Ther* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2025 Mar 17];30(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37602891/>
100. Pobezinskaya YL, Liu Z. The role of TRADD in death receptor signaling. *Cell Cycle* [Internet]. 2012 Mar 1 [cited 2025 Mar 17];11(5):871–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22333735/>
101. Lisek M, Przybyszewski O, Zylinska L, Guo F, Boczek T. The Role of MEF2 Transcription Factor Family in Neuronal Survival and Degeneration. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2025 Mar 17];24(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36834528/>
102. Jayaraman A, Htike TT, James R, Picon C, Reynolds R. TNF-mediated neuroinflammation is linked to neuronal necroptosis in Alzheimer's disease hippocampus. *Acta Neuropathol Commun* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2025 Mar 17];9(1):1–21. Available from: <https://actaneurocomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40478-021-01264-w>
103. Le Thuc O, Blondeau N, Nahon JL, Rovère C. The complex contribution of chemokines to neuroinflammation: switching from beneficial to detrimental effects. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2025 Mar 17];1351(1):127–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26251227/>
104. Kubiczкова L, Sedlarikova L, Hajek R, Sevcikova S. TGF- β - an excellent servant but a bad master. *J Transl Med* [Internet]. 2012 Sep 3 [cited 2025 Mar 17];10(1):1–24. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1479-5876-10-183>
105. Massagué J, Sheppard D. TGF- β Signaling in Health and Disease. *Cell* [Internet]. 2023 Sep 14 [cited 2025 Mar 17];186(19):4007. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10772989/>

XI. ANEXOS

Anexo 1.- Estadísticas de procesamiento y mapeo de muestras de cerebros

de ratas secuenciadas

Muestra	Tiempo post tratamiento	Condición	Total, de secuencias iniciales (millones)	Total, de secuencias post Trimomatics (millones)	lecturas mapeadas de forma única – STAR (millones)	Lecturas asignadas – Featurecounts (millones)
23006XR_01_02	5 días	Control sin tratamiento	49.350615	43.620033	41.143867	35.8
23006XR_01_04	5 días	Control sin tratamiento	36.248793	32.847152	31.367369	27.3
23006XR_01_06	5 días	Control sin tratamiento	74.715361	68.507922	65.844473	57.4
23006XR_01_08	5 días	Control con tratamiento	63.956385	59.164289	55.259414	48.3
23006XR_01_10	5 días	Control con tratamiento	37.739609	34.36105	32.424999	28.3
23006XR_01_12	5 días	Control con tratamiento	35.427978	32.244731	30.676725	26.8
23006XR_01_13	5 días	Infectado sin tratamiento	36.309533	33.105432	31.52054	27.5
23006XR_01_15	5 días	Infectado sin tratamiento	39.076968	35.795408	33.947703	29.7
23006XR_01_17	5 días	Infectado sin tratamiento	61.721665	57.331092	54.36328	47.6
23006XR_01_19	5 días	Infectado con tratamiento	32.235489	30.000621	28.727461	25.5
23006XR_01_21	5 días	Infectado con tratamiento	38.146332	34.875824	33.434436	29.0
23006XR_01_23	5 días	Infectado con tratamiento	31.140345	28.129514	26.753199	29.3
23006XR_01_26	2 meses	Control sin tratamiento	44.55336	41.569084	39.959813	23.3
23006XR_01_28	2 meses	Control sin tratamiento	70.559462	65.796235	63.888466	35.0
23006XR_01_30	2 meses	Control sin tratamiento	31.902167	29.054264	27.935099	55.8
23006XR_01_32	2 meses	Control con tratamiento	54.765472	51.746468	49.698582	24.2
23006XR_01_34	2 meses	Control con tratamiento	38.981309	35.956047	34.687504	43.3

23006XR	2	Control con	43.37479	39.97244	38.318	30.3
_01_36	meses	tratamiento	9	7	93	
23006XR	2	Infectado sin	37.74449	34.30124	32.126	33.6
_01_37	meses	tratamiento	9	6	026	
23006XR	2	Infectado sin	37.83909	35.14848	33.856	28.0
_01_41	meses	tratamiento	6	9	759	
23006XR	2	Infectado con	37.42552	34.16228	32.920	29.6
_01_43	meses	tratamiento	8	5	499	
23006XR	2	Infectado con	49.35061	43.62003	41.143	28.9
_01_45	meses	tratamiento	5	3	867	

Anexo 2. Tabla de genes expresados diferencialmente en el tiempo 2 meses post tratamiento, en el grupo de evaluación del efecto del tratamiento en ratas infectadas (ratas infectadas tratadas vs ratas infectadas).

Código de Ensembl	Símbolo	Nombre	Expr esión	log2FoldC hange
ENSRNOG0000001645	Filip1l	filamin A interacting protein 1-like	Up	1.06089876052675
ENSRNOG0000002171	Phldb2	pleckstrin homology-like domain, family B, member 2	Up	1.0127022035303
ENSRNOG0000002403	Niban1	niban apoptosis regulator 1	Up	1.00127027305618
ENSRNOG0000003183	Fmod	fibromodulin	Up	1.05686084044023
ENSRNOG0000003620	Fmo3	flavin containing dimethylaniline monooxygenase 3	Up	1.63754957557375
ENSRNOG0000005478	Fkbp9	FKBP prolyl isomerase 9	Up	1.02698664345316
ENSRNOG0000005695	Mgp	matrix Gla protein	Up	1.39573386410495
ENSRNOG0000008855	Gjb2	gap junction protein, beta 2	Up	1.15245454986144
ENSRNOG0000010233	Cald1	caldesmon 1	Up	1.16651128595143
ENSRNOG0000010645	Lgals3	galectin 3	Down	-1.10656934902677
ENSRNOG0000010685	Tbx18	T-box transcription factor 18	Up	1.23303488708861
ENSRNOG0000012563	Arhgap29	Rho GTPase activating protein 29	Up	1.00062232615991
ENSRNOG0000013265	Tgfbr2		Up	1.09713846318269

Transforming growth factor, beta
receptor 2

ENSRNOG00 000015076	Cyp26b1	cytochrome P450, family 26, subfamily b, polypeptide 1	Up	1.5224853 6085119
ENSRNOG00 000017765	Net1	neuroepithelial cell transforming 1	Up	1.0919586 1936335
ENSRNOG00 000017783	Sfrp1	secreted frizzled-related protein 1	Up	1.5515183 9034256
ENSRNOG00 000018086	Slc22a8	solute carrier family 22 member 8	Up	1.0409008 0504865
ENSRNOG00 000018215	Slc22a6	solute carrier family 22 member 6	Up	1.1363895 0752799
ENSRNOG00 000019565	Tbx15	T-box transcription factor 15	Up	1.1736111 9142198
ENSRNOG00 000021719	Slfn5	schlafen family member 5	Up	1.2783602 6694047
ENSRNOG00 000021840	Cped1	cadherin-like and PC-esterase domain containing 1	Up	1.5724999 0509718
ENSRNOG00 000022101	Crabp2	cellular retinoic acid binding protein 2	Up	1.0410515 7467641
ENSRNOG00 000022839	Ifit3	interferon-induced protein with tetratricopeptide repeats 3	Up	1.4931123 5948043
ENSRNOG00 000023548	Sned1	sushi, nidogen and EGF-like domains 1	Up	1.3369824 5748299
ENSRNOG00 000024000	Cd22	CD22 molecule	Up	2.2572388 6998199
ENSRNOG00 000025670	Shisa3	shisa family member 3	Up	2.1340823 5914089
ENSRNOG00 000029792	Ogn	osteoglycin	Up	1.3955780 9506722
ENSRNOG00 000030486	Prdm6	PR/SET domain 6	Up	1.6884642 7968
ENSRNOG00 000039560	Omd	osteomodulin	Up	1.6487575 241684
ENSRNOG00 000051854	Enpep	glutamyl aminopeptidase	Up	1.2362781 2410862
ENSRNOG00 000052173	Ranbp3l	RAN binding protein 3-like	Up	1.0511124 4321291
ENSRNOG00 000054017	Hist1h4b	histone cluster 1 H4 family member B	Up	1.1675365 2797727
ENSRNOG00 000055962	Bgn	biglycan	Up	1.0701234 3892892
ENSRNOG00 000059500	Cdkn1c	cyclin-dependent kinase inhibitor 1C	Up	1.2529790 2459283

ENSRNOG00	LOC102	Ig heavy chain V region VH558		-
000063713	552859	A1/A4-like	down	4.2730129
ENSRNOG00	RT1-			4306602
000065254	CE16	RT1 class I, locus CE16	Up	1.0103450
				6482707
ENSRNOG00				-
000065670	NA	NA	down	6.9844288
				7243652
ENSRNOG00				-
000069444	NA	NA	down	24.055804
				4818437

Anexo 3.- Tabla de genes top expresados diferencialmente evaluando el efecto de la infección (ratas infectadas vs ratas no infectadas) solo en el grupo de 5 días finalizado el tratamiento.

Código de Ensembl	Símbolo	Nombre	logFC	Trend
ENSRNOG00000001476	Cldn4	claudin 4	- 3.9321549N16	DOW
ENSRNOG00000001618	Ripk4	receptor-interacting serine-threonine kinase 4	- 3.1626927N65	DOW
ENSRNOG00000004372	Cbln4	cerebellin 4 precursor	- 2.6818014N05	DOW
ENSRNOG000000012448	Chrn3	cholinergic receptor nicotinic beta 3 subunit	- 2.3834631N67	DOW
ENSRNOG000000015184	Clic3	chloride intracellular channel 3	- 2.3513381N92	DOW
ENSRNOG000000018570	C1qtnf3	C1q and TNF related 3	- 2.0158264N48	DOW
ENSRNOG000000019445	Msln	Mesothelin	- 1.9985577N3	DOW
ENSRNOG000000021229	Avp	arginine vasopressin	- 2.4258017N83	DOW
ENSRNOG000000047571	Igkv2-112l2	immunoglobulin kappa variable 2-112 like 2	9.7613172UP97	
ENSRNOG000000048541	AABR07051678.1		9.9754577UP54	
ENSRNOG000000057404	Slc47a1	solute carrier family 47 member 1	- 2.2650834N59	DOW
ENSRNOG000000059447	AC10990		6.5811842UP55	
ENSRNOG000000062608	1.2		7.6499371UP68	

ENSRNOG000000			-	DOW
64113			4.1451605N	
			97	
ENSRNOG000000			6.3462136UP	
66971			06	
ENSRNOG000000			8.3666186UP	
67894			73	
ENSRNOG000000	Ighv3-	immunoglobulin heavy variable 3-	8.9795009UP	
68111	72l1	72 like 1	18	
ENSRNOG000000	LOC6827	immunoglobulin kappa variable 2-	6.3877863UP	
68499	73	30-like	45	
ENSRNOG000000	LOC5001	Ig kappa chain V-V region L6-like	10.071168UP	
68610	59		53	
ENSRNOG000000			7.5284396UP	
70540			51	

Anexo 4.- Tabla de genes top expresados diferencialmente evaluando el efecto de la infección (ratas infectadas vs ratas no infectadas) solo en el grupo de 2 meses finalizado el tratamiento.

Código de Ensembl	Simbolo	Nombre	Expre logFC sión
ENSRNOG00000005479	Slc1a2	solute carrier family 1 member 2	DOW - N 1.168930393
ENSRNOG00000007607	Nr4a1	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1	DOW - N 1.204592733
ENSRNOG00000012660	Postn	Periostin	DOW - N 2.061327792
ENSRNOG00000012995	Gpr165	G protein-coupled receptor 165	DOW - N 1.181055216
ENSRNOG00000025060	Nanos1	nanos C2HC-type zinc finger 1	DOW - N 1.104913731
ENSRNOG00000025278	Scai	suppressor of cancer cell invasion	DOW - N 1.28627138
ENSRNOG00000027400	Vwc2l	von Willebrand factor C domain containing 2 like	DOW - N 1.108516456
ENSRNOG00000047057	Gpr26	G protein-coupled receptor 26	DOW - N 1.169376626
ENSRNOG00000047466	Bdnf	brain-derived neurotrophic factor	DOW - N 1.066918461
ENSRNOG00000062790	Igkv17	immunoglobulin kappa variable like 7	UP 23.12774061
ENSRNOG00000062853			UP 11.75478064
ENSRNOG00000063659	LOC102550806	immunoglobulin kappa chain variable 12-41-like	UP 23.21131098
ENSRNOG00000064086	NA	NA	UP 22.76468444

ENSRNOG0000	NA	NA	UP	25.08116
0065237				523
ENSRNOG0000	LOC2994	immunoglobulin heavy variable 3-	UP	23.43238
0065406	11	30-like		839
ENSRNOG0000	Necab1	N-terminal EF-hand calcium	DOW	-
0066027		binding protein 1	N	1.103967
				99
ENSRNOG0000			UP	25.45487
0066380				533
ENSRNOG0000	RGD1564	similar to immunoglobulin light	UP	11.68810
0067740	696	chain variable region		669
ENSRNOG0000	NA	NA	UP	23.02670
0069444				21
ENSRNOG0000	NA	NA	UP	23.41444
0070816				698

Anexo 5. Tabla de genes top expresados diferencialmente que comparten entre los dos tiempos (5 días y 2 meses) evaluando el efecto de la infección (ratas infectadas vs ratas no infectadas)

Código de Ensembl	Símbolo	Nombre	logFC_2 meses	logFC_5 días	Expresión
ENSRNOG00000022009	Mzb1	marginal zone B and B1 cell-specific protein	8.28061457	6.933102	UP
ENSRNOG00000029949	Serpina3n	serine (or cysteine) peptidase inhibitor, clade A, member 3N	8.51877568	4.485413	UP
ENSRNOG00000030332	LOC103690146	Ig gamma-1 chain C region-like	15.998591	12.68348	UP
ENSRNOG00000034190	Ighm	immunoglobulin heavy constant epsilon	7.38664636	6.965463	UP
ENSRNOG00000049829	AABR07060872.1		9.61037518	2.275424	UP
ENSRNOG00000065181	NA	NA	7.75849486	6.855645	UP
ENSRNOG00000065855	LOC120102526	Ig kappa chain V region S211-like	8.88378238	1.154718	UP
ENSRNOG00000065917	LOC362795	immunoglobulin G heavy chain	12.730404	13.75254	UP
ENSRNOG00000065952	NA	NA	11.9746579	1.134312	UP
ENSRNOG00000070933	NA	NA	9.77431029	5.548355	UP
ENSRNOG00000037886	Hs6st3	heparan sulfate 6-O-sulfotransferase 3	-	-	DOW
			1.13880391	0.002304	N
			8	53	

Anexo 6. Tabla de genes top expresados diferencialmente evaluando el efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas infectadas tratadas vs ratas no infectadas tratadas) en solo el grupo de 5 días finalizado el tratamiento.

Código de Ensembl	Simbolo	Nombre	Trend	logFC
ENSRNOG00000006631	Sema3e	semaphorin 3E	DO WN	- 1.07945826
ENSRNOG00000007607	Nr4a1	nuclear receptor subfamily 4, group A, member 1	DO WN	- 1.29575973
ENSRNOG00000008992	Grik3	glutamate ionotropic receptor kainate type subunit 3	DO WN	- 1.32778958
ENSRNOG00000013067	Phf21b	PHD finger protein 21B	DO WN	- 1.44196515
ENSRNOG00000014061	Dusp5	dual specificity phosphatase 5	DO WN	- 1.42322307
ENSRNOG00000027341	Tenm2	teneurin transmembrane protein 2	DO WN	- 1.21037581
ENSRNOG00000029776	Igh-6-ps1	immunoglobulin heavy chain 6, pseudogene 1	UP	24.9134986
ENSRNOG00000029980	Zbtb16	zinc finger and BTB domain containing 16	DO WN	- 1.19598272
ENSRNOG00000030812	AABR07065781.1	immunoglobulin heavy variable V3-8	UP	24.4615804
ENSRNOG00000050647	Hspa1a	heat shock protein family A (Hsp70) member 1A	DO WN	- 1.37013647
ENSRNOG00000056052	LOC108349283	immunoglobulin kappa variable 1-39-like	UP	24.9265821
ENSRNOG00000056135	Tsc22d3	TSC22 domain family, member 3	DO WN	- 1.14064321
ENSRNOG00000057527	RNase_MP	RNase MRP	DO WN	- 2.4210823
ENSRNOG00000063859	LOC682538	Ig kappa chain V-V region L6-like	UP	24.7480918
ENSRNOG00000064181			UP	24.7523892
ENSRNOG00000064886	LOC102556469	Ig heavy chain V region 186-1-like	UP	24.7254567

ENSRNOG0000 0066812	LOC682830	Ig kappa chain V-II region 26-10- like	UP	27.2378 726
ENSRNOG0000 0067603	NA	NA	UP	24.6386 712
ENSRNOG0000 0067883	LOC102550 611	immunoglobulin kappa variable 2- 30-like	UP	24.7921 024
ENSRNOG0000 0069088	NA	NA	UP	26.0061 641

Anexo 7. Tabla de genes top expresados diferencialmente evaluando el efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas infectadas tratadas vs ratas no infectadas tratadas) en solo el grupo de 2 meses finalizado el tratamiento.

Codigo Ensembl	Simbolo	Nombre	TrendlogFC
ENSRNOG00000012566	Kcnv2	potassium voltage-gated channel modifier subfamily V member 2	DOW- N 5.265539 71
ENSRNOG00000019301	Lipm	lipase, family member M	DOW- N 2.350423 3
ENSRNOG00000031306	Zfp804b	zinc finger protein 804B	DOW- N 2.183512 33
ENSRNOG00000032626	Mmp3	matrix metalloproteinase 3	DOW- N 2.237466 39
ENSRNOG00000035516	Mir132	microRNA 132	DOW- N 1.930255 78
ENSRNOG00000049882	Adcyap1	adenylate cyclase activating polypeptide 1	DOW- N 1.996822 03
ENSRNOG00000056493	Mybpc1	myosin binding protein C1	DOW- N 1.700920 39
ENSRNOG00000063365	Igkvl-ps6	immunoglobulin kappa variable like, pseudogene 6	UP 23.45331 38
ENSRNOG00000064582			UP 24.07178 18
ENSRNOG00000065156			UP 23.36329 66
ENSRNOG00000065181			UP 23.15254 54
ENSRNOG00000066010			UP 11.66068 49
ENSRNOG00000067043	Or4d2b	olfactory receptor family 4 subfamily D member 2B	DOW- N 2.519278 23
ENSRNOG00000067502	Tac1	tachykinin, precursor 1	DOW- N 1.833791 46
ENSRNOG00000068347	LOC690539	Ig kappa chain V-VI region NQ2-48.2.2-like	UP 24.35225 04
ENSRNOG00000068351			DOW- N 1.732240 52

ENSRNOG000000	LOC682	immunoglobulin kappa variable 2-30-like	UP	23.34062
68499	773			73
ENSRNOG000000			UP	11.46938
68648				09
ENSRNOG000000			UP	25.66007
69838				03

Anexo 8. Tabla de genes expresados diferencialmente que comparten entre los dos tiempos (5 días y 2 meses) evaluando el efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas infectadas tratadas vs ratas no infectadas tratadas)

Column1	symbol	name	Trend	logFC_A	logFC_B
ENSRNOG00000025115	Exph5	exophilin 5	DOWN	1.191620	1.151202
ENSRNOG00000000767	Ubd	ubiquitin D	UP	8.907622	11.82271
ENSRNOG00000006314	Zbp1	Z-DNA binding protein 1	UP	7.289912	9.013755
ENSRNOG00000009061	Cfap206	cilia and flagella associated protein 206	UP	8.099847	6.215378
ENSRNOG000000024899	Cxcl13	C-X-C motif chemokine ligand 13	UP	7.991076	12.49079
ENSRNOG000000065564		UP	8.986397	10.85511	
ENSRNOG000000065917	LOC362795	immunoglobulin G heavy chain	UP	10.85266	17.07406
ENSRNOG000000067740	RGD1564696	similar to immunoglobulin light chain variable region	UP	10.92208	9.028852
ENSRNOG000000069193	LOC120102529	immunoglobulin kappa variable 1D-33-like	UP	11.26217	9.809558
ENSRNOG000000070169	LOC102552552	Ig kappa chain V-V region L6-like	UP	24.58149	24.65380
ENSRNOG000000070810		UP	7.079438	23.35688	
ENSRNOG000000071091		UP	11.80474	24.80729	
			45	7	

Anexo 9. Tabla de los principales términos de proceso biológico GO del efecto de la infección (ratas infectadas vs ratas no infectadas) en el grupo de 5 días de genes sobreexpresados.

ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:0002443	leukocyte mediated immunity	62/249	409/17699	2.2146E-46	7.5609E-43	5.4178E-43	62
GO:0002250	adaptive immune response	57/249	387/17699	8.3090E-42	1.4183E-38	1.0163E-38	57
GO:0002449	lymphocyte mediated immunity	49/249	301/17699	5.4164E-38	6.1639E-35	4.4167E-35	49
GO:0002697	regulation of immune effector process	54/249	416/17699	1.3114E-36	1.1193E-33	8.0204E-34	54
GO:0002460	adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains	48/249	313/17699	6.0153E-36	4.1072E-33	2.9430E-33	48
GO:0002699	positive regulation of immune effector process	41/249	286/17699	1.6741E-29	9.5256E-27	6.8256E-27	41
GO:0016064	immunoglobulin mediated immune response	31/249	149/17699	1.3745E-27	6.2330E-25	4.4662E-25	31
GO:0002703	regulation of leukocyte mediated immunity	38/249	262/17699	1.4605E-27	6.2330E-25	4.4662E-25	38
GO:0019724	B cell mediated immunity	31/249	154/17699	4.0482E-27	1.5356E-24	1.1003E-24	31
GO:0051249	regulation of lymphocyte activation	48/249	495/17699	1.1461E-26	3.9130E-24	2.8039E-24	48
GO:0019221	cytokine-mediated signaling pathway	44/249	426/17699	1.4086E-25	4.3718E-23	3.1326E-23	44
GO:0002253	activation of immune response	44/249	442/17699	6.4549E-25	1.8169E-22	1.3019E-22	44
GO:0007159	leukocyte cell-cell adhesion	42/249	396/17699	7.0012E-25	1.8169E-22	1.3019E-22	42
GO:0070661	leukocyte proliferation	41/249	374/17699	7.4507E-25	1.8169E-22	1.3019E-22	41

GO:00	lymphocyte		333/1	9.8979	2.2527	1.6142	
46651	proliferation	39/249	7699	1E-25	6E-22	3E-22	39
GO:00	mononuclear cell		339/1	1.9307	4.1196	2.9519	
32943	proliferation	39/249	7699	3E-24	9E-22	8E-22	39
	regulation of						
GO:00	leukocyte		286/1	5.8648	1.1777	8.4395	
70663	proliferation	36/249	7699	2E-24	9E-21	4E-22	36
GO:00			230/1	7.3506	1.3941	9.99E-	
06909	phagocytosis	33/249	7699	5E-24	7E-21	22	33
GO:00			215/1	1.1458	2.0589	1.4753	
01906	cell killing	32/249	7699	5E-23	1E-21	2E-21	32
GO:00	neutrophil		98/17	2.1575	3.6828	2.6389	
30593	chemotaxis	24/249	699	2E-23	9E-21	9E-21	24

Anexo 10. Tabla de los principales términos de componentes celulares GO del efecto de la infección (ratas infectadas vs ratas no infectadas) en el grupo de 5 días de genes sobreexpresados.

ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:0009897	external side of plasma membrane	59/250	430/17941	1.02248E-41	2.75046E-39	2.38936E-39	59
GO:0002611	MHC protein complex	7/250	15/17941	5.48899E-10	7.38269E-08	6.41345E-08	7
GO:0002613	MHC class II protein complex	6/250	12/17941	5.94011E-09	15.3263E-07	4.62704E-07	6
GO:0003235	receptor complex	22/250	398/17941	4.39153E-08	2.9533E-06	2.56558E-06	22
GO:0005121	membrane raft	21/250	396/17941	1.80704E-07	8.44887E-06	7.33966E-06	21
GO:0008857	membrane microdomain	21/250	397/17941	1.88451E-07	8.44887E-06	7.33966E-06	21
GO:0008802	plasma membrane signaling receptor complex	13/250	183/17941	1.79849E-06	6.91135E-05	6.00399E-05	13
GO:0002101	T cell receptor complex	4/250	11/17941	1.12477E-05	0.000378204	0.000328551	4
GO:0003020	NADPH oxidase complex	4/250	12/17941	1.6687E-05	0.000498755	0.000433276	4
GO:0001702	inflammasome complex	5/250	28/17941	3.81685E-05	0.000990096	0.000860111	5
GO:0001772	immunological synapse	6/250	46/17941	4.04872E-05	0.000990096	0.000860111	6
GO:0008636	protein complex involved in cell adhesion	6/250	50/17941	6.55647E-05	0.001459214	0.00126764	6
GO:0005286	serine-type peptidase complex	4/250	17/17941	7.59442E-05	0.001459214	0.00126764	4
GO:0005370	serine-type endopeptidase complex	4/250	17/17941	7.59442E-05	0.001459214	0.00126764	4
GO:0004853	plasma membrane raft	9/250	135/17941	0.000116675	0.002092368	0.001817671	9
GO:0000204	oxidoreductase complex	8/250	126/17941	0.000388161	0.006166832	0.005357217	8
GO:0005369	endopeptidase complex	7/250	96/17941	0.000389725	0.006166832	0.005357217	7
GO:0008305	integrin complex	4/250	33/17941	0.001096149	0.016381335	0.014230704	4

GO:190 peptidase complex	7/250	129/17	0.00222	0.02995	0.02602	7
5368		941	0013	9156	5954	
GO:003 endocytic vesicle	9/250	203/17	0.00222	0.02995	0.02602	9
0139		941	7447	9156	5954	

Anexo 11. Tabla de los principales términos de las funciones moleculares GO del efecto de la infección (ratas infectadas vs ratas no infectadas) en el grupo de 5 días de genes sobreexpresados.

ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:0140375	immune receptor activity	21/245	115/16603	2.30054E-17	1.13187E-14	9.97709E-15	21
GO:0008009	chemokine activity	11/245	36/16603	2.50504E-12	6.1624E-10	5.43198E-10	11
GO:0042605	peptide antigen binding	9/245	23/16603	1.95536E-11	3.2068E-09	2.8267E-09	9
GO:0005126	cytokine receptor binding	23/245	279/16603	2.62947E-11	3.23425E-09	2.8509E-09	23
GO:0004896	cytokine receptor activity	13/245	81/16603	1.76504E-10	1.62496E-08	1.43236E-08	13
GO:0042379	chemokine receptor binding	12/245	66/16603	1.98166E-10	1.62496E-08	1.43236E-08	12
GO:0023023	MHC protein complex binding	7/245	18/16603	3.87545E-09	2.72389E-07	2.40103E-07	7
GO:0023026	MHC class II protein complex binding	6/245	12/16603	8.33306E-09	5.12483E-07	4.5174E-07	6
GO:0003823	antigen binding	9/245	45/16603	1.598E-08	8.73572E-07	7.70029E-07	9
GO:0005125	cytokine activity	16/245	190/16603	2.27976E-08	1.07118E-06	9.44216E-07	16
GO:0048020	CCR chemokine receptor binding	9/245	47/16603	2.39492E-08	1.07118E-06	9.44216E-07	9
GO:0019865	immunoglobulin binding	6/245	22/16603	5.94469E-07	2.43732E-05	2.14843E-05	6
GO:0019955	cytokine binding	12/245	133/16603	6.45628E-07	2.44345E-05	2.15384E-05	12
GO:0008201	heparin binding	12/245	159/16603	4.2763E-06	0.000150	0.000132	12

GO:0042	T cell	4/245	11/16603	1.40745E-05	0.000461	0.000406	4
608	receptor binding				643	925	
GO:0005	glycosaminoglycan binding	13/245	217/16603	2.10373E-05	0.000646	0.000570	13
539			3		897	222	
GO:0038	cargo receptor activity	8/245	85/16603	3.62622E-05	0.001049	0.000925	8
024					47	078	
GO:0045	CXCR chemokine receptor binding	4/245	14/16603	4.12273E-05	0.001126	0.000993	4
236					879	313	
GO:0001	phosphotyrosine residue binding	6/245	45/16603	4.88519E-05	0.001265	0.001115	6
784					008	069	
GO:0001	G protein-coupled receptor binding	15/24	306/16603	5.16235E-05	0.001269	0.001119	15
664					938	415	

Anexo 12. Tabla de los principales términos del proceso biológico GO del efecto de la infección (ratas infectadas vs ratas no infectadas) en el grupo de 5 días de genes subexpresados

ID	Descripción	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:0043588	skin development	6/30	310/17699	1.14595E-05	0.012204327	0.009252007	6
GO:0061436	establishment of skin barrier	3/30	36/17699	3.02135E-05	0.016088711	0.01219673	3
GO:0030199	collagen fibril organization	3/30	59/17699	0.000133994	0.028785237	0.02182187	3
GO:0071230	cellular response to amino acid stimulus	4/30	164/17699	0.000161379	0.028785237	0.02182187	4
GO:0006865	amino acid transport regulation	4/30	170/17699	0.000185256	0.028785237	0.02182187	4
GO:0030111	of Wnt signaling pathway	5/30	323/17699	0.000192215	0.028785237	0.02182187	5
GO:0043589	skin morphogenesis	2/30	13/17699	0.000214142	0.028785237	0.02182187	2
GO:0071229	cellular response to acid chemical	4/30	177/17699	0.000216227	0.028785237	0.02182187	4
GO:0060346	bone trabecula formation	2/30	14/17699	0.000249569	0.029532319	0.022388227	2
GO:0071300	cellular response to retinoic acid	3/30	81/17699	0.000342939	0.036523028	0.02768783	3
GO:0061430	bone trabecula morphogenesis	2/30	18/17699	0.000417839	0.040454451	0.030668212	2

Anexo 13. Tabla de los principales términos de los componentes celulares GO del efecto de la infección (ratas infectadas vs ratas no infectadas) en el grupo de 5 días de genes subexpresados.

ID	Description	Gene Ratio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:0005583	fibrillar collagen trimer	3/30	11/17941	6.89874E-07	2.7595E-05	1.92439E-05	3
GO:0009864	banded collagen fibril	3/30	11/17941	6.89874E-07	2.7595E-05	1.92439E-05	3
GO:0009864	complex of collagen trimers	3/30	17/17941	2.82392E-06	7.53046E-05	5.2515E-05	3
GO:0005581	collagen trimer	3/30	58/17941	0.000122347	0.002446934	0.001706415	3
GO:0003101	extracellular matrix	5/30	396/17941	0.000461801	0.006300483	0.004393758	5
GO:0003031	external encapsulating structure	5/30	398/17941	0.000472531	0.006300483	0.004393758	5
GO:0006202	collagen-containing extracellular matrix	4/30	231/17941	0.0005641	0.00644685	0.00449583	4
GO:0003104	dense core granule	2/30	50/17941	0.003150132	0.031501319	0.021968025	2

Anexo 14. Tabla de los principales términos de las funciones moleculares GO del efecto de la infección (ratas infectadas vs ratas no infectadas) en el grupo de 5 días de genes subexpresados

ID	Description	Gene Ratio	BgRatio	p.adjust	Count		
GO:0048407	platelet-derived growth factor binding	3/27	11/16603	6.27351E-07	9.53574E-05	6.33955E-05	3
GO:0005201	extracellular matrix structural constituent	3/27	62/16603	0.000136062	0.010340738	0.006874729	3
GO:00050839	cell adhesion molecule binding	4/27	286/16603	0.001106945	0.046236738	0.030739106	4
GO:00019838	growth factor binding	3/27	142/16603	0.001541353	0.046236738	0.030739106	3
GO:0005178	integrin binding	3/27	146/16603	0.001669061	0.046236738	0.030739106	3
GO:0002020	protease binding	3/27	151/16603	0.001837793	0.046236738	0.030739106	3
GO:00008201	heparin binding	3/27	159/16603	0.002129323	0.046236738	0.030739106	3

Anexo 15. Tabla de los principales términos de proceso biológico GO del efecto de la infección (ratas infectadas vs ratas no infectadas) en el grupo de 2 meses de genes sobreexpresados.

ID	Descripción	Gene Ratio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:0002250	adaptive immune response	24/106	387/17699	5.30503E-18	1.02387E-14	7.93521E-15	24
GO:0002443	leukocyte mediated immunity	22/106	409/17699	2.98347E-15	2.87905E-12	2.23132E-12	22
GO:0001249	regulation of lymphocyte activation	23/106	495/17699	1.47882E-14	9.51376E-12	7.37336E-12	23
GO:0009615	response to virus	20/106	361/17699	3.62354E-14	1.74836E-11	1.35501E-11	20
GO:0006959	humoral immune response	17/106	240/17699	6.71325E-14	2.26702E-11	1.75698E-11	17
GO:0000661	leukocyte proliferation	20/106	374/17699	7.04772E-14	2.26702E-11	1.75698E-11	20
GO:0000663	regulation of leukocyte proliferation	18/106	286/17699	8.90507E-14	2.45525E-11	1.90287E-11	18
GO:0006651	lymphocyte proliferation	18/106	333/17699	1.18998E-12	2.87083E-10	2.22495E-10	18
GO:0002253	activation of immune response	20/106	442/17699	1.5657E-12	3.10373E-10	2.40545E-10	20
GO:0002943	mononuclear cell proliferation	18/106	339/17699	1.60815E-12	3.10373E-10	2.40545E-10	18

GO:0002449	lymphocyte mediated immunity	17/106	301/17699	2.65185E-12	4.65279E-10	3.60601E-10	17
GO:0050670	regulation of lymphocyte proliferation	16/106	260/17699	3.36093E-12	5.4055E-10	4.18937E-10	16
GO:0032944	regulation of mononuclear cell proliferation	16/106	264/17699	4.23933E-12	6.29377E-10	4.8778E-10	16
GO:0016064	immunoglobulin mediated immune response	13/106	149/17699	5.1068E-12	7.04009E-10	5.45621E-10	13
GO:0019724	B cell mediated immunity	13/106	154/17699	7.79191E-12	1.00256E-09	7.77003E-10	13
GO:0002697	regulation of immune effector process	18/106	416/17699	4.82568E-11	5.82097E-09	4.51137E-09	18
GO:0002460	adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains	16/106	313/17699	5.48574E-11	6.22793E-09	4.82677E-09	16
GO:0051607	defense response to virus	15/106	276/17699	9.77387E-11	1.04455E-08	8.0955E-09	15

GO:0140546	defense response to symbiont	15/106	277/17699	1.02832E-10	1.04455E-08	8.0955E-09	15
GO:0002455	humoral immune response mediated by circulating immunoglobulin	8/106	46/17699	2.73592E-10	2.64016E-08	2.04618E-08	8

Anexo 16. Tabla de los principales términos de componentes celulares GO del efecto de la infección (ratas infectadas vs ratas no infectadas) en el grupo de 2 meses de genes sobreexpresados.

ID	Descripción	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:0009897	external side of plasma membrane	19/103	430/17941	4.25256E-12	5.99611E-10	5.55071E-10	19
GO:0001772	immunological synapse	5/103	46/17941	6.43044E-06	0.000453	0.000419	5
GO:0019774	proteasome core complex, beta-subunit complex	2/103	11/17941	0.001735	0.045750	0.042351	2
GO:007162	CMG complex	2/103	11/17941	0.001735	0.045750	0.042351	2
GO:0031261	DNA replication preinitiation complex	2/103	12/17941	0.002074	0.045750	0.042351	2
GO:0043020	NADPH oxidase complex	2/103	12/17941	0.002074	0.045750	0.042351	2
GO:1905369	endopeptidase complex	4/103	96/17941	0.002271	0.045750	0.042351	4

Anexo 17 Tabla de los principales términos de funciones moleculares GO del efecto de la infección (ratas infectadas vs ratas no infectadas) en el grupo de 2 meses de genes sobreexpresados.

ID	Description	GeneRatio	Ratio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:0008009	chemokine activity	5/101	36/16603	2.44712E-06	0.000584861	0.000489423	5
GO:0019865	immunoglobulin binding	4/101	22/16603	8.67405E-06	0.001036549	0.000867405	4
GO:0042379	chemokine receptor binding	5/101	66/16603	5.02137E-05	0.00286345	0.002396193	5
GO:0003924	GTPase activity	9/101	284/16603	5.8336E-05	0.00286345	0.002396193	9
GO:0005525	GTP binding	10/101	358/16603	6.45785E-05	0.00286345	0.002396193	10
GO:0140375	immune receptor activity	6/101	115/16603	7.18858E-05	0.00286345	0.002396193	6
GO:0003725	double-stranded RNA binding	5/101	77/16603	0.000105301	0.002996687	0.002507688	5
GO:0032561	guanylate ribonucleotide binding	10/101	381/16603	0.0001081	0.002996687	0.002507688	10
GO:0019001	guanylate nucleotide binding	10/101	383/16603	0.000112846	0.002996687	0.002507688	10
GO:0061134	peptidase regulator activity	7/101	259/16603	0.001025345	0.020749058	0.017363229	7
GO:0070566	adenylyltransferase activity	3/101	33/16603	0.001044107	0.020749058	0.017363229	3
GO:0005125	cytokine activity	6/101	190/16603	0.001069344	0.020749058	0.017363229	6
GO:0004866	endopeptidase inhibitor activity	6/101	192/16603	0.00112861	0.020749058	0.017363229	6
GO:0030414	peptidase inhibitor activity	6/101	199/16603	0.001356109	0.023150719	0.019372987	6
GO:0004896	cytokine receptor activity	4/101	81/16603	0.001499282	0.023888553	0.019990421	4

GO:0061	endopeptidase	6/101	210/16	0.001782	0.024808	0.020760	6
135	regulator		603	516	517	265	
	activity						
GO:0038	cargo receptor	4/101	85/166	0.001791	0.024808	0.020760	4
024	activity		03	166	517	265	
GO:0048	receptor	9/101	457/16	0.001868	0.024808	0.020760	9
018	ligand activity		603	424	517	265	
GO:0005	integrin	5/101	146/16	0.001976	0.024863	0.020806	5
178	binding		603	592	441	227	
GO:0030	signaling	9/101	469/16	0.002226	0.026611	0.022269	9
546	receptor		603	923	727	227	
	activator						
	activity						

Anexo 18. Tabla de los principales términos del proceso biológico GO del efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas infectadas tratadas vs ratas no infectadas tratadas) en el grupo de 5 días de genes sobreexpresados.

ID	Descripción	Gene Ratio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:0002443	leukocyte mediated immunity	16/92	409/17699	3.13283E-10	6.21535E-07	4.9728E-07	16
GO:0019886	antigen processing and presentation of exogenous peptide antigen via MHC class II	6/92	20/17699	6.11146E-10	6.21535E-07	4.9728E-07	6
GO:0002250	adaptive immune response	15/92	387/17699	1.35123E-09	6.23408E-07	4.98778E-07	15
GO:0002399	MHC class II protein complex assembly	5/92	11/17699	1.53247E-09	6.23408E-07	4.98778E-07	5
GO:0002503	peptide antigen assembly with MHC class II protein complex	5/92	11/17699	1.53247E-09	6.23408E-07	4.98778E-07	5
GO:0002495	antigen processing and presentation of peptide antigen via MHC class II	6/92	24/17699	2.08711E-09	7.0753E-07	5.66082E-07	6
GO:0002504	antigen processing and	6/92	26/17699	3.54039E-09	9.84159E-07	7.87408E-07	6

	presentatio n of peptide or polysacchar ide antigen via MHC class II						
GO:005 1249	regulation of lymphocyte activation	16/92	495/1 7699	4.906 83E- 09	9.841 59E- 07	7.874 08E- 07	16
GO:000 2449	lymphocyte mediated immunity	13/92	301/1 7699	5.158 6E-09	9.841 59E- 07	7.874 08E- 07	13
GO:001 6064	immunoglo bulin mediated immune response	10/92	149/1 7699	5.274 79E- 09	9.841 59E- 07	7.874 08E- 07	10
GO:000 2683	negative regulation of immune system process	16/92	498/1 7699	5.346 36E- 09	9.841 59E- 07	7.874 08E- 07	16
GO:000 2396	MHC protein complex assembly	5/92	14/17 699	6.559 43E- 09	9.841 59E- 07	7.874 08E- 07	5
GO:000 2501	peptide antigen assembly with MHC protein complex	5/92	14/17 699	6.559 43E- 09	9.841 59E- 07	7.874 08E- 07	5
GO:000 2478	antigen processing and presentatio n of exogenous peptide antigen	6/92	29/17 699	7.213 83E- 09	9.841 59E- 07	7.874 08E- 07	6
GO:001 9724	B cell mediated immunity	10/92	154/1 7699	7.257 81E- 09	9.841 59E- 07	7.874 08E- 07	10
GO:003 0199	collagen fibril	7/92	59/17 699	2.226 83E- 08	2.699 19E- 06	2.159 58E- 06	7

	organization						
GO:1903131	mononuclear cell differentiation	15/92	477/17699	2.25596E-08	2.69919E-06	2.15958E-06	15
GO:0019884	antigen processing and presentation of exogenous antigen	6/92	35/17699	2.40407E-08	2.7166E-06	2.1735E-06	6
GO:0019882	antigen processing and presentation	8/92	98/17699	4.19854E-08	4.49465E-06	3.59609E-06	8
GO:0022409	positive regulation of cell-cell adhesion	12/92	303/17699	5.45343E-08	5.54614E-06	4.43737E-06	12

Anexo 19. Tabla de los principales términos de componentes celulares GO del efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas infectadas tratadas vs ratas no infectadas tratadas) en el grupo de 5 días de genes sobreexpresados

Description	Gene Ratio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:000external side of plasma membrane	19/98	430/17941	1.674182	2.26661	1.95615	19
GO:004MHC class II protein complex	6/98	12/17941	2.046811	1.361131	1.19577	6
GO:004MHC protein complex	6/98	15/17941	1.094134	1.850664	2.26136	6
GO:003extracellular matrix	15/98	396/17941	3.810031	1.084919	1.53107	15
GO:003external encapsulating structure	15/98	398/17941	4.078611	1.084919	1.53107	15
GO:006collagen-containing extracellular matrix	11/98	231/17941	5.325411	1.80461	1.03705	11
GO:000fibrillar collagen trimer	4/98	11/17941	2.682244	1.459233	1.91749	4
GO:009banded collagen fibril	4/98	11/17941	2.682244	1.459233	1.91749	4
GO:000collagen trimer	6/98	58/17941	7.322811	1.08215	1.95068	6
GO:009complex of collagen trimers	4/98	17/17941	1.886372	1.508872	2.20408	4
GO:004T cell receptor complex	3/98	11/17941	2.526210	1.000300	1.00026	3
GO:000basement membrane	5/98	107/17941	0.000300	1.003320	1.00292	5
GO:000immunological synapse	3/98	46/17941	0.002020	1.020700	1.01818	3
GO:000multivesicular body	3/98	62/17941	0.004730	1.044970	1.03950	3

Anexo 20. Tabla de los principales términos de funciones moleculares GO del efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas infectadas tratadas vs ratas no infectadas tratadas) en el grupo de 5 días de genes sobreexpresados

ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:0023026	MHC class II protein complex binding	6/88	12/16603	1.67944E-11	4.40013E-09	3.71244E-09	6
GO:0023023	MHC protein complex binding	6/88	18/16603	3.28934E-10	4.30904E-08	3.63559E-08	6
GO:0019838	growth factor binding	8/88	142/16603	8.48277E-03	7.40828E-05	6.25046E-05	8
GO:0005518	collagen binding	6/88	71/16603	2.0272E-06	0.000132781	0.000112029	6
GO:0042605	peptide antigen binding	4/88	23/16603	6.04061E-06	0.000316528	0.000267059	4
GO:0030247	polysaccharide binding	4/88	25/16603	8.55988E-06	0.000373781	0.000315364	4
GO:0005539	glycosaminoglycan binding	8/88	217/16603	1.96163E-03	0.00073421	0.000619462	8
GO:0048407	platelet-derived growth factor binding	3/88	11/16603	2.30221E-05	0.000753973	0.000636136	3
GO:00140375	immune receptor activity	6/88	115/16603	3.30646E-03	0.000962546	0.000812112	6
GO:0004896	cytokine receptor activity	5/88	81/16603	6.961E-05	0.001778618	0.001500642	5
GO:0019955	cytokine binding	6/88	133/16603	7.46748E-03	0.001778618	0.001500642	6

GO:003823	antigen binding	4/88	45/16603	9.29918E-05	0.0020303	0.0017130	4
GO:001846	opsonin binding	3/88	19/16603	0.0001311	0.0026424	0.0022294	3
GO:0008201	heparin binding	6/88	159/16603	0.0001990	0.0037256	0.0031433	6
GO:001848	complement binding	3/88	24/16603	0.0002686	0.0046926	0.0039592	3
GO:0005201	extracellular matrix structural constituent	4/88	62/16603	0.0003251	0.0053235	0.0044915	4
GO:0030246	carbohydrate binding	7/88	264/16603	0.0005033	0.0077574	0.0065450	7
GO:0005178	integrin binding	5/88	146/16603	0.0010707	0.0148341	0.0125157	5
GO:0038024	cargo receptor activity	4/88	85/16603	0.0010757	0.0148341	0.0125157	4
GO:0042608	T cell receptor binding	2/88	11/16603	0.0014808	0.0193993	0.0163674	2
				68	73	91	

Anexo 21. Tabla de los 20 principales términos de procesos biológicos GO del efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas infectadas tratadas vs ratas no infectadas tratadas) el grupo de 2 meses de genes sobreexpresados.

ID	Description	GeneRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:000250	adaptive immune response	126/1300	387/17699	2.827881E-49	1.6003E-45	1.10377E-45	126
GO:0002443	leukocyte mediated immunity	126/1300	409/17699	2.62663E-46	7.43205E-43	5.12608E-43	126
GO:000253	activation of immune response	127/1300	442/17699	5.10433E-43	9.62848E-40	6.64101E-40	127
GO:0031349	positive regulation of defense response	125/1300	434/17699	1.83337E-42	2.59376E-39	1.78898E-39	125
GO:0002697	regulation of immune effector process	117/1300	416/17699	1.23515E-38	1.39794E-35	9.64197E-36	117
GO:0002460	adaptive immune response based on somatic recombination of immune receptors built from immunoglobulin superfamily domains	99/1300	313/17699	1.47331E-37	1.38957E-34	9.58425E-35	99
GO:0002274	myeloid leukocyte activation	89/1300	259/17699	5.0104E-37	4.05055E-34	2.79377E-34	89
GO:0002764	immune response-regulating signaling pathway	109/1300	390/17699	9.55219E-36	6.75698E-33	4.66046E-33	109

GO:0051 249	regulation of lymphocyte activation	124/130 0	495/176 99	2.43501 E-35	1.53108 E-32	1.05603 E-32	124
GO:0050 900	leukocyte migration	108/130 0	389/176 99	3.88588 E-35	2.19902 E-32	1.51672 E-32	108
GO:0002 831	regulation of response to biotic stimulus	118/130 0	457/176 99	5.26491 E-35	2.70856 E-32	1.86816 E-32	118
GO:0045 088	regulation of innate immune response	100/130 0	354/176 99	2.85878 E-33	1.34815 E-30	9.29855 E-31	100
GO:0007 159	leukocyte cell- cell adhesion	106/130 0	396/176 99	5.68831 E-33	2.47617 E-30	1.70787 E-30	106
GO:0002 757	immune response- activating signaling pathway	102/130 0	372/176 99	1.02985 E-32	4.16279 E-30	2.87118 E-30	102
GO:0042 060	wound healing	115/130 0	461/176 99	1.27999 E-32	4.82898 E-30	3.33067 E-30	115
GO:0002 366	leukocyte activation involved in immune response	90/1300 99	298/176 99	1.81045 E-32	6.03174 E-30	4.16024 E-30	90
GO:0002 683	negative regulation of immune system process	120/130 0	498/176 99	1.81197 E-32	6.03174 E-30	4.16024 E-30	120
GO:1903 131	mononuclear cell differentiation	117/130 0	477/176 99	1.93937 E-32	6.09715 E-30	4.20536 E-30	117
GO:0002 263	cell activation involved in immune response	90/1300 99	301/176 99	4.26473 E-32	1.2067E -29	8.32295 E-30	90
GO:0002 449	lymphocyte mediated immunity	90/1300 99	301/176 99	4.26473 E-32	1.2067E -29	8.32295 E-30	90

Anexo 22. Tabla de los 20 principales términos de componentes celulares GO del efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas infectadas tratadas vs ratas no infectadas tratadas) el grupo de 2 meses de genes sobreexpresados.

ID	Description	GeneRatio	Biological	pvalue	adjusted pvalue	Count	
GO:0009797	external side of plasma membrane	131/1333	430/17941	6.10979E-47	2.9938E-44	2.57254E-44	131
GO:0030312	external encapsulating structure	125/1333	398/17941	2.18451E-46	5.35205E-44	4.59896E-44	125
GO:0031212	extracellular matrix	124/1333	396/17941	7.36004E-46	1.20214E-43	1.03299E-43	124
GO:0062023	collagen-containing extracellular matrix	78/1333	231/17941	1.30547E-31	1.5992E-29	1.37418E-29	78
GO:0005604	basement membrane	43/1333	107/17941	2.23832E-21	2.19355E-19	1.8849E-19	43
GO:0043235	receptor complex	77/1333	398/17941	4.77952E-15	3.90328E-13	3.35405E-13	77
GO:0005581	collagen trimer	24/1333	58/17941	7.17403E-13	5.02182E-11	4.31521E-11	24
GO:0045121	membrane raft	70/1333	396/17941	7.59996E-12	4.20278E-10	3.61141E-10	70
GO:0098802	plasma membrane signaling receptor complex	43/1333	183/17941	8.05705E-12	4.20278E-10	3.61141E-10	43
GO:0098857	membrane microdomain	70/1333	397/17941	8.5771E-12	4.20278E-10	3.61141E-10	70
GO:0042101	T cell receptor complex	10/1333	11/17941	5.0988E-11	2.27128E-09	1.95169E-09	10
GO:0098636	protein complex	18/1333	50/17941	7.75261E-09	3.16565E-07	2.72021E-07	18

								involved in cell adhesion	
GO:00426	MHC protein	10/1333	15/1794	1.05485	3.97597	3.41651	10		
11	complex		1	E-08	E-07	E-07			
GO:00300	cell-substrate	39/1333	201/179	2.53293	8.86525	7.61783	39		
55	junction		41	E-08	E-07	E-07			
GO:00083	integrin	14/1333	33/1794	3.11868	1.01877	8.75419	14		
05	complex		1	E-08	E-06	E-07			
GO:00059	focal	37/1333	189/179	4.50475	1.37958	1.18546	37		
25	adhesion		41	E-08	E-06	E-06			
GO:00156	actin	69/1333	481/179	9.19114	2.51271	2.15915	69		
29	cytoskeleton		41	E-08	E-06	E-06			
GO:00017	immunologic	16/1333	46/1794	9.23038	2.51271	2.15915	16		
72	al synapse		1	E-08	E-06	E-06			
GO:00301	endocytic	38/1333	203/179	1.02309	2.63848	2.26723	38		
39	vesicle		41	E-07	E-06	E-06			
GO:00453	phagocytic	26/1333	112/179	1.38015	3.38136	2.90557	26		
35	vesicle		41	E-07	E-06	E-06			

Anexo 23. Tabla de los 20 principales términos de funciones moleculares GO del efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas infectadas tratadas vs ratas no infectadas tratadas) el grupo de 2 meses de genes sobreexpresados.

ID	Description	GeneRatio	RatRatio	BgRatio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:0140375	immune receptor activity	41/1219	115/1660	2.15234	1.93711	1.63351		41
GO:0019955	cytokine binding	42/1219	133/1660	1.33394	6.00274	5.06196		42
GO:0050840	extracellular matrix binding	26/1219	63/1660	3.635409	1.90623	1.60747		26
GO:0005178	integrin binding	40/1219	146/1660	1.43348	3.22533	2.71984		40
GO:0005201	extracellular matrix structural constituent	25/1219	62/1660	3.64958	6.56925	5.53968		25
GO:0004896	cytokine receptor activity	28/1219	81/1660	3.129405	1.94107	1.63686		28
GO:0005539	glycosaminoglycan binding	48/1219	217/1660	3.26814	4.20189	3.54335		48
GO:0005518	collagen binding	25/1219	71/1660	3.129552	1.45745	1.22903		25
GO:0038024	cargo receptor activity	27/1219	85/1660	3.12064	2.82951	2.38605		27
GO:0050839	cell adhesion molecule binding	55/1219	286/1660	3.1439E-11	2.82951	2.38605		55
GO:0008201	heparin binding	38/1219	159/1660	5.31325	4.34721	3.66589		38
GO:0005126	cytokine receptor binding	52/1219	279/1660	3.54786	2.66089	2.24387		52
GO:0038187	pattern recognition receptor activity	14/1219	28/1660	1.85593	1.28487	1.0835E-07		14
GO:0030246	carbohydrate binding	47/1219	264/1660	1.14375	7.35268	6.20033		47
GO:0019956	chemokine binding	12/1219	25/1660	4.92545	2.88442	2.43236		12
GO:0001784	phosphotyrosine residue binding	16/1219	45/1660	5.44835	2.88442	2.43236		16
GO:0003823	antigen binding	16/1219	45/1660	5.44835	2.88442	2.43236		16
GO:0003779	actin binding	62/1219	418/1660	7.8777E-08	3.93885	3.32153		62
GO:0061134	peptidase regulator activity	44/1219	259/1660	1.36395	6.46081	5.44824		44
GO:0005044	scavenger receptor activity	16/1219	48/1660	3.153909	6.92593	5.84046		16

Anexo 24. Tabla de los 20 principales términos de procesos biológicos GO del efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas infectadas tratadas vs ratas no infectadas tratadas en el grupo de 2 meses de genes subexpresados).

ID	Description	GeneRatio	BgRatio	Pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:0007269	neurotransmitter secretion	12/109	205/17699	4.94956E-09	5.02133E-06	4.14721E-06	12
GO:0006643	signal release from synapse	12/109	205/17699	4.94956E-09	5.02133E-06	4.14721E-06	12
GO:0001505	regulation of neurotransmitter levels	13/109	278/17699	1.63244E-08	1.10407E-05	9.11874E-06	13
GO:0006836	neurotransmitter transport	12/109	261/17699	7.24907E-08	3.67709E-05	3.03698E-05	12
GO:0071277	cellular response to calcium ion	8/109	93/17699	1.05324E-07	4.27403E-05	3.53001E-05	8
GO:0046928	regulation of neurotransmitter secretion	9/109	139/17699	1.92073E-07	6.49526E-05	5.36456E-05	9
GO:009538	synaptic signaling via neuropeptide	4/109	10/17699	2.7779E-07	8.05195E-05	6.65026E-05	4
GO:0016079	synaptic vesicle exocytosis	9/109	148/17699	3.28008E-07	8.3191E-05	6.8709E-05	9
GO:0017157	regulation of exocytosis	11/109	254/17699	4.75842E-07	0.000107276	8.86013E-05	11
GO:0051588	regulation of neurotransmitter transport	9/109	157/17699	5.40744E-07	0.000109717	9.06173E-05	9
GO:1902075	cellular response to salt	11/109	263/17699	6.7166E-07	0.000119895	9.90236E-05	11
GO:2000310	regulation of NMDA receptor activity	5/109	28/17699	7.09089E-07	0.000119895	9.90236E-05	5
GO:0071241	cellular response to	12/109	337/17699	1.11989E-06	0.00017479	0.000144362	12

	inorganic substance						
GO:0006887	exocytosis	13/109	404/17699	1.21217E-06	0.000175679	0.000145096	13
GO:2000300	regulation of synaptic vesicle exocytosis	7/109	92/17699	1.57604E-06	0.000213186	0.000176074	7
GO:0051592	response to calcium ion	9/109	184/17699	2.03521E-06	0.00025809	0.000213161	9
GO:0043279	response to alkaloid	9/109	188/17699	2.43042E-06	0.000290078	0.000239581	9
GO:1903305	regulation of regulated secretory pathway	9/109	192/17699	2.89005E-06	0.000325772	0.000269062	9
GO:0099601	regulation of neurotransmitter receptor activity	6/109	70/17699	4.52175E-06	0.000459428	0.00037945	6
GO:0071248	cellular response to metal ion	10/109	259/17699	4.52861E-06	0.000459428	0.00037945	10

Anexo 25. Tabla de los 20 principales términos de componentes celulares GO del efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas infectadas tratadas vs ratas no infectadas tratadas) en el grupo de 2 meses de genes subexpresados.

ID	Description	GeneRatio	Background	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:0031045	dense core granule	8/112	50/1794	7.73039E-10	1.2214E-10	8.54412E-08	8
GO:0044306	neuron projection terminus	12/112	254/1794	6.31282E-08	4.98713E-06	3.48866E-06	12
GO:0043679	axon terminus	11/112	230/1794	2.03917E-07	1.07397E-05	7.51275E-06	11
GO:0043204	perikaryon	10/112	202/1794	5.47092E-07	2.16101E-05	1.5117E-05	10
GO:0008021	synaptic vesicle	11/112	267/1794	8.98406E-07	2.83896E-05	1.98595E-05	11
GO:0045211	postsynaptic membrane	12/112	342/1794	1.52093E-06	4.00511E-05	2.80171E-05	12
GO:0098992	neuronal dense core vesicle	5/112	33/1794	1.78909E-06	4.03823E-05	2.82488E-05	5
GO:0098982	GABA-ergic synapse	8/112	135/1794	2.05674E-06	4.06206E-05	2.84155E-05	8
GO:0150034	distal axon	13/112	440/1794	3.64969E-06	6.40724E-05	4.48208E-05	13
GO:0070382	exocytic vesicle	11/112	317/1794	4.73383E-06	7.47945E-05	5.23213E-05	11
GO:0032279	asymmetric synapse	13/112	477/1794	8.72608E-06	0.000125	8.76784E-05	13
GO:0034702	ion channel complex	10/112	296/1794	1.64902E-05	0.000208	0.000145	10
GO:0030133	transport vesicle	12/112	434/1794	1.71525E-05	0.000208	0.000145	12
GO:0030672	synaptic vesicle membrane	7/112	153/1794	4.9E-05	0.000516	0.000361	7
GO:0099501	exocytic vesicle membrane	7/112	153/1794	4.9E-05	0.000516	0.000361	7

GO:0099572	postsynaptic specialization	12/112	497/179	6.41312E-05	0.000633	0.000443	12
GO:0099634	postsynaptic specialization membrane	7/112	167/179	8.52055E-05	0.000791	0.000553	7
GO:0042734	presynaptic membrane	8/112	244/179	0.000147	0.001204	0.000842	8
GO:0043195	terminal bouton	6/112	128/179	0.000151	0.001204	0.000842	6
GO:1902495	transmembrane transporter complex	10/112	386/179	0.000152	0.001204	0.000842	10

Anexo 26. Tabla de los 20 principales términos de funciones moleculares GO del efecto de la interacción infección-tratamiento (ratas infectadas tratadas vs ratas no infectadas tratadas) en el grupo de 2 meses de genes subexpresados.

ID	Description	GeneRatio	Ratio	pvalue	p.adjust	qvalue	Count
GO:0022843	voltage-gated monoatomic cation channel activity	10/101	137/16603	1.06697E-08	2.69943E-06	2.0104E-06	10
GO:0005244	voltage-gated monoatomic ion channel activity	10/101	190/16603	2.36974E-07	1.91836E-05	1.42869E-05	10
GO:0022832	voltage-gated channel activity	10/101	190/16603	2.36974E-07	1.91836E-05	1.42869E-05	10
GO:0022839	monoatomic ion gated channel activity	12/101	306/16603	3.41596E-07	1.91836E-05	1.42869E-05	12
GO:0022836	gated channel activity	12/101	309/16603	3.79122E-07	1.91836E-05	1.42869E-05	12
GO:0005249	voltage-gated potassium channel activity	7/101	89/16603	1.14471E-06	4.82686E-05	3.59479E-05	7
GO:0015267	channel activity	13/101	467/16603	5.0064E-06	0.000158	0.000117	13
GO:0022803	passive transmembrane transporter activity	13/101	467/16603	5.0064E-06	0.000158	0.000117	13
GO:0005216	monoatomic ion channel activity	12/101	418/16603	8.73595E-06	0.000245	0.000182	12
GO:0005267	potassium channel activity	7/101	123/16603	9.97078E-06	0.000252	0.000187	7

GO:0048018	receptor ligand activity	12/101	457/16 603	2.12479E -05	0.000461 587	0.000343 765	12
GO:0005261	monoatomic cation channel activity	10/101	315/16 603	2.18934E -05	0.000461 587	0.000343 765	10
GO:0030546	signaling receptor activator activity	12/101	469/16 603	2.74105E -05	0.000533 451	0.000397 286	12
GO:0015079	potassium ion transmembran e transporter activity	7/101	159/16 603	5.23787E -05	0.000920 406	0.000685 47	7
GO:0046873	metal ion transmembran e transporter activity	11/101	425/16 603	5.45695E -05	0.000920 406	0.000685 47	11
GO:0071855	neuropeptide receptor binding	4/101	38/166 03	8.12297E -05	0.001284 445	0.000956 587	4
GO:0005544	calcium- dependent phospholipid binding	4/101	52/166 03	0.000279 114	0.004153 871	0.003093 584	4
GO:0005184	neuropeptide hormone activity	3/101	24/166 03	0.000403 01	0.005664 536	0.004218 647	3
GO:0001786	phosphatidyls erine binding	4/101	65/166 03	0.000657 097	0.008749 76	0.006516 359	4
GO:0030276	clathrin binding	4/101	69/166 03	0.000823 603	0.009922 46	0.007389 725	4