



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

Trabajo de Fin de Máster Titulado:

“Análisis bioinformático de *Candida albicans* de origen vulvovaginal resistente a fluconazol”

Realizado por:

NELSON HORLANDO GUZÑAY MULLO

Director del proyecto:

Jaime Acosta España M.D., M.Sc.

Como requisito para la obtención del título de:

MAGISTER EN BIOMEDICINA

Quito, 21 de marzo de 2025

DECLARACIÓN JURAMENTADA

Yo, **Nelson Guñay**, con cédula de identidad 0604135400, declaro bajo juramento que el trabajo aquí desarrollado es de mi autoría, que no ha sido previamente presentado para ningún grado o calificación profesional; y, que he consultado las referencias bibliográficas que se incluyen en este documento.

A través de la presente declaración, cedo mis derechos de propiedad intelectual que correspondan relacionados a este trabajo, a la UNIVERSIDAD INTERNACIONAL SEK, según lo establecido por la Ley de Propiedad Intelectual, por su reglamento y por la normativa institucional vigente.

FIRMA

060413540-0

DECLARACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Declaro haber dirigido este trabajo a través de reuniones periódicas con el estudiante, orientando sus conocimientos y competencias para un eficiente desarrollo del tema escogido y dando cumplimiento a todas las disposiciones vigentes que regulan los Trabajos de Titulación.

JAIME DAVID ACOSTA ESPAÑA

M.D., MSc. Microbiología Médica.

LOS PROFESORES INFORMANTES

Los Profesores Informantes:

RUBEN ALEXANDER MALDONADO ORBE

MANUEL ANDRES HERRERA YELA

Después de revisar el trabajo presentado,
lo han calificado como apto para su defensa oral ante
el tribunal examinador

FIRMA

FIRMA

Quito, 21 de marzo de 2025

DEDICATORIA

A mis padres Pedro y Juana, mis primeros maestros quienes con su amor,
paciencia y sabiduría siempre han sido un gran apoyo.

A mis hermanos, Edwin, Armando, Estefanía son fuente de perseverancia y
lucha para alcanzar este nuevo logro.

A Zeus (bulldog), mi amigo, compañero incondicional, mi mayor fan, quién con
su alegría infinita me enseña que la vida es mejor con una ración de croquetas, y
largas caminatas a conocer nuevos lugares.

A Camila Maldonado, mi alma gemela, por su paciencia, comprensión y amor
quien soportó mis noches largas de estudio y cambios de humor, con una
sonrisa en su mejilla, por creer siempre en mí.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi familia por sus palabras de aliento y comprensión en este tiempo de formación académica, además gracias a la ayuda de mis profesores y docente tutor Jaime Acosta por compartir sus conocimientos y su entrega incondicional durante el desarrollo de ejecución de la tesis.

DECLARACIÓN DE AUTORÍA DEL ESTUDIANTE

Declaro que este trabajo es original, de mi autoría, que se han citado las fuentes correspondientes y que en su ejecución se respetaron las disposiciones legales que protegen los derechos de autor vigentes.

Nelson Horlando Guzñay Mullo

C.I.: 0604135400

Artículo de tesis

Análisis bioinformático de *Candida albicans* de origen vulvovaginal resistente a fluconazol

Nelson Guznay¹, Andrés Herrea², Rubén Alexander Maldonado², Jaime David Acosta-España^{2,*}

¹ Maestría en Biomedicina, Fac Cs Salud, UISEK; nelson.guznay@uisek.edu.ec

² Facultad de ciencias de la salud, Universidad Internacional SEK del Ecuador, Quito, Ecuador; Jaime.acosta@uisek.edu.ec, manuel.herrera@uisek.edu.ec, ruben.maldonado@uisek.edu.ec

* Autor de Correspondencia: jaime.acosta@uisek.edu.ec; Tel.: +593987249340

Resumen: *Candida albicans* es un hongo clasificado como de prioridad crítica por la Organización Mundial de la Salud debido a su capacidad de causar diversas enfermedades, entre ellas la candidiasis vulvovaginal CVV. El uso indiscriminado de antimicóticos se ha relacionado con la resistencia a los azoles y la enfermedad vaginal recurrente. Esta situación representa un problema de salud pública debido a que la resistencia al fluconazol dificulta el tratamiento de la candidiasis vulvovaginal, con sintomatología que perdura en el tiempo. Sin embargo, existe información limitada sobre la resistencia a los antifúngicos comerciales de los aislamientos vulvovaginales. Este estudio tiene como objetivo identificar la presencia de genes de resistencia a fluconazol en un aislamiento vulvovaginal de *Candida albicans* mediante PCR, NGS y análisis bioinformático, para determinar la relación filogenética con aislamientos de otros países y comprender el posible origen de la cepa. Para la identificación molecular, se extrajo su ADN y se amplificó por PCR, lo que permitió la identificación de genes específicos como: *ITS* y *ERG3*. Por otro lado, para la secuenciación del genoma completo por Illumina, luego de lo cual se realizó un ensamblaje del genoma utilizando la plataforma Galaxy Australia. Para el análisis filogenético, el aislado de interés se alineó con otros aislados similares de otros países utilizando el software MEGAX, basado en un análisis de máxima verosimilitud, donde se ubicó nuestro aislado ecuatoriano y se relacionó con grupos de América del Norte y Asia. El análisis filogenético sugiere una relación evolutiva entre los aislados de *Candida albicans* de Tanzania, Irán, México y Japón. Además, la diversidad genética observada dentro de *C. albicans* sugiere la presencia de múltiples linajes con dispersión global. Usando la secuencia, identificamos la presencia de múltiples genes de resistencia a fluconazol. En conjunto, este trabajo brinda una nueva visión de los genes que juegan un papel importante en la aparición de resistencia a antifúngicos. Estos hallazgos no solo tienen implicaciones clínicas para CVV, sino que también abren el camino a nuevos estudios para tratamientos más efectivos.

Palabras clave: *Candida albicans*, Fluconazol, candidiasis vulvovaginal, secuencia, filogenética.

Abstract: *Candida albicans* is a fungus classified as a critical priority by the World Health Organization due to its ability to cause various diseases, including vulvovaginal candidiasis. The indiscriminate use of antibiotics and antimycotics has been linked to azole resistance and recurrent vaginal disease. This situation represents a public health concern because fluconazole resistance complicates the treatment of vulvovaginal candidiasis, with symptoms that last over time. Vulvovaginal candidiasis is a dysbiosis that affects women mainly in their reproductive years. It is also estimated that 7 out of 10 women are prone to develop it throughout their lives. However, there is limited information on the resistance to commercial antifungals of vulvovaginal isolates. This limitation hinders the management of effective treatments to improve the health of affected patients. This study aims to identify the presence of fluconazole resistance genes in a vulvovaginal isolate of *Candida albicans* using PCR, NGS, and bioinformatic analysis, to determine the phylogenetic relationship with isolates from other countries and understand the possible origin of the strain. For molecular identification, the fluconazole-resistant vulvovaginal isolate was obtained, the sample's DNA was extracted and amplified by PCR, which allowed the identification of specific genes such as: *ITS* and *ERG3*. On the other hand, for whole genome sequencing by Illumina, after which a genome assembly was performed using the Galaxy Australia platform. For the phylogenetic analysis, the isolate of interest was aligned with similar isolates from other countries using the MEGAX software, based on a maximum likelihood analysis, where the Ecuadorian isolate was placed and related to groups from North America, Africa and Asia. The phylogenetic analysis suggests an evolutionary relationship between *Candida albicans* isolates from Vietnam, Tanzania, Iran, Mexico, and Japan. Additionally, the observed genetic diversity within *C. albicans* suggests the presence of multiple lineages with global dispersion. Using sequence we identified the presence of multiple fluconazole resistance genes. Together, this work lends new insight into genes that play a major role in the emergence of antifungal resistance. These findings not only have clinical implications for CVV, but also open the way to further studies for more effective treatments.

Keywords: *Candida albicans*, fluconazole, vulvovaginal candidiasis, sequence, phylogenetic.

1. Introducción

Candida albicans es un patógeno que es considerado por la Organización Mundial (World Health Organization, 2022) dentro del grupo de riesgo crítico especialmente relacionado por sus enfermedades invasivas. De todas formas, las candidiasis vulvovaginal pese a tener menos mortalidad tiene una mayor prevalencia a nivel mundial. La candidiasis vulvovaginal (CVV) es una de las infecciones vaginales más comunes y de gran amenaza para la salud de la mujer, se caracteriza por presentar una secreción gruesa, prurito y ardor vulvar, así como enrojecimiento e inflamación de los labios, acompañados en ocasiones por fisuras periféricas y dispareunia, lo cual deteriora la calidad de vida de las pacientes (Nyirjesy et al., 2022a ; Sobel, 2007b). En la mayoría de los casos, *Candida albicans* constituye el principal agente etiológico debido a su capacidad para colonizar de forma comensal y oportunista, representando entre el 85% y el 95% de los aislamientos vulvovaginales (Faria-Gonçalves et al., 2021; Shi et al., 2020). Otras cepas, como *Candida glabrata* y *Candida parapsilosis*, se detectan con menor frecuencia, aunque también pueden originar presentaciones clínicas similares (Shi et al., 2020).

La CVV se estima que ocurre al menos en un episodio en alrededor del 75% de las mujeres en edad reproductiva, y cerca del 7% al 8% experimentan candidiasis vulvovaginal recurrente (RVV), lo que se traduce en un 1% a 2% de casos a nivel global (Cassone, 2015). Diversas investigaciones en Latinoamérica reportan prevalencias en Brasil (72,9%), Perú (28%), Venezuela (20,83%), Colombia (1,13%), respectivamente (Dias et al., 2011; Guimarrea et al., 2019; Delmonte et al., 2017; Rodríguez Sáenz & Vargas Torres, 2022). Por otro lado, uno de los antimicóticos más utilizados para el tratamiento de la CVV idiopática y recurrente secundaria es el fluconazol debido a su accesibilidad (Zirngibl, 1998; Colombo, Guimarães, et al., 2013; P. G. Pappas et al., 2016), no obstante, dicho compuesto azólico para *C. albicans* presenta resistencia adquirida (Berkow & Lockhart, 2017). En consecuencia, el agravamiento del manejo clínico de estas infecciones, aumentando la morbilidad y las recidivas (Donders et al., 2008, Sobel et al., 2004, Colombo et al., 2013, Sobel, 2023). Además, en términos económicos, en Estados Unidos se reporta un costo anual de tratamiento de 368 millones de dólares, lo cual implica una repercusión financiera para la salud pública (Benedict et al., 2019).

La resistencia al fluconazol en *C. albicans* se ha asociado principalmente con mutaciones en los genes *ERG11*, *ERG3*, *CDR1*, *CDR2*, *SNQ2*, *ABC1*, *MDR1*, *TPO3* responsable de cinco mecanismos como: (1) mutaciones puntuales en *ERG11*, (2) sobreexpresión de *ERG11*, (3) sobreexpresión bombas de eflujo ABC (*CDR1* y *CDR2*) y transportadores MFS (*MDR1*), (4) incremento de la expresión y (5) cambios genéticos estructurales (aneuploidía y pérdida de heterocigosidad (LOH)) (Berkow & Lockhart, 2017 y Whaley et al., 2017).

Dada la importancia epidemiológica de la CVV y el aumento de cepas resistentes al fluconazol junto con las limitaciones de los tratamientos convencionales, es fundamental realizar un análisis detallado de las secuencias genéticas de los aislados resistentes a través de secuenciación de genoma completo para detectar resistencia a azoles, diversidad genética y virulencia (Jones et al., 2004). De esta manera, el uso de herramientas bioinformáticas se presenta como una estrategia esencial para caracterizar los determinantes genéticos de resistencia, identificar mutaciones y rastrear posibles propagaciones de brotes epidemiológicos.

Es por ello, que el presente estudio tiene como objetivo identificar la presencia de genes de resistencia a fluconazol en un aislado vulvovaginal de *Cándida albicans* mediante PCR, NGS y análisis bioinformático, para determinar la relación filogenética con aislados de otros países y comprender el posible origen de la cepa.

2. Materiales y Métodos

Este estudio se realizó por medio de un aislado de *Candida albicans* obtenidos de una paciente con candidiasis vulvovaginal, que se centró en identificar genes de resistencia antimicóticos. La muestra identificada como potencial resistente fue procesada en el laboratorio de la UISEK ubicado en Quito-Ecuador y obtenida del biobanco institucional. Para su estudio e identificación se implementaron técnicas como extracción del material genético, secuenciación Illumina e identificación de genes por medio de programación-bioinformática. Además, se revisaron fuentes bibliográficas para determinar mecanismos moleculares de resistencia del gen identificado que podrían favorecer a su virulencia. Este estudio contribuirá a una mejor comprensión de la resistencia a antimicóticos en *C. albicans* y a la implementación de estrategias más efectivas para su adecuado manejo y tratamiento.

2.1 Extracción de ADN y PCR

La extracción de ADN se realizó a partir del cultivo de un aislado vulvovaginal de *Candida albicans* obtenida previamente del medio agar dextrosa de Sabouraud (SAB) incubado por 24 horas, se utilizó el kit de extracción FastDNA-R-SPIN KIT (MP Biomedicals, Solon, Ohio). Después de la extracción, la concentración del ADN se verificó con Qubit 2.0 con el kit dsDNA HS (Life Technologies, Carlsbad, California, US). Posteriormente, se amplificó el

ADN extraído mediante una PCR con primers universales para la regiones *ITS* y el gen *ERG3*: *ITS1*(5'-TCCGTAGGTGAACCTGCGG-3') y *ITS4* (5'TCCTCCGCTTATTGATATGC-3') en base al protocolo de (White et al., 1990) y *ERG3-F* 5-GATCATAACTCAATATGG-3', *ERG3-R* 5-CTGAACACTGAATCG-3' (Martel et al., 2010). Los parámetros del ciclo para ambos genes se efectuaron en una modificación del ensayo realizado por Zhang et al., (2020). La desnaturalización inicial de 10 min a 95 °C, seguido de 35 ciclos de amplificación de: desnaturalización 1 min por 95°C, hibridación de 1 min por 57°C, y una extensión de 1 min a 72°C, finalizando con una extensión final de 72°C por 10 min. Se determinó el tamaño de los productos de PCR en un gel de agarosa al 1,5%, revelado con SafeView™ Classic.

2.3 Secuenciación

Para la secuenciación se envió la muestra al laboratorio de servicio externo Biosequence Ecuador. Se realizó la extracción de ADN con el Kit ZymoBIOMICS DNA Miniprep (Shibata et al., 2021), y se cuantificó mediante fluorimetría utilizando el sistema QuantiFluor dsDNA de promega (Bhattacharya et al., 2024). Posteriormente, se preparó librerías genómicas para la secuenciación del genoma completo utilizando el kit de Illumina DNA prep (Illumina, 2016), las cuales se secuenciaron utilizando una flow cell Micro de 4 millones de lecturas en un equipo Miseq de Illumina (Illumina,CA).

2.4 Análisis bioinformático

Se realizó el control de calidad de los archivos Fastq obtenidos mediante la herramienta FastQC (Versión 0.74+galaxy1) (Andrews, 2010), posteriormente se eliminaron adaptadores y lecturas de baja calidad (Q-Score<30) con la herramienta Trimmomatic (Galaxy Versión 0.36.6) (Bolger et al., 2014). Una vez que se trimaron los archivos crudos de secuenciación, se realizó un ensamblaje de genoma *de Novo* utilizando la herramienta SPADes (Versión 3.15.5+galaxy2) con valores de tamaño de Kmers de 21, 33, 55 y 77, posteriormente se evaluó la calidad del ensamblaje con la herramienta Quast (Versión 5.3.0+galaxy0). Para la anotación del genoma ensamblado, se descargó todas las secuencias anotadas de *Candida albicans* (6310 genes) en un archivo multifasta de la base de datos de NCBI y dentro de la terminal de Ubuntu-Linux 20.04 se creó una base de datos de con estas secuencias de nucleótidos utilizando el comando “makeblastdb”. Finalmente se escaneó el genoma ensamblado frente a la base de datos creada mediante el comando “blastn” y se obtuvieron las posiciones y los nombres de todos los genes presentes dentro del genoma, y se filtraron los genes de resistencia al fluconazol.

2.5 Análisis filogenético

Tabla 1

Códigos de secuencias por regiones

Número de acceso	Especie	País	Cita bibliográfica
(Sin número)	<i>Candida albicans</i>	Ecuador	Presente estudio
MZ045916.1	<i>Candida dubliniensis</i>	Irán	(Duré et al., 2024)
AB054035.1	<i>Candida tropicalis</i>	Japón	(T. M et al., 2001)
SC5314	<i>Candida albicans-Ref</i>	Estados Unidos	(T et al., 2004)
KC253977.1	<i>Candida albicans</i>	Grecia	(Dimopoulos et al., 2009)
OP806387.1	<i>Candida albicans</i>	China	(Yang et al., 2023)
MW307727.1	<i>Candida albicans</i>	Vietnam	(Anh et al., 2021)
KY575029.1	<i>Candida albicans</i>	México	(Rangel Gamboa,L, 2019)
ON398750.1	<i>Candida albicans</i>	Tanzania	(Chaula,Y, 2022)
LC639856.1	<i>Candida albicans</i>	Irán	(Abdullah,A.T, 2021)
LC639845.1	<i>Candida albicans</i>	Irak	(Abdullah,A.T, 2021)
LC639846.1	<i>Candida albicans</i>	Irak	(Abdullah,A.T, 2021)
AB040216.1	<i>Candida albicans</i>	Japón	(Si et al., 2001)
AB040215.1	<i>Candida albicans</i>	Japón	(Si et al., 2001)
LC201976.1	<i>Candida albicans</i>	Irán	(F. M et al., 2017)
ON398727.1	<i>Candida albicans</i>	Tanzania	(Chaula,Y, 2022)
ON398728.1	<i>Candida albicans</i>	Tanzania	(Chaula,Y, 2022)
ON398740.1	<i>Candida albicans</i>	Tanzania	(Chaula,Y, 2022)
ON398743.1	<i>Candida albicans</i>	Tanzania	(Chaula,Y, 2022)
ON398745.1	<i>Candida albicans</i>	Tanzania	(Chaula,Y, 2022)
ON398750.1	<i>Candida albicans</i>	Tanzania	(Chaula,Y, 2022)

ON398746.1 *Candida albicans* Tanzania (Chaula,Y, 2022)

Se utilizaron secuencias nucleotídicas con regiones *ITS* de *Candida albicans* obtenidas de la base de datos de NCBI en formato fasta a partir de aislados vaginales de múltiples países. Un total de 22 muestras fueron analizadas y se incluyeron secuencias de referencia de especies cercanas como *Candida tropicalis* y *Candida dubliniensis*, junto con 20 secuencias adicionales de *Candida albicans*.

El alineamiento de los genes *ITS* se realizó utilizando la herramienta ClustalW en la plataforma MEGA X, con una penalidad de apertura en los gaps de 15 y una penalidad para la extensión de gaps de 6.66. A continuación, se recortaron los extremos de las secuencias para reducir errores o eliminar regiones de baja calidad.

El árbol filogenético se construyó utilizando el archivo MEGA con las secuencias nucleotídicas ya alineadas y la herramienta de máxima verosimilitud para el gen *ITS* del software MEGA X. El árbol fue enraizado utilizando grupos externos cercanos como *Candida tropicalis* y *Candida dubliniensis*.

Para asegurar un mayor grado de homologación de las secuencias, se realizaron 1000 réplicas de bootstrap mediante el método "general time reversible" (Felsenstein, 1985).

3. Resultados

3.1 Identificación molecular

La caracterización molecular del aislado para *Candida albicans* mostró como resultado la presencia de los genes *ITS* y *ERG3*.

Productos de PCR (A) *ITS* y (B) *ERG3*

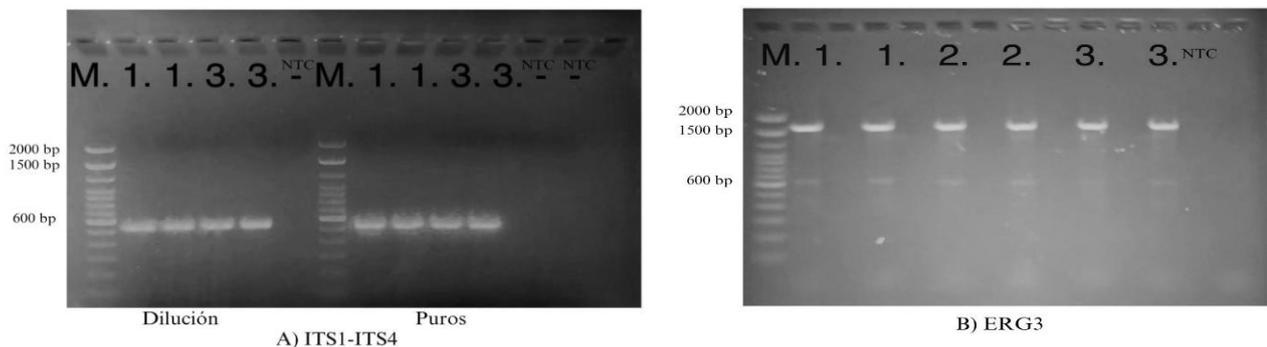


Figura. N°.1 Resultados obtenidos de los productos de amplificación de PCR región *ITS* (Figura 1A), *ERG3* (Figura 1B) donde se evidencia la identidad de *Candida albicans* obtenidos mediante electroforesis de gel en agarosa, dando como resultado un producto de amplificación de 550 bp para *ITS* y 1750 pb para *ERG3*, respectivamente, estos resultados concuerdan con la caracterización molecular para *C. albicans* según menciona White et al. (1990) y Zhang et al (2020).

3.2 Genes de resistencia

Tabla 2

RESULTADOS DE SECUENCIACIÓN DE GENOMA COMPLETO-GENES DE RESISTENCIA

Gen Identificado	Mecanismo de resistencia a fluconazol
<i>ERG11</i>	Realiza mutaciones puntuales y alteran la afinidad del fármaco, disminuyendo su eficacia Codifica a lanosterol 14 α -desmetilasa (CYP51) que es objetivo de fluconazol.
<i>CDRI</i>	Actúan como transportador tipo ABC que bombea el fluconazol fuera de la célula. sobreexpresión reduce la concentración intracelular del fármaco.

CDR3	Es un miembro de la familia de transportadores ABC bombea el fluconazol fuera de célula. Su sobreexpresión también colabora a la disminución de la acumulación intracelular de azoles.
CDR4	Otro transportador ABC. Sin embargo, menos estudiado que <i>CDR1</i> , se ha analizado asociación en el transporte de azoles hacia el exterior de la célula micótica.
MDR1	Su sobreexpresión favorece la salida de fluconazol de la célula. Es un transportador de familia MFS (Major Facilitator Superfamily)
MRR1	Factor de transcripción que regula la expresión de <i>MDR1</i> . Sus mutaciones activadoras <i>MRR1</i> por consiguiente aumentan la síntesis de <i>MDR1</i> y la resistencia a azoles.
TAC1	Es un factor de transcripción que regula genes <i>CDR1</i> y <i>CDR2</i> . Sus mutaciones producen sobreexpresión de bombas ABC en la célula.
UPC2	Factor de transcripción que regula la expresión de varios genes de la vía ergosterol como <i>ERG11</i> . Sus mutaciones anómalas, incrementan la síntesis de enzimas diana y reducen efectividad de azoles como el fluconazol.
ERG3	Participan en la biosíntesis de ergosterol. Sus mutaciones pueden alterar la composición de esteroides, reduciendo la unión de fluconazol a su diana y perdiendo efectividad del azol.
ERG4	Actúa en la síntesis de ergosterol en pasos posteriores a <i>ERG3</i> . Sus alteraciones en estructura pueden resultar en esteroides anómalos que otorgan resistencia a fluconazol.
ERG5	Es un gen enzimático de la vía de ergosterol. Sus mutaciones suelen modificar la estructura del esteroide y disminuir la eficacia del antibiótico.
ERG6	Cataliza la metilación del anillo de esteroide. Su alteración se ha relacionado con cambios en la permeabilidad a fluconazol y disminución de la afinidad por la diana.
ERG7	Gen que codifica la lanosterol sintasa. Cambios en su actividad pueden coadyudar a acumulación de precursores que disminuyen la acción del fluconazol.
ERG9	Sus alteraciones pueden alterar el flujo en la vía de síntesis de ergosterol y reducir la acción de fluconazol.
ERG10	Participa en pasos iniciales (acetil-CoA acetiltransferasa) de la vía de síntesis de ergosterol/mevalonato/ergosterol. Mutaciones pueden desequilibrar la ruta y aportar resistencia.
ERG25	Forma parte de la ruta de biosíntesis de ergosterol (C-4 metil oxidasas). Además sus mutaciones se han relacionado con resistencia a azoles como el fluconazol.
HSP90	Estabiliza varias proteínas reguladoras de respuesta al estrés, incluyendo vías de resistencia a azoles. Su inhibición suele aumentar la sensibilidad al fluconazol.

Tabla. Nº .1. genes importantes en genoma de *Candida albicans* asociados con mecanismo de resistencia a fluconazol. Adaptado de (Flowers, Colón, Whaley, Schuler, & Rogers, 2012).

Una vez realizado el mapeo entre el genoma completo con (14.245.316 bp) contra una base de datos compuesta por 6.310 genes de NCBI, se identificaron 145 genes relacionados con la resistencia a fluconazol. En la tabla se describe 17 genes más relevantes asociados a resistencia al fluconazol, que proporcionan mutaciones, sobreexpresión anómala que se encuentran. A continuación, se describen aspectos relevantes:

3.3 Filogenética

Figura 2. Análisis filogenético *Candida albicans* de Ecuador

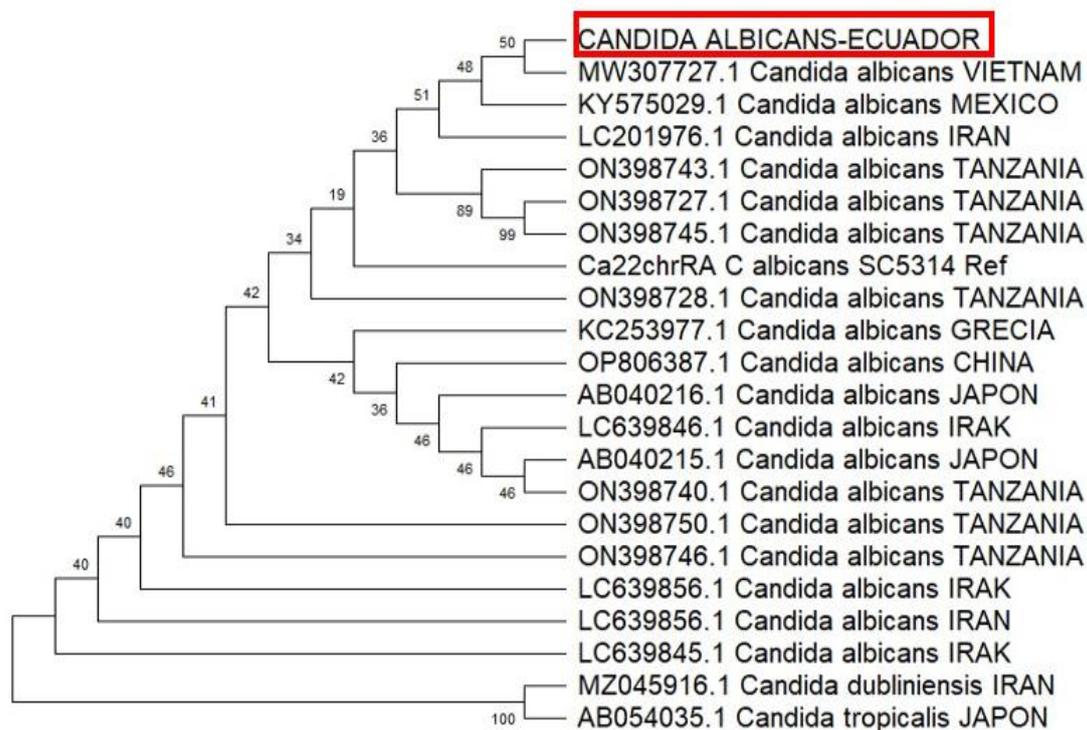


Figura. N.º.2 Árbol filogenético de máxima verosimilitud a partir de secuencias ITS de especies *Candida albicans* el número sobre los clados indican el valor de confianza, en rojo se resalta nuestro aislado de *C. albicans* de Ecuador en estudio.

La imagen representa un árbol filogenético que muestra las relaciones evolutivas entre diferentes cepas de *Candida spp.*, incluyendo especies como *Candida albicans*, *Candida dubliniensis* y *Candida tropicalis*. Este árbol fue construido utilizando un método filogenético basado en la similitud genética entre secuencias, a partir de análisis de máxima verosimilitud o agrupamiento jerárquico. Los nodos terminales contienen información clave de cada cepa, incluyendo el número de acceso en GenBank, el nombre de la especie y el país de origen de la muestra (por ejemplo, Ecuador, Tanzania, Irán, Japón, entre otros). En el árbol se observa una raíz común que representa el ancestro compartido de todas las secuencias analizadas, y a partir de ella, se ramifican diversos clados que reflejan las relaciones filogenéticas y proximidad evolutiva.

El árbol incluye un nodo de referencia correspondiente a *Candida albicans* SC5314, utilizado comúnmente como control en estudios filogenéticos por ser una cepa modelo bien caracterizada. Junto a este nodo, se agrupan cepas cercanas como *Candida dubliniensis* (Irán) y *Candida tropicalis* (Japón), lo que sugiere una mayor proximidad evolutiva entre estas especies.

Un aspecto importante del análisis son los valores de bootstrap, representados como números en los nodos internos, los cuales indican el nivel de confianza estadística en los agrupamientos observados. Valores altos, como 89, 99 o 100, sugieren una alta confianza en esas relaciones, mientras que valores bajos, como 19 o 34, reflejan agrupamientos menos confiables. Dentro del aislado *Candida albicans* (Ecuador), se aprecia una significativa diversidad genética, con clados que agrupan cepas provenientes de diferentes regiones geográficas, como Tanzania, Irán, México y Japón. Además, el árbol permite identificar las relaciones evolutivas entre especies distintas, como *C. dubliniensis* y *C. tropicalis*, que se ubican en ramas separadas pero relacionadas. Este tipo de análisis es fundamental en estudios de epidemiología molecular, ya que permite rastrear patrones de dispersión geográfica, identificar variantes genéticas de interés clínico y entender la evolución de patógenos.

4. Discusión

La candidiasis vulvovaginal representa una enfermedad de alta prevalencia en mujeres en edad reproductiva, lo que la convierte en un desafío constante tanto en el diagnóstico clínico como en la salud pública. La elevada incidencia de CVV, sumada a la creciente resistencia de *Candida albicans* a fluconazol (Feng et al., 2023), resalta la necesidad de profundizar en los mecanismos moleculares subyacentes a esta problemática. Este estudio, al integrar técnicas moleculares y análisis bioinformático, plantea de manera oportuna determinar la presencia de genes de resistencia en

aislados vulvovaginales y posible origen de la cepa aislada mediante filogenia, permitiendo así de manera preliminar, conocer a mayor profundidad la resistencia a compuestos azólicos a nivel molecular en el Ecuador.

La metodología empleada en este estudio, que incluyó la extracción de ADN, la amplificación por PCR y la secuenciación de nueva generación (NGS) en genoma completo, permitió identificar la presencia de genes importantes asociados a la resistencia. El uso de herramientas bioinformáticas, desde el control de calidad de secuencias con FastQC y Trimmomatic hasta el ensamblaje del genoma mediante SPAdes, demostró ser importante para identificar mutaciones y sobreexpresiones en genes clave como *ERG11*, *ERG3* y diversos transportadores. Bajo este enfoque analítico no sólo confirma la resistencia del patógeno, sino que también permite una evaluación descriptiva de los mecanismos que favorecen la supervivencia del hongo reduciendo la eficacia del antimicótico hasta eliminarlo por completo.

En este estudio, se identificaron 145 genes de los cuales 17 genes asociados a complejos mecanismo de resistencia como: *CDR1*, *CDR3*, *CDR4*, *MDR1*, *MRR1*, *TAC1*, *UPC2*, *ERG11*, *ERG3*, *ERG4*, *ERG5*, *ERG6*, *ERG7*, *ERG9*, *ERG10*, *ERG25* y *HSP90*. En particular los genes vinculado a la transformación específica de factores de transcripción ETS conocidos como genes ERG son genes enzimáticos diana para la vía de síntesis del ergosterol, sobreexpresión y mutaciones de dichos genes son considerados principales mecanismo de resistencia a compuestos azólicos (Perea et al., 2001). Por ejemplo, el gen *ERG11*, se caracteriza por codificar la enzima lanosterol 14- α -demetilasa para la síntesis de ergosterol, un componente esencial para la formación de la membrana celular del hongo. El fluconazol inhibe la acción de dicha reacción enzimática, impidiendo la formación del ergosterol y afectando el crecimiento del hongo; es por ello que varios estudios atribuyen a la sobreexpresión de *ERG11* al desarrollo de resistencia a este antifúngico (Flowers et al., 2015; De Oliveira Santos et al., 2018), mientras que *ERG3* codifica una enzima $\Delta 5,6$ -desaturasa clave en síntesis de ergosterol puede presentar alteraciones en la síntesis de ergosterol, no obstante, el gen *TAC1* codifica factores de transcripción que controlan la expresión de genes que conduce a la sobreexpresión de las bombas de flujo codificadas por *CDR1*, *CDR2*, *MDR1* y *CDR3* reduce la concentración intracelular de los azoles, inhibiendo su acción y favoreciendo su eliminación (Mahdizade et al., 2024). Estos hallazgos corroboran estudios previos y enfatizan que la resistencia no se debe a un único factor común, sino a la interacción de múltiples vías que, en conjunto, reducen la efectividad del tratamiento antimicótico (Morschhäuser, 2016; Xu et al., s. f.).

El análisis filogenético contribuyó una dimensión evolutiva fundamental al estudio, evidenciando la diversidad genética de *Candida albicans* y su relación con cepas provenientes de distintas regiones del mundo. La construcción del árbol filogenético, basado en secuencias ITS y reforzado por valores robustos de bootstrap realizados en MEGA X, permitió situar al aislado ecuatoriano dentro de un contexto evolutivo más amplio, identificando cercanías con cepas de otros países con niveles de confianza entre 50% hasta 99%, realizado por dichas aproximaciones evolutivas resultan necesarias para rastrear la presencia de genes de resistencia y para comprender la dinámica epidemiológica del hongo, abriendo paso a futuras investigaciones comparativas (MacCallum et al., 2009; McManus & Coleman, 2014). También, estos resultados filogenéticos de ITS concuerdan con el estudio de Mohammadnejad et al., (2024), que demuestra que *C. albicans* y *C. tropicalis* muestran un linaje distinto con estrecha relación evolutiva, siendo factores clave para su diagnóstico o tratamiento. Por otro lado, unas de las limitaciones del presente estudio fue la poca cantidad de secuencias encontradas GenBank de aislados vulvovaginal; además en el análisis filogenético se observan incertidumbre en determinados nodos con valores inferiores a 34% de confianza, determinando la necesidad de utilizar otros marcadores genéticos a nivel de resistencia a compuestos azólicos como el *ERG3* para mejorar la resolución filogenética para estudios posteriores.

La integración de métodos y técnicas moleculares y análisis bioinformático no solo ha permitido una descripción detallada del aislado de *Candida albicans* (cepa resistente), sino que también ha enfatizado la aplicación de enfoques multidisciplinarios claves en el estudio de hongos, desde la identificación molecular mediante la amplificación de ITS, como la identificación de genes de resistencia a compuestos azólicos hasta la reconstrucción de relaciones evolutivas, por ello la presente investigación, contribuye de manera preliminar a una visión molecular más completa de la resistencia al fluconazol en CVV. Es importante recalcar, la necesidad de fortalecer dicha investigación con el estudio a profundidad de mutaciones, sobreexpresión de genes y mecanismos de resistencia antimicóticos para optimizar el tratamiento y control de la candidiasis vulvovaginal. Efectivamente, la compleja interacción patógeno-huésped promueve estrategias innovadoras que integren tanto la biología molecular como la bioinformática.

5. Conclusiones

Se identificó presentan relevancia la presencia de mecanismo de resistencia a fluconazol y virulencia de *Candida albicans* en aislado vulvovaginal.

Este estudio ha permitido identificar la presencia de 148 genes de resistencia mediante el análisis bioinformática, de los cuales 10 genes como *CDR4*, *MDR1*, *MRR1*, *TAC1*, *UPC2*, *ERG3*, *ERG4*, *ERG5*, *ERG6*, *ERG7*, *ERG9*, *ERG10*, *ERG25* y *HSP90* que confieren mecanismo de resistencia al fluconazol y virulencia en el aislado de *Candida albicans* de origen vulvovaginal.

El análisis filogenético estableció al aislado dentro de un marco global, evidenciando la diversidad y evolución del patógeno, por ejemplo, el aislado de *Candida albicans* ecuatoriano, situó dentro de un clado de cepas de Asia y América del Norte. Estos resultados no solo tienen implicaciones directas en el manejo clínico de la CVV, sino que también abren nuevos estudios para el desarrollo de investigaciones como posibles marcadores genéticos que promuevan la investigación en biomedicina.

Es importante fortalecer la capacidad del personal de salud sobre el uso de técnicas moleculares que permitan realizar con precisión un adecuado diagnóstico y tratamiento para candidiasis vulvovaginal.

Financiamiento/Fondos: Esta investigación recibió apoyo de la UISEK (financiación de primer para PCR, extracción del material genético, apoyado por el departamento de investigación de la facultad de Ciencias médicas a través PhD José Rubén Ramírez), la secuenciación por genoma completo fue autofinanciada por Nelson Guzñay.

Agradecimientos: Al laboratorio de investigación “Rosalind Franklin” de la facultad de Ciencias Médicas de la universidad UISEK ubicado en Quito-Ecuador, Gabriela Naranjo y Camila Maldonado por los conocimientos impartidos y apoyo brindado en el laboratorio. MSc. Andrés Herrera por su colaboración y conocimiento impartido en el área informático, Al Dr Jaime Acosta mi especial agradecimiento por integrarme en su proyecto de investigación, por su tutoría y gestión investigativa.

Conflictos de Interés: “El autor declaran no tener conflicto de interés”.

Referencias citadas

- Abdullah, A. T. (2021). *Candida albicans* 5A genes for 18S rRNA, ITS1, 5.8S rRNA, ITS2, and 28S rRNA, partial and complete sequence. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/LC639846.1>
- Andrews. (2010). *Babraham Bioinformatics—FastQC Una herramienta de control de calidad para datos de secuencias de alto rendimiento*. <https://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>
- Anh, D. N., Hung, D. N., Tien, T. V., Dinh, V. N., Son, V. T., Luong, N. V., Van, N. T., Quynh, N. T. N., Van Tuan, N., Tuan, L. Q., Bac, N. D., Luc, N. K., Anh, L. T., & Trung, D. M. (2021). Prevalence, species distribution and antifungal susceptibility of *Candida albicans* causing vaginal discharge among symptomatic non-pregnant women of reproductive age at a tertiary care hospital, Vietnam. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 523. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06192-7>
- Benedict, K., Jackson, B. R., Chiller, T., & Beer, K. D. (2019). Estimation of direct healthcare costs of fungal diseases in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 68(11), 1791-1797.
- Berkow, E. L., & Lockhart, S. R. (2017). Fluconazole resistance in *Candida* species: A current perspective. *Infection and drug resistance*, 237-245.
- Bhattacharya, A., Bagheri, N., & Boxer, S. G. (2024). A Fluorogenic Pseudoinfection Assay to Probe Transfer and Distribution of Influenza Viral Contents to Target Vesicles. *Analytical Chemistry*, 96(32), 13033-13041. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.4c01142>
- Bolger, A. M., Lohse, M., & Usadel, B. (2014). Trimmomatic: A flexible trimmer for Illumina sequence data. *Bioinformatics*, 30(15), 2114-2120. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btu170>
- Berkhout, CM 1923. De schimmelgeslachten Monilia, Oidium, Oospora en Torula. :1-71
- Brock, M. (2009). Fungal metabolism in host niches. *Current Opinion in Microbiology*, 12(4), 371-376. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2009.05.004>
- Cassone, A. (2015). Vulvovaginal *Candida albicans* infections: Pathogenesis, immunity and vaccine prospects. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 122(6), 785-794. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.12994>
- Chaula, Y. (2022). *Coupled Gene and Whole Genome Sequencing Reveals a Diversity of Vaginal Fungal Pathogens from Pregnant Women Attending Maternal Clinic at Mbeya Zonal Referral Hospital, Tanzania*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/ON398746.1>
- Colombo, A. L., Guimarães, T., Camargo, L. F. A., Richtmann, R., de Queiroz-Telles, F., Salles, M. J. C., da Cunha, C. A., Yasuda, M. A. S., Moretti, M. L., & Nucci, M. (2013). Brazilian guidelines for the management of candidiasis—

- a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 17(3), 283-312.
- De Oliveira Santos, G. C., Vasconcelos, C. C., Lopes, A. J. O., De Sousa Cartágenes, M. D. S., Filho, A. K. D. B., Do Nascimento, F. R. F., Ramos, R. M., Pires, E. R. R. B., De Andrade, M. S., Rocha, F. M. G., & De Andrade Monteiro, C. (2018). Candida Infections and Therapeutic Strategies: Mechanisms of Action for Traditional and Alternative Agents. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1351. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01351>
- De Cássia Orlandi Sardi, J., Silva, D. R., Anibal, P. C., De Campos Baldin, J. J. C. M., Ramalho, S. R., Rosalen, P. L., Macedo, M. L. R., & Hofling, J. F. (2021). Vulvovaginal Candidiasis: Epidemiology and Risk Factors, Pathogenesis, Resistance, and New Therapeutic Options. *Current Fungal Infection Reports*, 15(1), 32-40. <https://doi.org/10.1007/s12281-021-00415-9>
- Delmonte, M. L., Fernández, P., Robertiz, S., González, E., & Arcaya, N. (2017). Frecuencia del género Candida en vagina de mujeres en edad reproductiva. *Kasmera*, 45(1), 44-51.
- Dias, L. B., Melhem, M. de S. C., Szeszs, M. W., Meirelles Filho, J., & Hahn, R. C. (2011). Vulvovaginal candidiasis in Mato Grosso, Brazil: Pregnancy status, causative species and drugs tests. *Brazilian Journal of Microbiology*, 42, 1300-1307.
- Dimopoulos, G., Velegraki, A., & Falagas, M. E. (2009). A 10-Year Survey of Antifungal Susceptibility of Candidemia Isolates from Intensive Care Unit Patients in Greece. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 53(3), 1242-1244. <https://doi.org/10.1128/AAC.01368-08>
- Donders, G., Bellen, G., Byttebier, G., Verguts, L., Hinoul, P., Walckiers, R., Stalpaert, M., Vereecken, A., & Van Eldere, J. (2008). Individualized decreasing-dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). *American journal of obstetrics and gynecology*, 199(6), 613-e1.
- Duré, C., Samudio, M., Fariña, N., Abente, S., Pereira, A., Guillén, R., Aguilar, G., Gayoso, B., Nuñez, H., Almirón, D., & Taboada, A. (2024). Identificación molecular y perfil de sensibilidad antifúngica de Candida albicans y Candida dubliniensis aisladas de pacientes ambulatorios y hospitalizados. *Medicina Clínica y Social*, 8(3), Article 3. <https://doi.org/10.52379/mcs.v8i3.431>
- Esfahani, A., Omran, A. N., Salehi, Z., Shams-Ghahfarokhi, M., Ghane, M., Eybpoosh, S., & Razzaghi-Abyaneh, M. (2024). Up-regulation of CDR1 and MDR1 efflux pump genes and fluconazole resistance are involved in recurrence in Candida albicans-induced vulvovaginal candidiasis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 109(1), 116242. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2024.116242>
- Farr, A., Effendy, I., Frey Tirri, B., Hof, H., Mayser, P., Petricevic, L., Ruhnke, M., Schaller, M., Schaefer, A. P. A., Sustr, V., Willinger, B., & Mendling, W. (2021). Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*, 64(6), 583-602. <https://doi.org/10.1111/myc.13248>
- Faria-Gonçalves, P., Rolo, J., Gaspar, C., Palmeira-de-Oliveira, R., Martinez-de-Oliveira, J., & Palmeira-de-Oliveira, A. (2021). Virulence Factors as Promoters of Chronic Vulvovaginal Candidosis: A Review. *Mycopathologia*, 186(6), 755-773. <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00592-8>
- Felsenstein, J. (1985). Confidence Limits on Phylogenies: An Approach Using the Bootstrap. *Evolution*, 39(4), 783-791. <https://doi.org/10.2307/2408678>
- Feng, Y., Lu, H., Whiteway, M., & Jiang, Y. (2023). Understanding fluconazole tolerance in Candida albicans: Implications for effective treatment of candidiasis and combating invasive fungal infections. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 35, 314-321. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2023.10.019>
- Flowers, S. A., Colón, B., Whaley, S. G., Schuler, M. A., & Rogers, P. D. (2015). Contribution of Clinically Derived Mutations in ERG11 to Azole Resistance in Candida albicans. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 59(1), 450-460. <https://doi.org/10.1128/AAC.03470-14>
- Fandilolu, P., Kumar, C., Palia, D., & Idicula-Thomas, S. (2024). Investigating role of positively selected genes and mutation sites of ERG11 in drug resistance of Candida albicans. *Archives of Microbiology*, 206(11), 437. <https://doi.org/10.1007/s00203-024-04159-1>
- Guimarrea, N. L. B., Ayala-Peralta, F., Izaguirre-Lucano, H., Luna-Figueroa, A., & Carranza-Asmat, C. (2019). Características clínicas de vulvovaginitis por candida albicans en mujeres en edad reproductiva. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*, 8(1), 8-12.
- Höfs, S., Mogavero, S., & Hube, B. (2016). Interaction of Candida albicans with host cells: Virulence factors, host defense, escape strategies, and the microbiota. *Journal of Microbiology*, 54(3), 149-169. <https://doi.org/10.1007/s12275-016-5514-0>

- Horowitz, B., & Von Thron, J. (2004). Maintenance fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis. *New England Journal of Medicine*, 351(9), 876-883
- Illumina. (2016). *Nextera DNA Library Preparation Kits data sheet*. https://www.illumina.com/content/dam/illumina-marketing/documents/products/datasheets/datasheet_nextera_xt_dna_sample_prep.pdf
- Jones, T., Federspiel, N. A., Chibana, H., Dungan, J., Kalman, S., Magee, B. B., Newport, G., Thorstenson, Y. R., Agabian, N., Magee, P. T., Davis, R. W., & Scherer, S. (2004). The diploid genome sequence of *Candida albicans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(19), 7329-7334. <https://doi.org/10.1073/pnas.0401648101>
- Jordá, T., & Puig, S. (2020). Regulation of Ergosterol Biosynthesis in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genes*, 11(7), 795. <https://doi.org/10.3390/genes11070795>
- Khademi, P., Ranji, N., & Rahnamay Roodposhti, F. (2017). Mutations in Hotspot Regions of ERG11 Gene in Fluconazole Resistant Isolates of *Candida albicans* in Guilan Province, Northern Iran. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*, 32(4), 241-245. <https://doi.org/10.3103/S0891416817040085>
- M, F., M, H., & A, R.-M. (2017). Comparison of enzymatic activities in different *Candida* species isolated from women with vulvovaginitis. *Journal de Mycologie Medicale*, 27(2). <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2017.01.009>
- M, T., K, W., Y, M., K, Y., & K, N. (2001). Molecular characterization of new clinical isolates of *Candida albicans* and *C. dubliniensis* in Japan: Analysis reveals a new genotype of *C. albicans* with group I intron. *Journal of clinical microbiology*, 39(12). <https://doi.org/10.1128/JCM.39.12.4309-4315.2001>
- MacCallum, D. M., Castillo, L., Nather, K., Munro, C. A., Brown, A. J., & Ar, N. (2009). *Diferencias de propiedades entre las cuatro principales Candida albicans Clados de cepas*. 8.
- Mahdizade, A. H., Hoseinnejad, A., Ghazanfari, M., Boozhmehrani, M. J., Bahreiny, S. S., Abastabar, M., Galbo, R., Giuffrè, L., Haghani, I., & Romeo, O. (2024). The TAC1 Gene in *Candida albicans*: Structure, Function, and Role in Azole Resistance: A Mini-Review. *Microbial Drug Resistance (Larchmont, N.Y.)*, 30(7), 288-296. <https://doi.org/10.1089/mdr.2023.0334>
- Martel, C. M., Parker, J. E., Bader, O., Weig, M., Gross, U., Warrilow, A. G. S., Rolley, N., Kelly, D. E., & Kelly, S. L. (2010). Identification and Characterization of Four Azole-Resistant *erg3* Mutants of *Candida albicans*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 54(11), 4527-4533. <https://doi.org/10.1128/AAC.00348-10>
- McManus, B. A., & Coleman, D. C. (2014). Molecular epidemiology, phylogeny and evolution of *Candida albicans*. *Infection, Genetics and Evolution*, 21, 166-178. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2013.11.008>
- Mohammadnejad, S., Fattahi, M., Hashemi-Hafshenjani, S., Roudbary, M., & Farahyar, S. (2024). Molecular survey of *Candida* species isolated from candiduria and its risk factors in adolescent. *The Microbe*, 5, 100211. <https://doi.org/10.1016/j.microb.2024.100211>
- Morschhäuser, J. (2016). The development of fluconazole resistance in *Candida albicans* – an example of microevolution of a fungal pathogen. *Journal of Microbiology*, 54(3), 192-201. <https://doi.org/10.1007/s12275-016-5628-4>
- NCBI. (s. f.). Recuperado 21 de noviembre de 2024, de [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/taxonomy/5476/names/Nyirjesy, P., Brookhart, C., Lazenby, G., Schwebke, J., & Sobel, J. D. \(2022\). Vulvovaginal Candidiasis: A Review of the Evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention of Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. *Clinical Infectious Diseases*, 74\(Supplement_2\), S162-S168. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab1057>](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/datasets/taxonomy/5476/names/Nyirjesy, P., Brookhart, C., Lazenby, G., Schwebke, J., & Sobel, J. D. (2022). Vulvovaginal Candidiasis: A Review of the Evidence for the 2021 Centers for Disease Control and Prevention of Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines. Clinical Infectious Diseases, 74(Supplement_2), S162-S168. https://doi.org/10.1093/cid/ciab1057)
- Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A., Ostrosky-Zeichner, L., Reboli, A. C., Schuster, M. G., Vazquez, J. A., & Walsh, T. J. (2016). Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases*, 62(4), e1-e50.
- Perea, S., López-Ribot, J. L., Kirkpatrick, W. R., McAtee, R. K., Santillán, R. A., Martínez, M., Calabrese, D., Sanglard, D., & Patterson, T. F. (2001). Prevalence of Molecular Mechanisms of Resistance to Azole Antifungal Agents in *Candida albicans* Strains Displaying High-Level Fluconazole Resistance Isolated from Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 45(10), 2676-2684. <https://doi.org/10.1128/AAC.45.10.2676-2684.2001>
- Pfieffer, M. L. (2022). Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *Advances in Family Practice Nursing*, 4(1), 117-129. <https://doi.org/10.1016/j.yfpn.2021.12.006>
- Rangel Gamboa, L. (2019). *Candida albicans strain CVV-6mx internal transcribed spacer 1, partial sequence; 5.8S ribosomal RNA gene and internal transcribed spacer 2, complete sequence; and large subunit ribosomal RNA gene, partial sequence*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/KY575029.1>

- Rodríguez Sáenz, A. Y., & Vargas Torres, L. A. (2022). Candidiasis vulvovaginal y vulvovaginitis en mujeres en edad reproductiva en Colombia, según el Sistema Integrado de Información de la Protección Social. *Revista Med*, 30(2), 67-76.
- Shi, Y., Zhu, Y., Fan, S., Liu, X., Liang, Y., & Shan, Y. (2020). Molecular identification and antifungal susceptibility profile of yeast from vulvovaginal candidiasis. *BMC Infectious Diseases*, 20(1), 287. <https://doi.org/10.1186/s12879-020-04985-w>
- Shibata, T., Nakagawa, M., Coleman, H. N., Owens, S. M., Greenfield, W. W., Sasagawa, T., & Robeson, M. S. (2021). Evaluation of DNA extraction protocols from liquid-based cytology specimens for studying cervical microbiota. *PLOS ONE*, 16(8), e0237556. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237556>
- Si, I., M, S., Bb, M., Pt, M., K, M., & T, S. (2001). Extensive chromosome translocation in a clinical isolate showing the distinctive carbohydrate assimilation profile from a candidiasis patient. *Yeast (Chichester, England)*, 18(11). <https://doi.org/10.1002/yea.748>
- Sobel, J. D. (2007). Vulvovaginal candidosis. *Lancet (London, England)*, 369(9577), 1961-1971. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60917-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60917-9)
- Sobel, J. D. (2023). Resistance to Fluconazole of *Candida albicans* in Vaginal Isolates: A 10-Year Study in a Clinical Referral Center. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 67(5), e00181-23. <https://doi.org/10.1128/aac.00181-23>
- Sobel, J. D., Wiesenfeld, H. C., Martens, M., Danna, P., Hooton, T. M., Rompalo, A., Sperling, M., Livengood III, C., Talapko, J., Juzbašić, M., Matijević, T., Pustijanac, E., Bekić, S., Kotris, I., & Škrlec, I. (2021). *Candida albicans*—The Virulence Factors and Clinical Manifestations of Infection. *Journal of Fungi*, 7(2), 79. <https://doi.org/10.3390/jof7020079>
- T, J., Na, F., H, C., J, D., S, K., Bb, M., G, N., Yr, T., N, A., Pt, M., Rw, D., & S, S. (2004). The diploid genome sequence of *Candida albicans*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(19). <https://doi.org/10.1073/pnas.0401648101>
- Whaley, S. G., Berkow, E. L., Rybak, J. M., Nishimoto, A. T., Barker, K. S., & Rogers, P. D. (2017). Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans* *Candida* species. *Frontiers in microbiology*, 7, 2173.
- White et al. (1990). White, T. J., T. D. Bruns, S. B. Lee, and J. W. Taylor. *Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA Genes for phylogenetics*. White, T.J., Bruns, T.D., Lee, S.B. and Taylor, J.W. (1990) Amplification and Direct Sequencing of Fungal Ribosomal RNA Genes for Phylogenetics. In: Innis, M.A., Gelfand, D.H., Sninsky, J.J. and White, T.J., Eds., *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications*, Academic Press, New York, 315-322. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-372180-8.50042-1>
- Xu, Y., Sheng, F., Zhao, J., Chen, L., & Li, C. (s. f.). *Mutaciones ERG11 y expresión de genes de resistencia en aislados de Candida albicans resistentes a fluconazol*.
- Yang, T., Zhang, Y., Zhang, H., Wu, X., Sun, J., Hua, D., Pan, K., Liu, Q., Cui, G., & Chen, Z. (2023). Intracellular presence and genetic relationship of *Helicobacter pylori* within neonates' fecal yeasts and their mothers' vaginal yeasts. *Yeast*, 40(9), 401-413. <https://doi.org/10.1002/yea.3891>
- Zirngibl, L. (1998). *Antifungal azoles: A comprehensive survey of their structures and properties*.
- Wächtler, B., Citiulo, F., Jablonowski, N., Förster, S., Dalle, F., Schaller, M., Wilson, D., & Hube, B. (2012). *Candida albicans*-Epithelial Interactions: Dissecting the Roles of Active Penetration, Induced Endocytosis and Host Factors on the Infection Process. *PLoS ONE*, 7(5), e36952. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0036952>
- World Health Organization, 2022. (2022). WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action (1st ed). World Health Organization.

Anexo 1

Tabla de genes de resistencia encontrados en el análisis de genoma *Candida albicans*.

Genes	Porcentaje de identidad·cobertura	Localización del gen en nodos	Relevancia clínica	Patrón de resistencia
<i>ERG11</i>	99,25	NODE_6_length_100309_cov_7.799994	Codifica la lanosterol 14- α -desmetilasa, principal diana de los azoles. Las mutaciones y/o sobreexpresión se asocian con resistencia a fluconazol e itraconazol.	Resistencia a azoles (fluconazol, itraconazol, voriconazol).
<i>CDR1</i>	99,25	NODE_465_length_8483_cov_7.428503	Bomba de eflujo ABC que expulsa el antimicótico (principalmente azoles) fuera de la célula. Su sobreexpresión aumenta la tolerancia a estos compuestos.	Principalmente azoles (fluconazol, posaconazol).
<i>ERG3</i>	100.000	NODE_253_length_16294_cov_8.106123	C-5 esteroles desaturasa; introduce el doble enlace C-5(6) en el episterol; algunos aislados clínicos muestran una mayor resistencia a los azoles y defectos en el crecimiento de las hifas y la virulencia; Efg1p reprimido; inducido por fluconazol	NA
<i>MDR1</i>	99.292	NODE_72_length_40014_cov_7.989734	Bomba de eflujo de la familia MFS (mayor facilitador superfamily). Implicada en la resistencia a fluconazol; su expresión elevada es un marcador de cepas resistentes.	Resistencia a fluconazol y, en menor medida, a otros azoles
<i>FURI</i>	99,84	NODE_58_length_45974_cov_7.537355	Uracilo fosforribosiltransferasa; enzima tetramérica predicha de recuperación de pirimidina; mutaciones asociadas con resistencia a flucitosina en aislamientos clínicos del clado I; flucitosina, proteína inducida por macrófagos; niveles disminuyen en fase estacionaria	Resistencia a 5-fluorocitosina (5-FC).
<i>ERG4</i>	100.000	NODE_8_length_96156_cov_7.801538	Codifica una fosforribosil transferasa involucrada en la conversión de 5-fluorocitosina (5-FC) a 5-fluorouracilo. Las mutaciones inactivan la vía y generan resistencia a la flucitosina.	NA
<i>MRR1</i>	98,94	NODE_7_length_99400_cov_7.784189	Los ortólogos tienen actividad activadora de GTPasa, función en la activación de la	NA

			actividad de GTPasa y localización en el citoplasma.	
<i>ERG5</i>	100.000	NODE_231_length_17651_cov_7.584614	Desaturasa de esterol C-22 putativa; las desaturasas de esterol C-22 fúngicas son enzimas del citocromo P450 de la biosíntesis del ergosterol, catalizan la formación del doble enlace C-22(23) en la cadena lateral del esterol; la mutación del transposón afecta el crecimiento filamentoso	NA
<i>FCR3</i>	99.667	NODE_777_length_3285_cov_6.488466	Factor de transcripción bZIP; ortólogo de Yap3 de <i>S. cerevisiae</i> ; complementa parcialmente la sensibilidad al fluconazol de <i>pdr1 pdr3</i> de <i>S. cerevisiae</i> ; inducido por Hap43; necesario para la adherencia de las células de levadura al sustrato de silicona; biopelícula del modelo de flujo reprimida	NA
<i>TAC1</i>	99,32	NODE_568_length_6265_cov_7.047996	Factor de transcripción que regula la expresión de genes de bombas de eflujo (CDR1, CDR2). Mutaciones de ganancia de función incrementan la expresión de CDR1/CDR2.	Resistencia a azoles mediada por sobreexpresión de bombas de flujo.
<i>UPC2</i>	99,71	NODE_89_length_36448_cov_7.723351	Factor de transcripción que regula la biosíntesis de ergosterol. Mutaciones hipermorfás aumentan la expresión de ERG genes, contribuyendo a la tolerancia a azoles	Resistencia a azoles por sobreexpresión de genes ERG.
<i>ECM33</i>	100.000	NODE_34_length_57843_cov_8.041789	Proteína de la pared celular implicada en la organización de la membrana y en la virulencia. Alteraciones podrían afectar la susceptibilidad a fármacos que atacan la pared celular (p. ej., equinocandinas).	No se asocia típicamente con resistencia clásica, pero mutaciones pueden influir en la permeabilidad y susceptibilidad general.
<i>MIDI1</i>	99,464	NODE_270_length_15428_cov_7.409029	Canal de calcio en la membrana plasmática. El transporte de calcio es crucial para la señalización y la homeostasis celular, que puede influir en la tolerancia a estrés y algunos antimicótico.	No se describe resistencia directa a antimicótico; posible rol indirecto vía homeostasis de Ca ²⁺ .

<i>MGE1</i>	99,588	NODE_9_length_95965_cov_8.098281	Chaperona mitocondrial (factor de intercambio de nucleótidos en la mitocondria). Esencial para la función mitocondrial; defectos pueden alterar la eficacia de fármacos que afecten procesos energéticos.	Sin patrón de resistencia directa descrito; relevancia en la viabilidad celular bajo estrés.
<i>CCH1</i>	99,956	NODE_32_length_61046_cov_8.009546	Canal de calcio que colabora con Mid1 en la entrada de Ca ²⁺ . Imprescindible en señalización para respuesta al estrés.	No se ha asociado directamente a resistencia, aunque podría afectar la tolerancia a estrés oxidativo y membranal.
<i>XYL2</i>	100	NODE_94_length_34752_cov_7.509156	D-xilulosa reductasa; inmunogénica en ratones; proteína soluble en hifas; inducida por caspofungina, fluconazol, Hog1 y durante la regeneración de la pared celular; inducida por Mnl1 en estrés ácido débil; enriquecida en fase estacionaria; inducida por biopelícula de modelo de flujo	NA
<i>CKA1</i>	100	NODE_94_length_34752_cov_7.509156	Subunidad alfa putativa (subunidad catalítica) de la proteína quinasa CK2; Cka1p y Cka2p tienen un objetivo común con respecto a la resistencia al fluconazol; letal sintéticamente con CKA2; inducida por flucitosina	NA
<i>DEF1</i>	100	NODE_17_length_78620_cov_7.916466	Regulador de la ARN polimerasa II; papel en la filamentación, escape de células epiteliales, diseminación en el modelo RHE; inducido por fluconazol, alta densidad celular; regulado por Efg1/hifas; papel en la adhesión, crecimiento de hifas en medios sólidos; inducido por biopelícula de araña	NA
<i>PLB3</i>	100	NODE_101_length_33696_cov_7.041732	Fosfolipasa B de la superficie celular anclada a GPI; posiblemente secretada; específica de hongos (sin homólogo de mamíferos); inducida por Tbf1; inducida por fluconazol; posible gen esencial (método UAU1); inducida por biopelícula de modelo de araña y flujo	NA
<i>MSC7</i>	99,675	NODE_2_length_141201_cov_7.857423	Reportado como un gen relacionado con la homeostasis celular y la respuesta al estrés.	No hay evidencia clara de resistencia

			Su función exacta en patogenicidad y resistencia no está totalmente dilucidada.	antimicótica directa
<i>ACO1</i>	99,957	NODE_3_length_115450_cov_7.700094	Aconitasa del ciclo de los ácidos tricarboxílicos. Esencial en la respiración y el metabolismo energético.	No existe un patrón de resistencia directa; alteraciones metabólicas pueden cambiar la tolerancia a azoles en algunas cepas.
<i>GLK1</i>	99,084	NODE_791_length_3189_cov_15.747108	Glucoquinasa putativa; transcripción regulada por el cambio de hifas de levadura; regulada por Efg1; inducida por fluconazol; inducida en respuesta al estrés central	No se reporta resistencia directa.
<i>ALK8</i>	72,532	NODE_19_length_76852_cov_7.706558	Citocromo P450 inducible por alcanos; cataliza la hidroxilación del ácido láurico a ácido hidroxiláurico; la sobreproducción provoca resistencia al fluconazol en WT y provoca resistencia a múltiples fármacos en un mutante doble <i>cdr1 cdr2</i> ; biopelícula del catéter de rata reprimida	NA
<i>MIS11</i>	99,93	NODE_76_length_38685_cov_8.049290	Gen con función poco caracterizada en hongos patógenos; en levaduras de laboratorio se relaciona con la mitosis.	No se conoce un patrón de resistencia directa.
<i>HHF22</i>	100	NODE_264_length_15633_cov_7.648689	Histona putativa H4; regulada por Efg1; inducida por flucitosina y fluconazol; reprimida por anfotericina B y caspofungina; regulación génica relacionada con la morfología de las colonias por Ssn6; inducida por Hap43; reprimida por catéter de rata y biopelícula de araña	NA
<i>BCR1</i>	100	NODE_2642_length_166_cov_4.146067	Factor de transcripción; regula la formación de biopelículas a/alfa, la matriz, los genes asociados a la superficie celular; confiere adherencia, impermeabilidad, impenetrabilidad, resistencia al fluconazol; regulado por Tup1/Tec1/Mnl1; el ARNm se une a She3; inducido por biopelículas de araña	NA

<i>IFE2</i>	100	NODE_95_length_34624_cov_7.615365	Alcohol deshidrogenasa putativa; transcripción enriquecida con levadura; regulada por Efg1; inducida por prostaglandinas, Hog1, fluconazol; inducida por biopelícula de catéter de rata	NA
<i>HXK2</i>	99,931	NODE_171_length_22139_cov_7.826126	Hexoquinasa que fosforila glucosa, esencial en el metabolismo.	No se asocia típicamente con resistencia
<i>SGD1</i>	99,736	NODE_418_length_9662_cov_9.616693	Proteína de biogénesis de subunidades ribosómicas pequeñas pronosticada; reprimida en respuesta al estrés central; la transcripción aumenta en poblaciones de células expuestas a fluconazol durante múltiples generaciones	No se reporta relación directa con resistencia antimicótico
<i>GZF3</i>	98,784	NODE_53_length_48855_cov_8.199619	Factor de transcripción de tipo GATA; estrés oxidativo inducido a través de Cap1; el mutante tiene morfología de colonia anormal y sensibilidad alterada al fluconazol, LiCl y cobre; biopelícula de araña inducida	NA
<i>ERG25</i>	99,676	NODE_77_length_38672_cov_8.154994	Enzima C-4 metil ester reductasa en la vía de biosíntesis de ergosterol. Mutaciones pueden contribuir a resistencia a azoles.	Posible resistencia cruzada a varios azoles.
<i>OPT3</i>	99,240	NODE_660_length_4813_cov_12.016470	Transportador de oligopéptidos; transcripción inducida por fagocitosis de macrófagos, BSA o péptidos; inducido por fluconazol; inducido por Rim101 a pH 8; expresión correlacionada con el grupo de virulencia; Hap43 reprimido; inducido por biopelícula de araña.	NA
<i>ADH5</i>	99,802	NODE_90_length_36238_cov_7.999198	Deshidrogenasa de alcohol putativa; regulada por el interruptor blanco opaco; inducida por fluconazol; antigénica en la infección murina; regulada por Nrg1, Tup1; Hap43, macrófago reprimido, biopelícula del modelo de flujo inducida; biopelícula de araña inducida	NA
<i>MGE1</i>	99,588	NODE_9_length_95965_cov_8.098281	Supuesta cochaperona de la matriz mitocondrial; la sobreexpresión aumenta la resistencia al fluconazol; macrófagos/pseudohifas reprimidos	NA

<i>PCK1</i>	99,94	NODE_19_length_76852_cov_7.706558	Fosfoenolpiruvato carboxiquinasa; glucosa, fuente de C, hifa de levadura, regulada por Hap43; fluconazol, fagocitosis, H ₂ O ₂ , candidiasis oral, modelo de flujo/catéter de araña/rata inducido por biopelícula; reprimido en biopelícula por Bcr1, Tec1, Ndt80, Rob1, Brg1	NA
<i>PRX1</i>	98,361	NODE_619_length_5405_cov_6.539039	Peroxidasa de tiorredoxina; inducida transcripcionalmente por interacción con macrófagos; inducida por fluconazol; regulada negativamente por Fkh2p; reprimida por caspofungina; proteína presente en cultivos de levadura en fase de crecimiento exponencial y estacionario	NA
<i>PFK2</i>	100.000	NODE_99_length_33864_cov_7.496996	Subunidad beta de la fosfofructoquinasa; fructosa 2,6-bisfosfato, AMP activado; ATP inhibido; fagocitosis, hifas reprimidas; inducida por fluconazol; enriquecida en fase estacionaria; biopelícula de modelo de flujo inducida; biopelícula de catéter de rata/araña reprimida	NA
<i>GPH1</i>	99,482	NODE_266_length_15577_cov_7.707548	Fosforilasa de glucógeno putativa; papel en el metabolismo del glucógeno; regulada por Ssk1, Mig1, Tup1, Hap43; inducida por fluconazol; se localiza en la superficie celular de las hifas, no en la levadura; proteína enriquecida en fase estacionaria; inducida por biopelícula de araña	NA
<i>CYB5</i>	100.000	NODE_134_length_26956_cov_7.288776	Citocromo b(5); ortólogo de Cyb5 de <i>S. cerevisiae</i> ; inducido en niveles altos de hierro; inducido por fluconazol; muestra regulación génica relacionada con la morfología de la colonia por Ssn6; los mutantes son viables	NA
<i>GAC1</i>	99,603	NODE_567_length_6276_cov_6.699790	Subunidad reguladora putativa de la fosfatasa 1 de fosfoproteína ser/thr; inducida por fluconazol; caspofungina reprimida; transcripción inducida por Mnl1 bajo estrés ácido débil; regulada por Nrg1, Tup1; biopelícula inducida por el modelo Spider y Flow	NA

<i>FRP2</i>	99,607	NODE_341_length_12748_cov_7.980191	Reductasa férrica putativa; alcalina inducida por Rim101; regulada a la baja por fluconazol; regulada al alza en presencia de neutrófilos humanos; posiblemente inducida por adherencia; regulada por Sef1, Sfu1 y Hap43	NA
<i>GLC3</i>	98,832	NODE_794_length_3142_cov_6.807830	Enzima ramificadora putativa de 1,4-glucano; inducida por fluconazol; regulación génica relacionada con la morfología de las colonias por Ssn6; proteína enriquecida en fase estacionaria	NA
<i>PLB1</i>	99,835	NODE_28_length_64828_cov_7.670522	Fosfolipasa B; penetración en células huésped y virulencia en infección sistémica en ratones; inducida por Hog1; secuencia señal, N-glicosilación y sitio de fosforilación de Tyr; inducida en cepas resistentes al fluconazol; biopelícula de catéter de rata reprimida	NA
<i>SUR7</i>	100	NODE_28_length_64828_cov_7.670522	Proteína necesaria para la pared celular normal, la membrana plasmática, la organización del citoesqueleto y la endocitosis; se localiza en los subdominios de eisomas de la membrana plasmática; cuatro motivos transmembrana; el mutante muestra una pared celular ectópica rica en quitina; inducida por fluconazol.	NA
<i>FET34</i>	99.734	NODE_14_length_83938_cov_7.777155	Feroxidasa multicobre; inducida por niveles bajos de hierro, ciclopirox olamina, ketoconazol, hipoxia; alcalina inducida por Rim101; reprimida en un aislado resistente al fluconazol; Sfu1, Hog1 reprimidos; complementa fet3 de <i>S. cerevisiae</i> ; biopelícula de araña inducida	NA
<i>PNB1</i>	99.828	NODE_68_length_41866_cov_7.261815	Similar a la permeasa de asparagina y glutamina; inducida por fluconazol y caspofungina; regulada por Nrg1, Mig1, Tup1, Gcn2, Gcn4 y regulada por Rim101; reprimida durante la formación de clamidosporas; inducida por biopelícula en modelo de flujo de catéter de rata	NA

<i>CNB1</i>	99.808	NODE_37_length_55281_cov_7.442033	Subunidad reguladora de la calcineurina B (fosfatasa de proteína S/T regulada por Ca[2+]-calmodulina); necesaria para la resistencia de tipo salvaje al fluconazol o al SDS; la micafungina es fungicida para el mutante nulo	NA
<i>ADH1</i>	99.050	NODE_180_length_21496_cov_7.485550	Alcohol deshidrogenasa; oxida el etanol a acetaldehído; en la superficie de las células de levadura; inmunogénica en humanos/ratones; complementa al mutante <i>adh1 adh2 adh3</i> de <i>S. cerevisiae</i> ; inducida por farnesol con fluconazol; biopelícula de modelo de flujo inducida; biopelícula de araña reprimida	NA
<i>PFK1</i>	100.00	NODE_319_length_13463_cov_7.803227	Subunit de fosfofructoquinasa alfa; activada por fructosa 2,6-bisfosfato, AMP, ATP inhibido; actividad reducida en la inducción de hifas; fagocitosis reprimida; fluconazol, biopelícula del modelo de flujo inducida; catéter de rata y biopelícula de araña reprimidas	NA
<i>SAH1</i>	99,852	NODE_39_length_54769_cov_7.637698	S-adenosil-L-homocisteína hidrolasa; metabolismo de aminoácidos azufrados; antigénico en humanos; expresión inducida por alcalinidad y fluconazol; regulado por <i>Gcn4</i> ; inanición de aminoácidos (3-AT) reprimida; biopelícula de modelo de flujo inducida; biopelícula de araña reprimida	NA
<i>SVF1</i>	100.00	NODE_210_length_19143_cov_8.292196	Factor de supervivencia putativo; proteína enriquecida en fase estacionaria; inducida por fluconazol; regulada por <i>Gcn4p</i> ; reprimida en respuesta a la falta de aminoácidos (tratamiento con 3-AT); específica de hongos (sin homólogo humano o murino)	NA
<i>TUB2</i>	100.00	NODE_43_length_53221_cov_8.312754	Beta-tubulina; homólogo funcional de <i>ScTub2</i> ; la sobreproducción hace que <i>S. cerevisiae</i> sea inviable; tiene dos intrones; GlcNAc, hifa inducida por fluconazol; crecimiento lento, la expresión ectópica aumenta el cambio de blanco a opaco; biopelícula del catéter de rata reprimida	NA

<i>CMP1</i>	99,94	NODE_383_length_11057_cov_8.013206	Subunidad catalítica de la calcineurina (fosfatasa de proteína S/T regulada por Ca[2+]-calmodulina); necesaria para la virulencia de tipo salvaje, resistencia a pH alto, Na(+), Li(+), Mn(2+) y tolerancia al fluconazol; la micafungina es fungicida para el mutante nulo	NA
<i>ZPR1</i>	99,93	NODE_32_length_61046_cov_8.009546	Proteína con supuesto dedo de zinc; regulada por Gcn4p; reprimida en respuesta a la falta de aminoácidos (tratamiento con 3-aminotriazol); la regulación positiva se correlaciona con el desarrollo clínico de la resistencia al fluconazol	NA
<i>LSCI</i>	99,89	NODE_386_length_10976_cov_7.726030	Subunidad putativa de la ligasa de succinato-CoA; inducida por alto contenido de hierro; inducida por fluconazol; proteína presente en cultivos de levadura en fase de crecimiento exponencial y estacionario; biopelícula de araña reprimida	NA
<i>HSP30</i>	99,80	NODE_391_length_10623_cov_7.928883	Proteína de choque térmico putativa; fluconazol reprimido; anfotericina B inducida; biopelícula de araña inducida; biopelícula de catéter de rata inducida	NA
<i>CMP1</i>	99,94	NODE_383_length_11057_cov_8.013206	Subunidad catalítica de la calcineurina (fosfatasa de proteína S/T regulada por Ca[2+]-calmodulina); necesaria para la virulencia de tipo salvaje, resistencia a pH alto, Na(+), Li(+), Mn(2+) y tolerancia al fluconazol; la micafungina es fungicida para el mutante nulo	NA
<i>GAL1</i>	99.871	NODE_361_length_11808_cov_6.914671	Galactoquinasa; galactosa, regulada por Mig1, Tup1, Hap43; fluconazol, inducida por ketoconazol; proteína enriquecida en fase estacionaria; proteína inducida por GlcNAc; farnesol, hipoxia reprimida en biopelícula; catéter de rata y biopelícula de araña inducida	NA
<i>HMG1</i>	99.690	NODE_201_length_19929_cov_7.177111	HMG-CoA reductasa; enzima de la vía de los esteroides; inhibida por lovastatina; gen no regulado transcripcionalmente en respuesta a lovastatina y fluconazol	NA

<i>POR1</i>	99.764	NODE_493_length_7828_cov_7.616953	Porina mitocondrial, importante para el transporte de metabolitos.	Alteraciones pueden afectar la función mitocondrial; no se describe resistencia antimicótica directa.
<i>ECM33</i>	100.000	NODE_34_length_57843_cov_8.041789	Proteína de pared celular anclada a GPI; los mutantes muestran defectos en la pared celular y adhesión reducida, daño a la célula huésped y endocitosis; la infección mutante es inmunoprotectora en el modelo murino; inducida por fluconazol; caspofungina reprimida	NA
<i>LYS21</i>	99.845	NODE_130_length_27423_cov_8.189095	Homocitrato sintasa, isoforma principal; biosíntesis de lisina; expresión aumentada en un aislado resistente al fluconazol; regulación génica relacionada con la morfología de la colonia por Ssn6; reprimida por ketoconazol; regulada por Gcn2, Gcn4, Hap43	NA
<i>ERG7</i>	99.817	NODE_69_length_40754_cov_7.494825	2,3-epoxiesqualeno-lanosterol ciclasa (lanosterol sintasa), conversión de 2,3-oxidoscualeno a lanosterol en la biosíntesis de esteroides; inducida por fluconazol; posiblemente esencial, disruptores no obtenidos por el método UAU1;	Mutaciones pueden conllevar resistencia o alteraciones a varios antimicóticos que actúan sobre la vía del ergosterol.
<i>ALD5</i>	99.867	NODE_151_length_25037_cov_8.146034	NAD-aldehído deshidrogenasa; expresión disminuida en aislado resistente al fluconazol o en hifas; inducida por biopelícula; regulada negativamente por fluconazol; la abundancia de proteínas se ve afectada por la expresión de URA3 en la cepa CAI-4; fase estacionaria enriquecida	NA
<i>RNR22</i>	100.000	NODE_2_length_141201_cov_7.857423	Ribonucleósido-difosfato reductasa; regulada por el tirosol y la densidad celular; inducida por ciclopirox olamina, fluconazol o flucitosina; regulada por Sef1, Sfu1 y Hap43	NA

<i>GPM1</i>	100.000	NODE_428_length_9373_cov_7.657272	Fosfoglicerato mutasa; proteína de superficie que se une al factor H del complemento del huésped y FHL-1; antigénica; inducida por fluconazol o inanición de aminoácidos (3-AT), reprimida por farnesol; Hap43, biopelícula del modelo de flujo inducida; biopelícula de araña reprimida	NA
<i>ERG10</i>	99.669	NODE_142_length_25715_cov_7.702707	Acetil-CoA acetiltransferasa; papel en la biosíntesis de ergosterol; soluble en hifas; cambios en la abundancia de proteínas asociados con la resistencia a los azoles; inducida por fluconazol o ketoconazol; proteína regulada negativamente por macrófagos; proteína inducida por GlcNAc	Mutaciones pueden comprometer la vía de ergosterol, alterando la susceptibilidad a azoles
<i>CKA2</i>	100.000	NODE_202_length_19873_cov_7.979541	Subunidad alfa catalítica de la proteína quinasa CK2; la interacción con la vía de la calcineurina afecta la sensibilidad al fluconazol; sintéticamente letal con CKA1; virulencia atenuada en una candidiasis orofaríngea de ratón pero no en un modelo sistémico de ratón	NA
<i>YTH1</i>	99.846	NODE_1_length_158100_cov_7.971510	Factor de especificidad putativo de escisión y poliadenilación del ARNm; la transcripción está regulada por el cambio de levadura a hifa; expresión disminuida en las hifas en comparación con las células de levadura; inducida por fluconazol o flucitosina	NA
<i>ATO2</i>	100.000	NODE_8_length_96156_cov_7.801538	Presunto transportador de amonio; regulado positivamente en presencia de neutrófilos humanos; regulado negativamente por fluconazol; reprimido por óxido nítrico; inducido por biopelícula de araña; reprimido por biopelícula de catéter de rata	NA
<i>ERG9</i>	99.852	NODE_483_length_7999_cov_7.523100	Transferasa farnesil-difosfato farnesil putativa (sintasa de escualeno); vía de biosíntesis de esteroides; probablemente esencial para el crecimiento; regulada por fluconazol, lovastatina; anfotericina B, caspofungina reprimida; biopelícula de araña reprimida	Alteraciones pueden causar resistencia a terbinafina en otros hongos, aunque en <i>Candida</i> es menos común.

<i>PIR1</i>	95.782	NODE_119_length_29095_cov_7.174891	Proteína de pared celular ligada a 1,3-beta-glucano; N-manosilada, O-glicosilada por Pmt1; defecto de pared celular en mutante het; inducida por Hog1/fluconazol/hipoxia; regulada por hierro/Efg1/Plc1/temperatura; inducida por biopelícula de modelo de flujo; hifa, biopelícula de araña reprimida	NA
<i>ACSI</i>	74.291	NODE_475_length_8194_cov_7.524578	Acetil-CoA sintetasa; inducida por neutrófilos humanos; reprimida por fluconazol; regulada por Nrg1/Mig1; regulación génica relacionada con la morfología de la colonia por Ssn6; solo en cultivos en fase estacionaria; biopelícula de catéter de rata reprimida, biopelícula de araña inducida	NA
<i>PMA1</i>	99.926	NODE_8_length_96156_cov_7.801538	H(+)-ATPasa de membrana plasmática; altamente expresada, comprende el 20-40% de la proteína total de la membrana plasmática; los niveles aumentan en la transición de fase estacionaria; inducida por fluconazol; caspofungina reprimida; regulada positivamente en el modelo RHE; biopelícula de araña reprimida	NA
<i>PMC1</i>	100.000	NODE_109_length_31886_cov_7.369990	ATPasa de calcio tipo P vacuolar; transcripción regulada por calcineurina y fluconazol; el mutante muestra mayor resistencia a fluconazol, litio; mayor sensibilidad al calcio; biopelícula de araña inducida	NA
<i>TOS1</i>	99.359	NODE_12_length_89091_cov_8.149235	Proteína similar a la subunidad de anclaje de la alfa aglutinina; secretada; la proteína expresada exógenamente es un sustrato para el procesamiento de Kex2 in vitro; inducida por fluconazol; inducida por feromona alfa en medio SpiderM; inducida por Hap43	NA
<i>ERG6</i>	100.000	NODE_64_length_43402_cov_7.903520	Delta(24)-sterol C-metiltransferasa, convierte zimosterol en fecosterol, biosíntesis de ergosterol; la mutación confiere resistencia a la nistatina; Hap43, GlcNAc-, inducida por fluconazol; regulada positivamente en cepa resistente a azol; biopelícula de araña reprimida	NA

<i>HSP31</i>	99.398	NODE_289_length_14682_cov_7.128655	Glioxalasa independiente de glutatión; se une a la inmunoglobulina E humana; alcalina, fluconazol, Hog1 reprimido; hipoxia, estrés oxidativo a través de Cap1, Hap43 inducido; enriquecido en fase estacionaria; catéter de rata, biopelícula de araña inducida	NA
<i>FAS2</i>	99.646	NODE_128_length_27534_cov_7.651382	Subunidad alfa de la sintasa de ácidos grasos; necesaria para la virulencia en modelos de infección sistémica en ratones y de infección orofaríngea en ratas; regulada por Efg1; inducida por fluconazol; reprimida por anfotericina B; reprimida por el modelo de flujo y la biopelícula de araña	NA
<i>GPI1</i>	99.754	NODE_582_length_6080_cov_7.316342	Proteína putativa de la síntesis de GPI; la expresión se reduce en un aislado resistente al fluconazol	NA
<i>OPI3</i>	100.000	NODE_108_length_32279_cov_8.076796	Fosfatidiletanolamina N-metiltransferasa; actúa en la biosíntesis de fosfatidilcolina; la regulación negativa se correlaciona con el desarrollo clínico de resistencia al fluconazol; anfotericina B, caspofungina reprimida; inducida por Hap43	NA
<i>FBA1</i>	99.537	NODE_581_length_6084_cov_6.918595	Fructosa-bisfosfato aldolasa; enzima glucolítica; antigénica en infecciones murinas/humanas; regulada por el cambio de levadura a hifa; inducida por Efg1, Gcn4, Hog1, fluconazol; fagocitosis reprimida; biopelícula de modelo de flujo inducida; biopelícula de araña reprimida	NA
<i>AHP1</i>	99.812	NODE_417_length_9700_cov_7.989816	Reductasa de hidroperóxido de alquilo; inmunogénica; inducida por fluconazol; anfotericina B, caspofungina, alcalinidad reprimida; respuesta al estrés central inducida; regulada por Ssk1/Nrg1/Tup1/Ssn6/Hog1; biopelícula del modelo de flujo inducida; biopelícula del catéter de rata reprimida	NA
<i>RAM1</i>	99.090	NODE_589_length_5928_cov_6.970091	Proteína que actúa en la prenilación; la transcripción es inducida por el factor alfa; regulada en respuesta a lovastatina y fluconazol; gen reprimido por Hap43p	NA

<i>PDB1</i>	99.912	NODE_335_length_13021_cov_7.341394	Deshidrogenasa piruvato putativa; inducida por fluconazol; disminución del nivel de proteína en cultivos en fase estacionaria; biopelícula de araña reprimida	NA
<i>SCS7</i>	100.000	NODE_694_length_4370_cov_7.770557	Supuesta ceramida hidroxilasa; regulada por Nrg1; inducida en niveles altos de hierro; inducida por fluconazol; reprimida por Hap43; inducida por biopelícula de araña	NA
<i>VMA8</i>	99.502	NODE_208_length_19283_cov_7.716443	Subunidad H ⁺ -ATPasa vacuolar putativa; regulada por Nrg1 y Mig1; la transcripción aumenta en poblaciones de células expuestas a fluconazol durante múltiples generaciones; el catéter de rata y la biopelícula de araña se reprimen	NA
<i>PDC11</i>	100.000	NODE_65_length_42914_cov_7.472909	Piruvato descarboxilasa; antigénica; en la superficie de las hifas, no de las células de levadura; regulada por Hap43, Gcn4, Efg1, Efh1, Hsf1; inducida por fluconazol y farnesol; reprimida la inanición de aminoácidos; inducida por biopelícula de modelo de flujo; reprimida la biopelícula de araña	NA
<i>PDA1</i>	99.917	NODE_112_length_30654_cov_7.520685	Cadena alfa putativa de la piruvato deshidrogenasa; inducida por fluconazol; proteína presente en cultivos de levadura en fase de crecimiento exponencial y estacionario; inducida por Hap43; biopelícula de araña reprimida	NA
<i>FAI1</i>	100.000	NODE_115_length_30400_cov_7.716189	Subunidad beta de la sintetasa de ácidos grasos; enzima multifuncional; Hap43, inducida por fluconazol; anfotericina B, caspofungina reprimida; inducida por macrófagos/pseudohifas; modelo de flujo y biopelícula de araña reprimida	NA
<i>HSP12</i>	100.000	NODE_195_length_20244_cov_7.545148	Proteína de choque térmico putativa; expresión disminuida en hifas; la transcripción aumenta en poblaciones de células expuestas a fluconazol durante múltiples generaciones; la sobreexpresión aumenta la resistencia al farnesol y los azoles	NA

<i>SAHI</i>	99.852	NODE_39_length_54769_cov_7.637698	S-adenosil-L-homocisteína hidrolasa; metabolismo de aminoácidos azufrados; antigénico en humanos; expresión inducida por alcalinidad y fluconazol; regulado por Gen4; inanición de aminoácidos (3-AT) reprimida; biopelícula de modelo de flujo inducida; biopelícula de araña reprimida	NA
<i>DAG7</i>	99.868	NODE_63_length_43509_cov_7.552289	Proteína secretora; específica de a, inducida por factor alfa; la mutación confiere hipersensibilidad al análogo tóxico del ergosterol; inducida por fluconazol; inducida durante la formación de clamidosporas en <i>C. albicans</i> y <i>C. dubliniensis</i>	NA
<i>TRY4</i>	100.000	NODE_78_length_37874_cov_7.812684	Factor de transcripción C2H2; reprimido por fluconazol; inducido en el mutante <i>ssr1</i> ; necesario para la adherencia de las células de levadura al sustrato de silicona; inducido por biopelícula de araña	NA
<i>FGR16</i>	100.000	NODE_157_length_24002_cov_7.708506	Proteína que carece de un ortólogo en <i>S. cerevisiae</i> ; la mutación del transposón afecta el crecimiento filamentoso; fluconazol regulado negativamente	NA
<i>RNR21</i>	100.000	NODE_151_length_25037_cov_8.146034	NA	NA
<i>HSP90</i>	99.953	NODE_27_length_65705_cov_7.385415	NA	NA
<i>MIT1</i>	99.633	NODE_66_length_42598_cov_7.830319	Subunidad catalítica de la sintasa de manosilinositol fosforilceramida (MIPC); biosíntesis de esfingolípidos; inducida por fluconazol y caspofungina; reprimida por macrófagos; inducida por biopelícula de araña	NA
<i>YTH1</i>	99.846	NODE_1_length_158100_cov_7.971510	Factor de especificidad putativo de escisión y poliadenilación del ARNm; la transcripción está regulada por el cambio de levadura a hifa; expresión disminuida en las hifas en comparación con las células de	NA

			levadura; inducida por fluconazol o flucitosina	
<i>CWH8</i>	99.862	NODE_304_length_14248_cov_6.321996	Fosfatasa de pirofosfato de dolículo (Dol-PP) putativa; inducida por ketoconazol; la expresión aumenta en un aislado resistente al fluconazol; expresión génica asociada al clado; gen inducido por Hap43p	NA
<i>GST2</i>	99.848	NODE_74_length_39513_cov_7.888883	Glutación S transferasa; inducida por benomilo y en poblaciones de células expuestas a fluconazol durante múltiples generaciones; regulada por Nrg1, Tup1; inducida por óxido nítrico; enriquecida en fase estacionaria; inducida por biopelícula de araña	NA
<i>RPL35</i>	99.378	NODE_342_length_12673_cov_7.188869	Proteína ribosomal; la regulación negativa se correlaciona con el desarrollo clínico de la resistencia al fluconazol; regulación génica relacionada con la morfología de las colonias por Ssn6; inducida por Hap43; biopelícula de araña reprimida	NA
<i>LPG20</i>	98.601	NODE_1139_length_766_cov_6.329463	Proteína de la familia de la aldo-ceto reductasa; similar a las deshidrogenasas del alcohol arílico; inducida por estrés osmótico, se correlaciona con la sobreexpresión de MDR1 en un aislado resistente al fluconazol; proteína enriquecida en fase estacionaria	NA
<i>SHA3</i>	99.610	NODE_361_length_11808_cov_6.914671	Posible quinasa ser/thr implicada en el transporte de glucosa; la mutación Tn afecta el crecimiento filamentoso; inducida por fluconazol; reprimida por ketoconazol; inducida por feromona alfa en SpiderM; posiblemente esencial; inducida por biopelícula del modelo de flujo	NA
<i>DAK2</i>	99.664	NODE_126_length_27943_cov_7.460597	Posible dihidroxiacetona quinasa; reprimida por el cambio de hifa de levadura; inducida por fluconazol; reprimida por caspofungina; enriquecida con proteína en cultivos de levadura en fase estacionaria; inducida por	NA

			biopelícula de modelo de flujo; reprimida por catéter de rata y biopelícula de araña	
<i>FMA1</i>	99.808	NODE_257_length_15992_cov_8.016839	Oxidorreductasa putativa; inducida por ciclopirox olamina; la regulación positiva se correlaciona con el desarrollo clínico de la resistencia al fluconazol; biopelícula de araña reprimida	NA
<i>GRP2</i>	99.513	NODE_46_length_51803_cov_7.832173	Metilglioal reductasa; regulación asociada con la resistencia a los azoles; inducida en respuesta al estrés central o por estrés oxidativo a través de Cap1, flufenazina, benomilo, por Hap43 o con tratamiento a largo plazo con fluconazol; inducida por biopelícula de araña	NA
<i>OP4</i>	100.000	NODE_220_length_18299_cov_7.508122	Proteína rica en Ala, Leu y Ser; secretada; región hidrofóbica N-terminal; posible glicosilación; transcripción específica de opacos; reprimida por feromona alfa en homocigotos MTLa opacos; inducida por fluconazol; inducida por biopelícula de araña	NA
<i>CDR3</i>	100.000	NODE_59_length_45759_cov_7.985596	Transportador de la familia Pdr/Cdr de la superfamilia de casetes de unión a ATP; transporta fosfolípidos de afuera hacia adentro; expresado en células en fase opaca; inducido por interacción con macrófagos; reprimido por fluconazol; inducido por biopelícula de araña	NA
<i>HHF1</i>	100.000	NODE_762_length_3427_cov_7.469552	Histona putativa H4; reprimida en el mutante fkh2; regulada por Efg1; inducida por fluconazol; anfotericina B reprimida; regulada por farnesol; regulación génica relacionada con la morfología de las colonias por Ssn6; inducida por Hap43; catéter de rata y biopelícula de araña reprimidas	NA

<i>MP65</i>	100.000	NODE_295_length_14551_cov_8.107641	Manoproteína de la superficie celular; metabolismo del glucano de la pared celular, adhesión; motivo de adhesina; O-glicosilación; inducida por calor, formación del tubo germinativo, regeneración de la pared; antígeno micelial; marcador de diagnóstico; reprimido por fluconazol; inducido por biopelícula de araña	NA
<i>MSI3</i>	99.810	NODE_400_length_10324_cov_7.699619	Proteína esencial de la familia HSP70; necesaria para la resistencia al fluconazol y la transcripción dependiente de calcineurina; interactúa con Cgr1; transcripción regulada por hierro; inducida por biopelícula de catéter de rata; farnesol reprimido en la biopelícula; objetivo de sumoilación	NA
<i>RME1</i>	100.000	NODE_21_length_72827_cov_7.487601	Proteína de dedo de zinc; controla la meiosis en <i>S. cerevisiae</i> ; transcripción específica de White; la regulación positiva se correlaciona con el desarrollo clínico de la resistencia al fluconazol; Upc2-regulado en hipoxia; biopelícula del modelo de flujo inducida; biopelícula de araña reprimida	NA
<i>ERO1</i>	99.771	NODE_423_length_9539_cov_7.097971	Ortólogo de Ero1 de <i>S. cerevisiae</i> ; papel en la formación de enlaces disulfuro en el retículo endoplásmico; inducido por fluconazol; inducido por Mnl1 bajo estrés ácido débil; inducido por biopelícula de araña	NA
<i>ADH4</i>	99.485	NODE_188_length_20759_cov_8.057054	Se predijo la deshidrogenasa 3-hidroxiacil-CoA; la transcripción aumenta en la cepa resistente a los azoles que sobreexpresa MDR1; la transcripción aumenta en poblaciones de células expuestas a fluconazol durante varias generaciones; el mutante es viable	NA
<i>PBR1</i>	100.000	NODE_150_length_25085_cov_7.777951	Proteína de función desconocida; necesaria para la cohesión, adhesión y formación de biopelículas RPMI; inducida por feromona alfa en glóbulos blancos; inducida por fluconazol; inducida por biopelícula de araña	NA

<i>RHD3</i>	100.000	NODE_262_length_15805_cov_7.797686	Proteína de pared celular asociada a levadura anclada a GPI; inducida en niveles altos de hierro; expresión génica asociada a clados; no esencial para la integridad de la pared celular; reprimida por fluconazol; modelo de flujo y biopelícula de araña reprimidos	NA
<i>FCR1</i>	99.485	NODE_22_length_69458_cov_7.798201	Factor de transcripción; represor de la resistencia a fluconazol/ketoconazol/brefeldina A; la mutación Tn mejora la filamentación; rescata parcialmente la sensibilidad al fluconazol de <i>S. cerevisiae</i> pdr1 pdr3; biopelícula de catéter de rata inducida/biopelícula de araña reprimida	NA
<i>PLB5</i>	99.603	NODE_67_length_42197_cov_8.269872	Fosfolipasa B putativa ligada a GPI, específica de hongos (sin homólogo de mamíferos); la mutación nula elimina la actividad de la fosfolipasa A2 asociada a las células y atenúa la virulencia; reprimida por fluconazol; biopelícula del modelo de flujo reprimida	NA
<i>DPP1</i>	100.000	NODE_49_length_50483_cov_7.530909	Fosfatasa de pirofosfato de diacilglicerol putativa de la producción de diacilglicerol para la biosíntesis de fosfolípidos; la regulación negativa se correlaciona con el desarrollo clínico de la resistencia al fluconazol	NA
<i>ATO2</i>	100.000	NODE_8_length_96156_cov_7.801538	Proteína transmembrana específica de hongos putativa; represión por fluconazol, represión por Hap43; biopelícula inducida por modelo de flujo; biopelícula inducida por araña	NA
<i>CAT1</i>	100.000	NODE_235_length_17369_cov_7.665568	Catalasa; resistencia al estrés oxidativo, neutrófilos, peróxido; papel en la virulencia; regulada por hierro, ciclopirox, fluconazol, fuente de carbono, pH, Rim101, Ssn6, Hog1, Hap43, Sfu1, Sef1, farnesol, respuesta al estrés central; biopelícula de araña inducida	NA

<i>FRP1</i>	100.000	NODE_16_length_79152_cov_7.871881	Reductasa férrica; inducida por alcalinidad por Rim101; inducida por quelación de hierro por el factor de unión a CCAAT; reprimida por fluconazol; inducida por ciclopirox, hipoxia y Hap43; regulación relacionada con la morfología de las colonias por Ssn6; inducida por biopelículas de modelos de araña y flujo	NA
<i>UCFL1</i>	99.670	NODE_509_length_7485_cov_6.546301	Regulado positivamente por AMPc en el crecimiento filamentoso; inducido en niveles altos de hierro, disminuido con el cambio de levadura a hifa; la regulación negativa se correlaciona con la resistencia clínica al fluconazol; regulado por Ras1; reprimido por Hap43; inducido por biopelícula del modelo de flujo	NA
<i>GLC3</i>	98.832	NODE_794_length_3142_cov_6.807830	Enzima ramificadora putativa de 1,4-glucano; inducida por fluconazol; regulación génica relacionada con la morfología de las colonias por Ssn6; proteína enriquecida en fase estacionaria	NA
<i>PDR17</i>	100.000	NODE_172_length_22005_cov_8.180682	Proteína específica de hongos (sin homólogo humano o murino); papel en la sensibilidad al fluconazol, específicamente	NA
<i>ENG1</i>	99.767	NODE_13_length_88315_cov_7.875394	Endo-1,3-beta-glucanasa; ortólogo de Dse4 de <i>S. cerevisiae</i> necesario para la separación celular; caspofungina, fluconazol reprimidos; reprimidos por feromona alfa en medio SpiderM; biopelícula del modelo de flujo inducida; biopelícula del catéter de rata reprimida	NA
<i>PGA52</i>	99.307	NODE_87_length_36744_cov_6.820356	Proteína de superficie celular anclada a GPI de función desconocida; gen reprimido por Hap43p; inducido por fluconazol; posiblemente un gen esencial; disruptores no obtenidos por el método UAU1	NA
<i>ECM21</i>	100.000	NODE_283_length_14810_cov_7.624449	Regulador previsto de la endocitosis de las proteínas de la membrana plasmática; inducido por fluconazol, inducido por Rim101 alcalino; reprimido por caspofungina y en una cepa resistente a los azoles que sobreexpresa MDR1; inducido	NA

			por modelo de flujo, catéter de rata y biopelícula de araña	
<i>FUM12</i>	99.935	NODE_30_length_62495_cov_7.760133	Fumarato hidratasa putativa; enzima del ciclo del ácido cítrico; fluconazol, Efg1 reprimido; inducido en alto contenido de hierro; proteína presente en fase de crecimiento exponencial y estacionario	NA
<i>FRP3</i>	100.000	NODE_490_length_7857_cov_6.065810	Presunto transportador de amonio; regulado positivamente en presencia de neutrófilos humanos; regulado negativamente por fluconazol; reprimido por óxido nítrico; inducido por biopelícula de araña; reprimido por biopelícula de catéter de rata	NA
<i>GLX3</i>	99.735	NODE_848_length_2497_cov_6.266529	Glioxalasa independiente de glutatión; se une a la inmunoglobulina E humana; alcalina, fluconazol, Hog1 reprimido; hipoxia, estrés oxidativo a través de Cap1, Hap43 inducido; enriquecido en fase estacionaria; catéter de rata, biopelícula de araña inducida	NA
<i>ZRT2</i>	99.730	NODE_216_length_18738_cov_8.015272	Transportador de zinc; ciclopirox olamina, fluconazol, reprimido alcalino; transcripción inducida por anfotericina B, interacción con macrófagos; posiblemente esencial (método UAU1); inducido en candidiasis orofaríngea; biopelícula de araña inducida	NA
<i>CHT2</i>	99.486	NODE_352_length_12176_cov_7.630961	Quitinasa ligada a GPI; necesaria para el crecimiento filamentoso normal; reprimida en la respuesta central a la caspofungina; fluconazol, Cyr1, Efg1, regulada por pH; el ARNm se une a She3 y se localiza en brotes en forma de levadura y puntas de hifas; biopelícula de araña reprimida	NA

<i>CDR4</i>	99.844	NODE_38_length_54918_cov_7.796740	Superfamilia putativa de transportadores ABC; fluconazol, Sfu1, Hog1, respuesta al estrés central inducida; caspofungina reprimida; resistencia al fluconazol no afectada por mutación o correlacionada con la expresión; biopelícula inducida por catéter y modelo de flujo de rata	NA
<i>CRZ2</i>	100.000	NODE_76_length_38685_cov_8.049290	Factor de transcripción C2H2; la mutación nula <i>crz1</i> no <i>crz2</i> suprime la resistencia al fluconazol de los homocigotos <i>cka2</i> null; Rim101 reprimido a pH 8; necesario para la adherencia de las células de levadura al sustrato de silicona; biopelícula de araña inducida	NA
<i>GAL10</i>	99.556	NODE_333_length_13069_cov_7.036407	UDP-glucosa 4-epimerasa; utilización de galactosa; el mutante tiene defectos en la pared celular y filamentación aumentada; inducido por GlcNAc, fluconazol y ketoconazol; proteína enriquecida en fase estacionaria; inducido por biopelícula de modelo de flujo y catéter de rata	NA
<i>SDS24</i>	99.841	NODE_316_length_13596_cov_7.404394	Proteína similar a <i>S. cerevisiae</i> Sds24 involucrada en la separación celular durante la gemación; transcripción regulada por Mig1 y Tup1; inducida por fluconazol; biopelícula inducida por modelo de flujo	NA
<i>PGA7</i>	100.000	NODE_16_length_79152_cov_7.871881	Antígeno de superficie hifal ligado a GPI; inducido por ciclopirox olamina, ketoconazol, Rim101 a pH 8; Hap43, fluconazol; inducido por biopelícula de modelo de flujo; inducido por biopelícula de araña; necesario para la biopelícula RPMI; inducido por Bcr1 en la biopelícula a/a	NA
<i>SAH1</i>	99.852	NODE_39_length_54769_cov_7.637698	S-adenosil-L-homocisteína hidrolasa; metabolismo de aminoácidos azufrados; antigénico en humanos; expresión inducida por alcalinidad y fluconazol; regulado por Gcn4; inanición de aminoácidos (3-AT) reprimida; biopelícula de modelo de flujo inducida; biopelícula de araña reprimida	NA

<i>ITR1</i>	100.000	NODE_202_length_19873_cov_7.979541	Transportador de inositol MFS; captación de inositol exógeno; 12 motivos transmembrana; expresado en medio rico; fluconazol, caspofungina reprimidos; posiblemente esencial (método UAU1); modelo de flujo, catéter de rata y biopelícula de araña inducida	NA
<i>MET3</i>	99.747	NODE_294_length_14552_cov_7.564836	ATP sulfurliasa; asimilación de sulfato; reprimida por Met, Cys, Sfu1 o en un aislado resistente al fluconazol; Hog1, caspofungina, inducida por fase blanca; inducida en la formación de biopelículas, incluso en presencia de Met y Cys; Spider, inducida por biopelícula F-12/CO2	NA
<i>TVP18</i>	100.000	NODE_40_length_53711_cov_8.051572	Proteína integral de membrana putativa; inducida por fluconazol	NA
<i>PGA46</i>	99.609	NODE_348_length_12474_cov_7.419618	Proteína anclada putativa a GPI; secretada; inducida por fluconazol	NA
<i>HGT7</i>	100.000	NODE_3093_length_140_cov_5.968254	Presunto transportador de glucosa MFS; glucosa, fluconazol, Snf3 inducido, expresado en niveles altos de glucosa; familia de transportadores de glucosa de <i>C. albicans</i> de 20 miembros; 12 regiones TM predichas; biopelícula de modelo de flujo inducida; biopelícula de araña reprimida	NA
<i>HSP21</i>	99.298	NODE_42_length_53484_cov_8.094725	Proteína de choque térmico pequeña; papel en la respuesta al estrés y la virulencia; regulada a la baja por fluconazol; inducida en mutantes <i>cyr1</i> o <i>ras1</i> ; proteína enriquecida en fase estacionaria; detectada en algunos, no todos, los extractos de biopelículas; inducida por biopelículas de araña	NA
<i>CFL2</i>	99.820	NODE_91_length_36153_cov_8.207174	Oxidoreductasa; utilización de hierro; Sfu1/Sef1/Hap43/Nrg1/Tup1/Rim101 regulado; alcalino/bajo en hierro/fluconazol/ciclopirox olamina, flucitosina, fluconazol, modelo Spider/flow/biopelícula de catéter de rata inducida; caspofungina/anfotericina B reprimida	NA

<i>RBT1</i>	99.322	NODE_585_length_5988_cov_8.368466	Proteína de la pared celular con similitud con Hwp1; necesaria para la virulencia; glicosilación prevista; fluconazol, Tup1 reprimido; farnesol, factor alfa, suero, hifas y alcalinidad inducida; Rfg1, Rim101 regulado	NA
-------------	--------	-----------------------------------	--	----

NOTA: Los genes presentes en la cepa de estudio, dando un total 145 genes resistentes a fluconazol.