

SIGLA DA DISCIPLINA: RCM 5900

NOME DA DISCIPLINA: **Estudos Avançados sobre Tuberculose e Micobactérias não tuberculosas.**

Title: Advanced Studies on Tuberculosis and Non tuberculous Mycobacteria

PROGRAMA

OBJETIVOS:

Abordar os principais aspectos ligados à epidemiologia, imunidade/interação parasita-hospedeiro, filogenética, diagnóstico e manejo da infecção e doença causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e por outras Micobactérias Não Tuberculosas (MNT) de relevância clínica.

Objetives:

To address the main aspects related to epidemiology, parasite-host immunity / interaction, diagnosis and management of infection and disease caused by *Mycobacterium tuberculosis* and other non-tuberculous Mycobacteria (NTM) of clinical relevance.

JUSTIFICATIVA:

O Brasil está entre os 30 países que mantêm mais de 80% dos casos de tuberculose (TB) do mundo. Apesar da redução gradativa na incidência da doença no Brasil e em várias regiões do mundo, cerca de 1/3 (2,2 bilhão) da população mundial está infectada pelo bacilo da TB. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em todo o mundo cerca de 10,4 milhões de indivíduos manifestaram TB em 2015, sendo que 1,8 milhão foram a óbito. Em 2016 a TB ultrapassou o HIV como a principal causa de óbitos entre as doenças infecciosas. Além disto, observa-se um número crescente de casos de TB associado à infecção por HIV, TB resistente às drogas de primeira linha e de casos de doença causada por MNT, que representam um crescente desafio para o diagnóstico e manejo das infecções causadas por micobactérias. Novas estratégias para o rápido diagnóstico da infecção, da doença e da resistência das micobactérias está na agenda da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do Programa Nacional de Combate a tuberculose do Brasil e inúmeras nações do mundo.

Justification:

Brazil is one of the 30 countries that accounted for more than 80% of all estimated cases of the world's tuberculosis (TB). Despite the gradual reduction in the incidence of the disease in Brazil and in several regions of the world, about one third (2.2 billion) of the world population is infected by the TB bacillus. Accordingly to the WHO, about 10.4 million fell ill from TB in 2015 around the world, and 1.8 million died from TB. In 2016 TB surpassed HIV as the leading cause of death among infectious diseases. In addition, there is a growing number of cases of TB associated with HIV, first-line drug-resistant TB, and cases of NTM disease, which represent a growing challenge for the diagnosis and management of mycobacterial infections. New strategies for rapid diagnosis of mycobacterial infection, disease, and resistance are on the agenda of the World Health Organization (WHO) and Brazil's National Program to Fight Tuberculosis and countless nations around the world.

CONTEÚDO (EMENTA):

Os temas principais deste curso relacionam-se às linhas de pesquisa desenvolvidas na USP Ribeirão Preto (FMRP, FCF, EERP) e na Universidade Paris-Sud e que se relacionam à compreensão e aplicação de conhecimentos na elucidação de mecanismos relacionados à imunidade humana ao *M. tuberculosis*, fisiopatogenia, diagnóstico e manejo das doenças causadas pelo bacilo da TB e outras MNTs de relevância clínica. Dentre estes temas podemos citar:

1. Diagnóstico molecular da tuberculose (TB) e TB resistente a drogas
2. Sequenciamento do genoma total e suas possibilidades de uso para o manejo clínico da TB resistente a drogas e em estudos epidemiológicos em ambiente hospitalar e na comunidade.
3. Micobactérias Não tuberculosas: diagnóstico da doença, da resistência e estratégias de manejo clínico.

1. Aspectos da resposta imune na tuberculose e na co-infecção TB-HIV
2. Estudo de aspectos funcionais da resposta imune inata na tuberculose humana: correlações com alterações epigenéticas

1. A Tuberculose como modelo para a Microbiologia Aplicada

- Epidemiologia molecular: métodos convencionais e laboratoriais para rastrear os surtos

- Diagnóstico da Tuberculose: antigo e moderno
Diversidade genética e antropologia, População Genética e Evolução Molecular da Tuberculose
2. Técnicas de multiplexação e suas aplicações: exemplo de desenvolvimento de eras pós-genômicas em diagnósticos
 3. Tecnologias emergentes e conceitos atuais e novas questões tecnológicas para diagnóstico biológico e saúde global

Content:

The main themes of this course are related to the lines of research developed at USP Ribeirão Preto (FMRP, FCF, EERP) and at the University Paris-Sud and which relate to the understanding and application of knowledge in the elucidation of mechanisms related to human immunity to M Tuberculosis, pathophysiology, diagnosis and management of diseases caused by TB bacillus and other NTMs of clinical relevance. Among these topics we can cite:

- Molecular diagnosis of tuberculosis (TB) and drug-resistant TB
Sequencing of the total genome and its possibilities of use for the clinical management of drug resistant TB and in epidemiological studies in a hospital setting and in the community.
Non-tuberculous mycobacteria: diagnosis of disease, resistance and clinical management strategies.
- The overview of Immune response in TB and in the co-infection TB-HIV
- Study of functional aspects of the innate immune response in human tuberculosis: correlations with epigenetic alterations

1. Tuberculosis as a model for Applied Microbiology

- *Molecular epidemiology : conventional and laboratory methods to track outbreaks*
- *Tuberculosis diagnostics : Ancient and Modern*
- *Genetic diversity and anthropology, Population Genetics and Molecular Evolution of tuberculosis*

2. Multiplexing techniques and their applications : example of post-genomic eras development in diagnostics

3. Emerging technologies and current concepts and technological new issues for biological Diagnostics and Global Health

BIBLIOGRAFIA (Bibliography):

Bollela VR, Guioti F, Moya MJ, Andrea M, Oliveira MLV. A decade trend of multidrug resistant tuberculosis in São Paulo State, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*. 2016;58:77. <http://dx.doi.org/10.1590/S1678-9946201658077>

Bollela VR; Namburete EI; Feliciano CS; Macheque D; Harrison LH; Caminero JA. Detection of *KatG/inhA* mutation to guide isoniazid and ethionamide use for drug-resistant tuberculosis. *Intern J Tuberc Lung Dis*. 2016 Aug;20(8):1099-104. doi: 10.5588/ijtld.15.0864

Coll F. et al. Rapid determination of anti-tuberculosis drug resistance from whole-genome sequences. *Genome Med*. 2015;7(1):51.

Feliciano CS, Nascimento MMP, Anselmo LMP, Pocente RHC, Bellissimo-Rodrigues F, Bollela VR. Role of a GenoType MTBDRplus line probe assay in early detection of multidrug-resistant tuberculosis at a Brazilian reference center. *Braz J Med Biol Res*, 9, 2015

Namburete EI, Tivane I, Lisboa M, Passeri M, Pocente R, Ferro JJ, Harrison LH, Bollela VR. Drug-resistant tuberculosis in Central Mozambique: the role of a rapid genotypic susceptibility testing. *BMC Infectious Diseases*, 2016, Aug 17;16:423. doi: 10.1186/s12879-016-1766-x

World Health Organization (WHO). Global tuberculosis report 2015. Geneva: World Health Organization, 2015.

Witney AA. et al. Clinical application of whole-genome sequencing to inform treatment for multidrug-resistant tuberculosis cases. *J. Clin. Microbiol*. 2015; 53(5):1473-83. doi: 10.1128/JCM.02993-14. Epub 2015 Feb 11.

Outhred AC et al. Added value of whole genome sequencing for management of highly drug-resistant TB. [J Antimicrob Chemother](#). 2015; 70(4):1198-202. doi: 10.1093/jac/dku508. Epub 2014 Dec 9.

1. Zambuzi FA, Cardoso-Silva PM, Espindola MS, Soares LS, Galvao-Lima LJ, Brauer VS, et al. Identification of promising plasma immune biomarkers to differentiate active pulmonary tuberculosis. *Cytokine*. 2016 Dec;88:99-107. PubMed PMID: 27591510.
2. Dorhoi A, Kaufmann SH. Pathology and immune reactivity: understanding multidimensionality in pulmonary tuberculosis. *Semin Immunopathol*. 2016 Mar;38(2):153-66. PubMed PMID: 26438324.
3. Cooper AM. Cell-mediated immune responses in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2009;27:393-422. PubMed PMID: 19302046. Pubmed Central PMCID: PMC4298253.
4. Cliff JM, Kaufmann SH, McShane H, van Helden P, O'Garra A. The human immune response to tuberculosis and its treatment: a view from the blood. *Immunol Rev*. 2015 Mar;264(1):88-102. PubMed PMID: 25703554. Pubmed Central PMCID: PMC4368415.

5. Kaufmann SH. How can immunology contribute to the control of tuberculosis? Nat Rev Immunol. 2001 Oct;1(1):20-30. PubMed PMID: 11905811.

CRITÉRIOS DE AVALIAÇÃO:

Os estudantes serão avaliados levando-se em conta a assiduidade nas atividades propostas, reflexões sobre o aprendizado e sua aplicação na prática e uma auto-avaliação

Student assessment criteria:

The students will be evaluated taking into account the attendance in the proposed activities, reflections on the learning and its application in the practice and a self-evaluation

OBSERVAÇÕES:

Estratégias de Ensino-Aprendizagem: aulas expositivas, discussão em grupos, leitura individual, elaboração de relatórios.

Observations:

Teaching-Learning Strategies: lectures, group discussion, individual reading, report writing