

Plan de Gestión de Datos

INFORMACION SOBRE EL PROYECTO

1. – Título del Proyecto

- Título del Proyecto (en castellano)

Evaluación integral de la Infección por *Helicobacter pylori*: denudando la interacción huésped-bacteria y sus implicancias en el desarrollo de alteraciones en la mucosa gástrica.

- Título del Proyecto (en ingles)

Comprehensive evaluation of *Helicobacter pylori* infection: revealing the host-bacteria interaction and its implications in the development of alterations in the gastric mucosa.

-Descripción del Proyecto (en castellano) Resumen

Helicobacter pylori (*H. pylori*), un patógeno gástrico de amplia distribución mundial (se estima que, en promedio, el 50% de la población mundial se encuentra colonizada con esta bacteria) es aceptado como agente causal de gastritis crónica y de enfermedad ulcero péptica así como uno de los factores etiológicos más importantes en la secuencia que conduce al carcinoma gástrico.

Las distintas presentaciones clínicas de la infección por *H. pylori* podrían deberse a la presencia de factores de virulencia específicos de la bacteria. Además, polimorfismos de simple nucleótido (SNPs) en genes de citoquinas -al modular la respuesta inflamatoria- así como en enzimas involucradas en la transferencia de grupos metilo (tal como la metilentetrahidrofolato reductasa, MTHFR) han sido sugeridos como factores de importancia en el desarrollo de lesiones en la mucosa gástrica que podrían llevar a una transformación maligna. En relación a esto, la epidemiología mundial del cáncer gástrico indica que ocupa el 5° lugar en el total de tumores diagnosticados y el 3° en relación a mortalidad debida a cáncer (con una mayor tasa de letalidad que cáncer de mama, de colon o de próstata, ocasionando 2,5 veces más muertes que todos los tipos de leucemias). Por esto, y dada la estrecha relación entre la infección por *H. pylori* y la posibilidad de desarrollo de adenocarcinoma gástrico, la identificación de pacientes que se encuentren en mayor riesgo (considerando el genotipo de la bacteria infectante, así como la modulación de la respuesta inflamatoria del huésped), se transforma en una prioridad y aportaría información crucial tanto para el pronóstico como para el seguimiento de la enfermedad en nuestra región.

Por otra parte, en relación al tratamiento de la infección, aspecto clave en la prevención de la progresión de lesiones pre-neoplásicas y del desarrollo del cáncer gástrico, la resistencia a antibióticos es el principal factor que afecta la eficacia de regímenes terapéuticos. La prevalencia de la resistencia del *H. pylori* a los distintos antibióticos utilizados (entre ellos, claritromicina y levofloxacina) varía en diferentes áreas geográficas y está en estrecha relación con el consumo de aquellos en la población general. Sobre esta base, el monitoreo actualizado de la prevalencia de esta resistencia se convierte en un elemento significativo para la práctica clínica.

Objetivos. Con estos antecedentes en mente, los objetivos del presente proyecto son: a) analizar –en nuestra región– la presencia de factores de virulencia y de resistencia a antibióticos en *H. pylori*, b) estudiar la presencia de polimorfismos en genes de citoquinas y de MTHFR en el huésped y c) correlacionar factores de la bacteria y aquellos intrínsecos al huésped con las alteraciones en la mucosa gástrica .

-Descripción del Proyecto (en inglés) Resumen

Helicobacter pylori (*H. pylori*), a gastric pathogen with wide global distribution is accepted as the causal agent of chronic gastritis and peptic ulcer disease. as well as one of the most important etiological factors in the sequence that leads to gastric carcinoma. The different clinical presentations of *H. pylori* infection could be due to the presence of specific virulence factors of the bacteria. Furthermore, single nucleotide polymorphisms (SNPs) in cytokine genes as well as in enzymes involved in the transfer of methyl groups (such as methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) have been suggested as factors of importance in the development of lesions in the gastric mucosa that could lead to malignant transformation. In relation to this, the global epidemiology of gastric cancer indicates that it occupies 5th place in the total number of diagnosed tumors and 3rd in relation to mortality due to cancer (with a higher fatality rate than breast, colon or prostate, causing 2.5 times more deaths than all types of leukemia). For this reason, and due to the close relationship between *H. pylori* infection and the possibility of developing gastric adenocarcinoma, the identification of patients who are at higher risk (considering the genotype of the infecting bacteria, as well as the modulation of the response inflammatory response of the host), becomes a priority and would provide crucial information for both the prognosis and monitoring of the disease in our region.

On the other hand, in relation to the treatment of infection, a key aspect in preventing the progression of pre-neoplastic lesions and the development of gastric cancer, antibiotic resistance is the main factor that affects the effectiveness of therapeutic regimens. The prevalence of *H. pylori* resistance to the different antibiotics used (including clarithromycin and levofloxacin) varies in different geographical areas and is closely related to the consumption of those in the general population. On this basis, updated monitoring of the prevalence of this resistance becomes a significant element for clinical practice.

Goals. With this background in mind, the objectives of this project are: a) to analyze – in our region – the presence of virulence and antibiotic resistance factors in *H. pylori*, b) to study the presence of polymorphisms in cytokine and MTHFR in the host and c) correlate factors of the bacteria and those intrinsic to the host with alterations in the gastric mucosa.

-Palabras Clave descriptivas del Proyecto (en castellano)

Helicobacter pylori Cáncer gástrico Resistencia a Antibióticos

- Palabras Clave descriptivas del Proyecto (en inglés)

Helicobacter pylori Gastric cancer Antibiotic Resistance

2 – Datos del Director/ar del Proyecto

- Nombre y Apellido

Fabián Zalazar

- Unidad Académica

Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas

- Teléfono oficial de contacto

03424571170

-Teléfono móvil de contacto

03425489046

-E-mail del Director/a del Proyecto

fzalazar@fbc.unl.edu.ar

DATOS RESULTANTES DE LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO

-Describe la toma de muestras / datos a realizar

Brevemente, y en relación a las muestras clínicas donde se testearán los ensayos, se extraerá ADN de a partir de biopsias de tejido gástrico de pacientes sometidos a endoscopia. Las biopsias serán provistas por el Servicio de Gastroenterología del Hospital “Dr. J.M.Cullen”, previo consentimiento informado (La extracción de ADN se hará inmediatamente de recibida las muestras, sin pasos previos de cultivo). Los pacientes serán seleccionados por los profesionales del Servicio de Gastroenterología, siguiendo criterios de inclusión y exclusión. Criterio de inclusión: Pacientes a los que se les haya indicado estudio endoscópico digestivo alto, por síntomas como: ardor, pirosis, dolor abdominal recurrente, pérdida de peso o intolerancia selectiva a ciertas ingestas. Criterio de exclusión: Pacientes que hubieran recibido en los últimos 15 días terapia con antibióticos, antagonistas de receptores H2 e inhibidores de la bomba de protones. En relación a la fase analítica, para la detección molecular de *H. pylori* en muestras clínicas, se utilizarán reacciones de amplificación por PCR tomando como blanco de amplificación el gen



hsp60 de *H. pylori*. La genotipificación de *H. pylori* se llevará a cabo por PCRs de punto final para secuencias correspondientes a los genes *cagA* (con identificación de secuencias EPIYA), *vacA*, *babA2* y *OipA*, utilizando reactivos comerciales y oligonucleótidos específicos de secuencia. La detección de mutaciones responsables de resistencia a antibióticos, así como la presencia de SNPs en genes de citoquinas de los pacientes se evaluará por PCR-RFLP y/o por ASP-PCR. En todos los casos se generarán controles positivos basados en productos de amplificación. La evaluación de los resultados obtenidos incluirá el análisis de asociación entre variables categóricas utilizando el test de Chi cuadrado y el test exacto de Fisher. Un valor de $p < 0.05$ será considerado significativo. La fuerza de la asociación se evaluará a través de Odds ratio (OR) (y de su intervalo de confianza del 95%)

- 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
☐	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
☐	Otro.
☐	Motivos: