

Plan de Gestión de Datos

INFORMACION SOBRE EL PROYECTO

1. – Título del Proyecto

- Título del Proyecto (en castellano): Herramientas moleculares de detección de clones emergentes de *Candida parapsilosis* resistente a los azoles

- Título del Proyecto (en ingles): Molecular tool for detecting emerging clones of azole-resistant *Candida parapsilosis*

-Descripción del Proyecto (en castellano) Resumen:

La incidencia de infecciones sanguíneas por *Candida* spp. en Sudamérica varía entre 1,2 y 5,3 casos por cada 100.000 internaciones, mientras que en Argentina supera los 2 casos por cada 100.000 hospitalizaciones. *Candida parapsilosis* es responsable de más del 20% de las candidemias en Sudamérica, y en Argentina.

El tratamiento principal para infecciones profundas por *Candida* spp. son las equinocandinas, seguidas por el fluconazol (FLC). Sin embargo, *C. parapsilosis* tiene una sensibilidad reducida a las equinocandinas, por lo que se recomienda evaluar la sensibilidad antes de su uso. Debido al alto costo y la resistencia, el FLC es la droga de elección en Argentina y Sudamérica para tratar estas infecciones. La situación se complica con la aparición reciente de *C. parapsilosis* resistentes al FLC, con una incidencia que puede superar el 7% en varios países de América.

Infecciones como la endocarditis de válvula protésica y la osteomielitis requieren tratamientos prolongados, y no hay opciones orales disponibles para *C. parapsilosis* resistente a los azoles. Se han identificado varios mecanismos de resistencia a los azoles en *Candida* spp., basados en estudios de *C. albicans* resistentes al FLC. Los principales mecanismos incluyen la sobreexpresión de bombas de eflujo, sustitución de aminoácidos en la enzima 14 alfa esterol demetilasa, sobreexpresión del gen ERG11, y alteraciones en otros genes de la vía del ergosterol.

En *C. parapsilosis*, las mutaciones en ERG11 son el mecanismo de resistencia más común. Estas mutaciones se agrupan en tres regiones de aminoácidos, conocidas como "puntos calientes". Algunas sustituciones son frecuentes y generan un

fenotipo de resistencia más pronunciado. En los últimos años, se han expandido a nivel mundial clones de *C. parapsilosis* resistentes a azoles con mutaciones en los residuos Y132 y K143 de Erg11p. La mutación en Y132 se ha asociado con resistencia en otras especies fúngicas.

Los objetivos de este trabajo incluyen diseñar herramientas moleculares para diagnosticar la resistencia a FLC en *C. parapsilosis* en base a los mecanismos circulantes en Argentina y Sudamérica, y evaluar combinaciones de antifúngicos in vitro e in vivo para establecer posibles opciones terapéuticas.

Este enfoque permitirá un diagnóstico más preciso y rápido de las resistencias, facilitando tratamientos más efectivos y mejorando los resultados clínicos.

-Descripción del Proyecto (en inglés) Resumen:

The incidence of bloodstream infections by *Candida* spp. in South America varies between 1.2 and 5.3 cases per 100,000 hospital admissions, while in Argentina it exceeds 2 cases per 100,000 hospitalizations. *Candida parapsilosis* is responsible for more than 20% of candidemias in both South America and Argentina.

The primary treatment for deep infections by *Candida* spp. includes echinocandins, followed by fluconazole (FLC). However, *C. parapsilosis* has reduced sensitivity to echinocandins, so it is recommended to evaluate sensitivity before their use. Due to high cost and resistance, FLC is the drug of choice in Argentina and South America for treating these infections. The situation is complicated by the recent emergence of FLC-resistant *C. parapsilosis*, with an incidence that can exceed 7% in several countries in the Americas.

Infections such as prosthetic valve endocarditis and osteomyelitis require prolonged treatments, and there are no oral options available for azole-resistant *C. parapsilosis*. Several mechanisms of azole resistance have been identified in *Candida* spp., based on studies of FLC-resistant *C. albicans*. The main mechanisms include the overexpression of efflux pumps, amino acid substitution in the 14 alpha sterol demethylase enzyme, overexpression of the ERG11 gene, and alterations in other genes of the ergosterol pathway.

In *C. parapsilosis*, mutations in ERG11 are the most common resistance mechanism. These mutations cluster in three regions of amino acids, known as "hot spots." Some substitutions are frequent and generate a more pronounced resistance phenotype. In recent years, azole-resistant *C. parapsilosis* clones with mutations in the Y132 and K143 residues of Erg11p have spread worldwide. The Y132 mutation has been associated with resistance in other fungal species.

The objectives of this work include designing molecular tools to diagnose FLC resistance in *C. parapsilosis* based on circulating mechanisms in Argentina and South America, and evaluating antifungal combinations in vitro and in vivo to

establish possible therapeutic options.

This approach will allow for more precise and rapid diagnosis of resistances, facilitating more effective treatments and improving clinical outcomes

-Palabras Clave descriptivas del Proyecto (en castellano): Candida-
equinocandinas- resistencia-fluconazol

- Palabras Clave descriptivas del Proyecto (en ingles): Candida- echinocandins-
resistance-fluconazole

2 – Datos del Director/ar del Proyecto

- Nombre y Apellido: María Soledad Gamarra

- Unidad Académica: FBCB

- Teléfono oficial de contacto: 342 4575209 int 135

-Teléfono movil de contacto: +54 9 343 5172964

-E-mail del Director/a del Proyecto: mgamarra@fbc.unl.edu.ar

DATOS RESULTANTES DE LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO

-Describa la toma de muestras / datos a realizar

El LMDM cuenta con una colección de más de 1800 cepas clínicas, incluyendo 33 aislamientos de *C. parapsilosis* resistentes a FLC (CIM a FLC $\geq 8 \mu\text{g/ml}$) provenientes de Argentina (n=9 aisladas en 3 provincias), Brasil (n=12 aisladas en 3 centros distintos), Colombia (n=7 aisladas en 2 ciudades distintas) y Perú (n=5 aisladas en 2 hospitales distintos). También contamos con 8 cepas con el fenotipo denominado sensible dependiente de la dosis (CIM a FLC = $4 \mu\text{g/ml}$) algunas de las cuales fueron incluidas en publicaciones de nuestro grupo. Todas estas cepas (n=41) serán objeto de estudio.

Las cepas fueron identificadas molecularmente confirmando su identidad como *C. parapsilosis sensu stricto* (diferenciación de las otras dos especies crípticas del complejo *C. parapsilosis*: *C. metapsilosis* y *C. orthopsilosis* y fueron evaluadas en cuanto a su sensibilidad a los antifúngicos por el método estándar de CLSI (Documento M27)

– Datos: ¿Existe alguna razón por la cual los datos declarados no deban ser puestos a disposición de la comunidad / ser de acceso público? (marque X)	
☒	NO: X
☐	SI. Elija una de las opciones:
	se encuentra en evaluación de protección por medio de patentes no se inició el proceso de evaluación de patentabilidad, pero podría ser protegible existe un contrato con un tercero que impide la divulgación Otro. Justifique.
– Período de Confidencialidad: Es el periodo durante el cual los datos no deberían ser publicados, contado a partir del momento de la toma de los mismos. El periodo máximo para la no publicación es de 5 (CINCO) años posteriores a su obtención. Luego de este periodo, los datos estarán disponibles para la comunidad / serán de acceso público. Si Ud. considera que este tiempo es insuficiente, y necesita prorrogar el período de confidencialidad, indique sus motivos y la cantidad de años adicionales que considera necesarios. Marque su opción con “X”.	
☐	1 (UN) año
☐	2 (DOS) años
☐	3 (TRES) años
☐	4 (CUATRO) año
☐	5 (CINCO) años X
☐	Otro.
	Motivos:

INSTRUCTIVO PARA LLENADO DEL PLAN DE GESTIÓN DE DATOS

El PGD no es un documento definitivo, sino que se desarrollará a lo largo del ciclo de vida del proyecto.

INFORMACIÓN SOBRE EL PROYECTO

1- Título del Proyecto (en castellano): Deberá ingresar el título completo del proyecto (en castellano), indicando además el código asignado por la SCAYT.

- Título del Proyecto (en inglés): Deberá ingresar el título completo del proyecto en inglés.
- Descripción del Proyecto (en castellano): Deberá ingresar la descripción del Proyecto en castellano.
- Descripción del Proyecto (en inglés): Deberá ingresar la descripción del Proyecto en inglés.
- Palabras Clave descriptivas del Proyecto (en castellano): Deberá ingresar tres palabras clave descriptivas del Proyecto, en castellano.
- Palabras Clave descriptivas del Proyecto (en inglés): Deberá ingresar tres palabras clave descriptivas del Proyecto, en inglés.

2- Datos del Director/a del Proyecto

- Nombre y Apellido del Titular del Proyecto: Nombre completo y apellido del Titular del Proyecto.
- Unidad Académica: Nombre de la UA a la que pertenece el /la directora/a del Proyecto.
- Teléfono oficial de contacto: Número de teléfono de la oficina / laboratorio / Institución del Director/a del Proyecto, donde pueda ser contactado, incluyendo número de área / país (ej: Para la Santa Fe: + 54 9 342 4999-9999).
- Teléfono móvil de contacto: Número de t
- E-mail del Director/a del Proyecto: Correo electrónico de contacto del Director/a del Proyecto.

DATOS RESULTANTES DE LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO

- Describa la toma de muestras / datos a realizar: Información descriptiva sobre la toma de muestras que resultaran en datos / conjuntos de datos. La descripción deberá incluir información de contexto (lugar de toman los datos; instrumentos etc).

Datos: ¿Existe alguna razón por la cual los datos declarados no deban ser puestos a disposición de la comunidad / ser de acceso público? Deberá marcar con una “X” la opción correcta. En caso de responder afirmativamente, deberá justificar debidamente, comprendiendo que solo en casos de extrema excepcionalidad esta restricción de acceso a los datos resulta practicable / aceptable.

-Período de Confidencialidad: Es el periodo durante el cual los datos no deberían ser publicados, contado a partir del momento de la toma de los mismos. El periodo máximo para la no publicación es de 5 (CINCO) años posteriores a su obtención. Luego de este periodo, los datos estarán disponibles para la comunidad / serán de acceso público. Si Ud. considera que este tiempo es insuficiente, y necesita prorrogar el período de confidencialidad, indique sus motivos y la cantidad de años adicionales que considera necesarios.