



Plan de Gestión de Datos

INFORMACIÓN SOBRE EL PROYECTO

1. - Datos del Proyecto

- Título del Proyecto (en castellano)

“Infección por Helicobacter pylori: estudio de factores asociados a la bacteria y al huésped con impacto en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de la enfermedad”
Código: 50520190100198LI

- Título del Proyecto (en inglés)

Helicobacter pylori infection: study of bacterium-associated and host-associated factors influencing the diagnosis, prognosis and treatment of disease.

- Descripción del Proyecto (en castellano) Resumen

Helicobacter pylori (H. pylori) es un agente etiológico causante de gastritis crónica, atrofia gástrica, úlceras duodenales y de relevancia en el desarrollo de cáncer gástrico. Las mayores lesiones podrían deberse a factores de virulencia específicos de la bacteria (productos de genes cagA, vacA, babaA2 y OipA entre otros) y a polimorfismos en genes de citoquinas así como en enzimas relacionadas a procesos de metilación. Se estima que el 50% de la población mundial se encuentra colonizada con esta bacteria. La epidemiología mundial del cáncer gástrico indica que, con datos actualizados a 2018, ocupa el 5° lugar en el total de cánceres diagnosticados y el 3° en relación a mortalidad debida a cáncer. Por ésto, y dada la estrecha relación entre la infección por H. pylori y el cancer gástrico, identificar pacientes que se encuentren en mayor riesgo se transforma en una prioridad. Actualmente, los tratamientos mas usados incluyen claritromicina (o levofloxacina), amoxicilina y un inhibidor de la bomba de protones. La eficacia de estos tratamientos a disminuido drásticamente debido principalmente por el aumento de resistencia a claritromicina (y a levoflocacina). En Argentina hay pocos reportes acerca de la resistencia a Claritromicina y a Levofloxacin pero la evidencia actual indica que tales resistencias están en incremento. Sobre esta base, el monitoreo de la prevalencia de la resistencia a antibióticos se convierte en un elemento significativo para la práctica clínica. Objetivos: a) genotipificar H. Pylori en pacientes de nuestra región, por la presencia de los factores de virulencia CagA, VacA, babA2 y OipA; b) detectar mecanismos de resistencia a claritromicina y levofloxacina en H. pylori identificados en nuestra región; c) estudiar la presencia de polimorfismos en genes de citoquinas (IL-1, IL-6 a IL-8) y de MTHFR en el huésped; d) correlacionar factores de la bacteria y aquellos intrínsecos al huésped con las alteraciones en la mucosa gástrica. Material y métodos. Muestras: biopsias de tejido gástrico de pacientes sintomáticos. Análisis molecular: La detección molecular de H. pylori se



realizará por una PCR en tiempo real con el gen hsp60 como blanco de amplificación . La presencia de los genes cagA, vacA, babA2 y OipA se detectará por PCRs de punto final. La detección de mutaciones responsables de resistencia a antibióticos así como la presencia de SNPs en genes de IL-6, IL-8 y de MTHFR en los pacientes se evaluará por PCR-RFLP y/o por ASP-PCR.

- Descripción del Proyecto (en inglés) Resumen

Helicobacter pylori (*H.pylori*) is an etiological agent for gastroduodenal diseases ranging from dyspepsia, chronic gastritis, gastric atrophy and peptic ulcer disease to gastric adenocarcinoma. These different clinical presentations may be due to specific virulence factors of the bacterium (among others, cagA, vacA, babA and oipA genes) as well as intrinsic host factors (e.g DNA polymorphisms in genes coding interleukins and/or methylation-related enzymes). *H. pylori* colonizes the gastric mucosa in 50% of the human population worldwide with the highest rates observed in developing countries. Currently, the epidemiology of cancer shows that gastric cancer reaches the 5th place among all diagnosed cancers around the world in 2018 and the 3th position if cancer mortality is considered. Taking this into account, and owing to the close relation between *H. pylori* infection and gastric cancer, identifying high risk patients (by the analysis of bacterial and host biomarkers) becomes a priority. Nowadays, the most widely used treatment regimens include the standard triple therapy, which comprises two out of three antibiotics, clarithromycin (or levofloxacin) and amoxicillin (or metronidazole), together with a proton pump inhibitor (PPI). The efficacy of this therapy has dramatically declined, mainly due to increasing clarithromycin resistance rates observed in many regions of the world. In Argentina there are few reports about clarithromycin resistance; however, current evidence indicates that such resistance is increasing. The same scenario can be observed with levofloxacin. Aims: a) to genotype *H.pylori* in patients from our region by the presence of virulence factors cagA, vacA, babA2 y OipA; b) to detect mechanisms of resistance to clarithromycin as well as levofloxacin in *H. pylori* identified in our region; c) to study polymorphisms in cytokines genes as well as in the mthfr gene in patients infected with *H. pylori* and d) to analyze the relation between bacterial virulence factors and host factors with changes in the gastric mucosa. Material and methods. Samples: gastric biopsies from symptomatic patients. Molecular analysis: *H.pylori* will be detected by Real Time PCR using the hsp60 gene as amplification target. The presence of cagA, vacA, babA2 and oipA genes will be analyzed by conventional PCR. IL-6, IL-8 and mthfr SNPs will be identified by PCR-RFLP. ASP-PCR will be used to analyze clarithromycin and levofloxacin resistance.

- Palabras Claves descriptivas del Proyecto (en castellano)

| | | |
|----------------------------|-----------------|----------------------------|
| <i>Helicobacter pylori</i> | Cáncer gástrico | Resistencia a antibióticos |
|----------------------------|-----------------|----------------------------|

- Palabras Claves descriptivas del Proyecto (en inglés)

| | | |
|----------------------------|----------------|-----------------------|
| <i>Helicobacter pylori</i> | Gastric cancer | Antibiotic resistance |
|----------------------------|----------------|-----------------------|

2 - Datos del Director/ar del Proyecto

- Nombre y Apellido



| |
|--|
| Fabián E. Zalazar |
| - Unidad Académica |
| Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas |
| - Teléfono oficial de contacto |
| +54-9-342-4571170 |
| -Teléfono móvil de contacto |
| +54-9-3425489046 |
| -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

En el desarrollo del proyecto se trabajará con biopsias de tejido gástrico de pacientes sintomáticos, con indicación de endoscopia, realizada por profesionales del Servicio de Gastroenterología del Hospital "Dr. José María Cullen" (Santa Fe). Se realizará la detección molecular de *H. pylori* por una PCR en tiempo real, que se sumará al test rápido de ureasa y al análisis histológico (llevado a cabo por el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital antes mencionado). Se realizará un genotipado de las cepas bacterianas infectantes en cada paciente a través de la identificación de la presencia de los genes de los factores de virulencia *cagA*, *vacA*, *babA2* y *OipA* por PCRs de punto final. La detección factores correspondientes al huésped (mutaciones responsables de resistencia a antibióticos así como la presencia de SNPs en genes de *IL-6*, *IL-8* y de *MTHFR*) se evaluará por PCR-RFLP y/o por ASP-PCR. Finalmente se realizará una correlación entre el genotipo infectante y los factores correspondientes al huésped con las alteraciones en la mucosa gástrica. 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%). Las actividades se desarrollarán en el laboratorio de Práctica Profesional (Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, UNL) ubicados en el Hospital "Dr. J.M. Cullen", los cuales ocupan una superficie cubierta de 100 m². Se cuenta con una oficina administrativa y se tiene acceso a una sala de conferencias. Para las experiencias de PCR, se ha realizado la siguiente separación de áreas.

- 1) Área de Extracción de Ácidos Nucleicos.
- 2) Área de preparación de Master Mix, con gabinete de acrílico y lámpara UV.
- 3) Área de Amplificación y de Análisis de los productos de amplificación.

Se dispone, además, del siguiente instrumental: 2 Microcentrifugas para tubos tipo Eppendorf, 2 Termocicladores con tapa calefaccionada (uno con capacidad de generar un gradiente de Temperaturas), Transiluminador UV, Espectrofotómetro UV-Vis, 2 Fuente de Poder para electroforesis, 2 Cubas de electroforesis Submarina, Cuba de Electroforesis Vertical, Peachimetro, Balanza Analítica, Incubador Programable, Lector de placas de ELISA, Gabinete de Acrílico para área estéril con lámpara UV, Autoclave, Estufas de Esterilización, Estufa de Cultivo, Freezers de -20° C, Heladeras, Microscopio con Cámara de Vídeo y Monitor. Se tiene acceso al uso de un equipo de lectura Nanodrop y a un termociclador en tiempo real Applied Biosystems StepOne, equipos de uso común dentro del instrumental mayor de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (UNL), Como equipamiento de computo se cuenta con PCs, utilizada con Procesadores de Texto, Planillas de Calculo, Graficadores, Analizadores de Secuencias de macromoléculas, Editor de Imágenes, conexión a la red Internet, Búsqueda en bases de datos Bibliográficas, Acceso a Revistas Científicas On-Line.



| | |
|--|--|
| <p>- 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)</p> | |
| | NO |
| | SI. (X) Elija una de las opciones: (d) |
| | <p>a) Se encuentra en evaluación de protección por medio de patentes</p> <p>b) No se inició el proceso de evaluación de patentabilidad, pero podría ser protegible</p> <p>c) Existe un contrato con un tercero que impide la divulgación</p> <p>d) Otro. Justifique. Se solicita confidencialidad debido a que los resultados serán parte de una publicación científica en una revista especializada del área, para lo cual es necesario que los datos no hayan sido publicados con anterioridad.</p> |
| <p>- Período de Confidencialidad: Es el período durante el cual los datos no deberían ser publicados, contado a partir del momento de la toma de los mismos. El período 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.</p> <p>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".</p> | |
| | 1 (UN) año |
| | 2 (DOS) años |
| | 3 (TRES) años |
| | 4 (CUATRO) año |
| | 5 (CINCO) años |
| | Otro. |
| | Motivos: |

Dr. Fabián Zalazar
 Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas
 Universidad Nacional del Litoral



INSTRUCTIVO PARA COMPLETAR EL PLAN DE GESTIÓN (PGD)

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 - Datos del Proyecto

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 Claves descriptivas del Proyecto (en castellano): Deberá ingresar tres palabras claves descriptivas del Proyecto, en castellano.

Palabras Claves descriptivas del Proyecto (en inglés): Deberá ingresar tres palabras claves 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 Unidad Académica 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 Santa Fe: + 54 9 342 4999-9999).

Teléfono móvil de contacto: Número de teléfono móvil del director/ar del Proyecto, donde pueda ser contactado, incluyendo número de área/país.

E-mail del Director/a del Proyecto: Correo electrónico de contacto del Director/a del Proyecto.



DATOS RESULTANTES DE LA EJECUCIÓN DEL PROYECTO

Describe la toma de muestras/datos a realizar: Información descriptiva sobre la toma de muestras que resultarán en datos/conjuntos de datos. La descripción deberá incluir información de contexto (lugar de toma de 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 sólo 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.

Deberá indicar los años que considera necesario prorrogar el período de confidencialidad y explicar los motivos.