

ÁREA PESQUISA BÁSICA - 2014-2016

Coordenação - Profa Ana Paula Kipnis e Moises Palaci

Os seguintes objetivos para os projetos em pesquisa Basica estão descritos no site, logo, descrevo abaixo os avanços obtidos apenas relacionados a área em questão:

1. Elucidar mecanismos moleculares e celulares de infecção, patogênese e de cura da Tuberculose;
2. Identificar novos alvos celulares e/ou moleculares para drogas e vacinas;
3. Caracterizar e avaliar marcadores biológicos precoce da resposta terapêutica e cura da tuberculose;
4. Identificar marcadores moleculares (microbiológicos, imunológicos, genéticos e teciduais) para análise de eficácia vacinal e terapêutica em animais e humanos;
5. Estudar a resposta inflamatória na TB, (cinética de recrutamento celular, produção de mediadores imunológicos, expressão de moléculas potencialmente ativadoras e desativadoras da função microbicida e expressão de receptores celulares);
6. Analisar a variabilidade genética e a expressão de fatores de virulência em M.tuberculosis ;
7. Estudar a virulência de cepas do M. tuberculosis em modelos experimentais;
8. Analisar características biológicas de isolados clínicos de M. tuberculosis em relação à pelo menos um dos seguintes atributos: predominância de ocorrência, imunogenicidade, transmissibilidade e capacidade de causar formas graves da doença;
9. Desenvolver e/ou aplicar modelos experimentais de estudo para avaliar o risco de transmissão da tuberculose e fatores associados à mesma;
10. Identificar e/ou avaliar mecanismos de desenvolvimento resistência a drogas do M. tuberculosis.

Componentes:

Moises Palaci - NDI UFES
Theolis Barbosa Bessa Fiocruz Bahia
Sergio Marcos Arruda - Fiocruz Bahia
Walter Oelemann - UFRJ
Maria Helena Saad - Fiocruz Rio
Pedro Silva - FURG
Jose Roberto Lapa e Silva - UFRJ
Ana Paula Junqueira Kipnis - UFG

Publicação Científica relacionada a área indexada no Pubmed :

1: Madico G, Mpeirwe M, White L, Vinhas S, Orr B, Orikiriza P, Miller NS, Gaeddert M, Mwangi-Amumpaire J, Palaci M, Kreiswirth B, Straight J, Dietze R, Boum Y 2nd, Jones-López EC. Detection and Quantification of Mycobacterium tuberculosis in the Sputum of Culture-Negative HIV-infected Pulmonary Tuberculosis Suspects: A Proof-of-Concept Study. PLoS One. 2016 Jul 8;11(7):e0158371. doi: 10.1371/journal.pone.0158371. eCollection 2016. PubMed PMID: 27391604.

2: Shenai S, Armstrong DT, Valli E, Dolinger DL, Nakiyingi L, Dietze R, Dalcolmo MP, Nicol MP, Zemanay W, Manabe Y, Hadad DJ, Marques-Rodrigues P, Palaci M, Peres RL, Gaeddert M, Armakovitch S, Nonyane BA, Denkinger CM, Banada P, Joloba ML, Ellner J, Boehme C, Alland D, Dorman SE. Analytical and Clinical Evaluation of the Epistem Genedrive Assay for Detection of Mycobacterium tuberculosis. J Clin Microbiol. 2016 Apr;54(4):1051-7. doi: 10.1128/JCM.02847-15. Epub 2016 Feb 10. PubMed PMID: 26865685; PubMed Central PMCID: PMC4809910.

3: Ribeiro FK, Pan W, Bertolde A, Vinhas SA, Peres RL, Riley L, Palaci M, Maciel EL. Genotypic and Spatial Analysis of Mycobacterium tuberculosis Transmission in a High-Incidence Urban Setting. Clin Infect Dis. 2015 Sep 1;61(5):758-66. doi: 10.1093/cid/civ365. Epub 2015 May 5. PubMed PMID: 25948063; PubMed Central PMCID: PMC4626752.

4: Jones-López EC, Kim S, Fregona G, Marques-Rodrigues P, Hadad DJ, Molina LP, Vinhas S, Reilly N, Moine S, Chakravorty S, Gaeddert M, Ribeiro-Rodrigues R, Salgame P, Palaci M, Alland D, Ellner JJ, Dietze R. Importance of cough and M. tuberculosis strain type as risks for increased transmission within households. PLoS One. 2014 Jul 2;9(7):e100984. doi: 10.1371/journal.pone.0100984. eCollection 2014. PubMed PMID: 24988000; PubMed Central PMCID: PMC4079704.

5: Machado GE, Matsumoto CK, Chimara E, Duarte Rda S, de Freitas D, Palaci M, Hadad DJ, Lima KV, Lopes ML, Ramos JP, Campos CE, Caldas PC, Heym B, Leão SC. Multilocus sequence typing scheme versus pulsed-field gel electrophoresis for typing *Mycobacterium abscessus* isolates. *J Clin Microbiol*. 2014 Aug;52(8):2881-91. doi: 10.1128/JCM.00688-14. Epub 2014 Jun 4. PubMed PMID: 24899019; PubMed Central PMCID: PMC4136145.

6: Ribeiro-Rodrigues R, Kim S, Coelho da Silva FD, Uzelac A, Collins L, Palaci M, Alland D, Dietze R, Ellner JJ, Jones-López E, Salgame P. Discordance of tuberculin skin test and interferon gamma release assay in recently exposed household contacts of pulmonary TB cases in Brazil. *PLoS One*. 2014 May 12;9(5):e96564. doi: 10.1371/journal.pone.0096564. eCollection 2014. PubMed PMID: 24819060; PubMed Central PMCID: PMC4018294.

7: Macheras E, Konjek J, Roux AL, Thiberge JM, Bastian S, Leão SC, Palaci M, Sivadon-Tardy V, Gutierrez C, Richter E, Rüsç-Gerdes S, Pfyffer GE, Bodmer T, Jarlier V, Cambau E, Brisse S, Caro V, Rastogi N, Gaillard JL, Heym B. Multilocus sequence typing scheme for the *Mycobacterium abscessus* complex. *Res Microbiol*. 2014 Feb-Mar;165(2):82-90. doi: 10.1016/j.resmic.2013.12.003. Epub 2013 Dec 31. PubMed PMID: 24384536.

8: Phelan JE, Coll F, Bergval I, Anthony RM, Warren R, Sampson SL, Gey van Pittius NC, Glynn JR, Crampin AC, Alves A, Bessa TB, Campino S, Dheda K, Grandjean L, Hasan R, Hasan Z, Miranda A, Moore D, Panaiotov S, Perdigao J, Portugal I, Sheen P, de Oliveira Sousa E, Streicher EM, van Helden PD, Viveiros M, Hibberd ML, Pain A, McNerney R, Clark TG. Recombination in *pe/ppe* genes contributes to genetic variation in *Mycobacterium tuberculosis* lineages. *BMC Genomics*. 2016 Feb 29;17:151. doi: 10.1186/s12864-016-2467-y. PubMed PMID: 26923687; PubMed Central PMCID: PMC4770551.

9: Meißner T, Eckelt E, Basler T, Meens J, Heinzmann J, Suwandi A, Oelemann WM, Trenkamp S, Holst O, Weiss S, Bunk B, Spröer C, Gerlach GF, Goethe R. The *Mycobacterium avium* ssp. *paratuberculosis* specific *mptD* gene is required for maintenance of the metabolic homeostasis necessary for full virulence in mouse infections. *Front Cell Infect Microbiol*. 2014 Aug 14;4:110. doi: 10.3389/fcimb.2014.00110. eCollection 2014. PubMed PMID: 25177550; PubMed Central PMCID: PMC4132290.

10: Araujo LS, da Silva Nde B, da Silva RJ, Leung JA, Mello FC, Saad MH. Profile of interferon-gamma response to latency-associated and novel in vivo expressed antigens in a cohort of subjects recently exposed to *Mycobacterium tuberculosis*. *Tuberculosis (Edinb)*. 2015 Dec;95(6):751-7. doi: 10.1016/j.tube.2015.08.002. Epub 2015 Sep 1. PubMed PMID: 26421415.

11: Huber FD, Sánchez A, Gomes HM, Vasconcellos S, Massari V, Barreto A, Cesconi V, de Almeida Machado SM, Gomgnimbou MK, Sola C, Larouzé B, Suffys PN, Saad MH. Insights into the population structure of Mycobacterium tuberculosis using spoligotyping and RDRIo in a southeastern Brazilian prison unit. *Infect Genet Evol.* 2014 Aug;26:194-202. doi: 10.1016/j.meegid.2014.05.031. Epub 2014 Jun 5. PubMed PMID: 24907670.

12: Araujo LS, Mello FC, Silva Nde B, Leung JA, Machado SM, Sardella IG, Maciel Rde M, Saad MH. Evaluation of gamma interferon immune response elicited by the newly constructed PstS-1(285-374):CFP10 fusion protein to detect Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Vaccine Immunol.* 2014 Apr;21(4):552-60. doi: 10.1128/CVI.00726-13. Epub 2014 Feb 12. Erratum in: *Clin Vaccine Immunol.* 2014 Nov;21(11):1600. PubMed PMID: 24521785; PubMed Central PMCID: PMC3993111.

13: Coelho T, Machado D, Couto I, Maschmann R, Ramos D, von Groll A, Rossetti ML, Silva PA, Viveiros M. Enhancement of antibiotic activity by efflux inhibitors against multidrug resistant Mycobacterium tuberculosis clinical isolates from Brazil. *Front Microbiol.* 2015 Apr 28;6:330. doi: 10.3389/fmicb.2015.00330. eCollection 2015. PubMed PMID: 25972842; PubMed Central PMCID: PMC4412083.

14: Dalla Costa ER, Vasconcelos SE, Esteves LS, Gomes HM, Gomes LL, da Silva PA, Perdigão J, Portugal I, Viveiros M, McNerney R, Pain A, Clark TG, Rastogi N, Unis G, Rossetti ML, Suffys PN. Multidrug-Resistant Mycobacterium tuberculosis of the Latin American Mediterranean Lineage, Wrongly Identified as Mycobacterium pinnipedii (Spoligotype International Type 863 [SIT863]), Causing Active Tuberculosis in South Brazil. *J Clin Microbiol.* 2015 Dec;53(12):3805-11. PubMed PMID: 26400784; PubMed Central PMCID: PMC4652117.

15: Langley I, Squire SB, Dacombe R, Madan J, Lapa e Silva JR, Barreira D, Galliez R, Oliveira MM, Fujiwara PI, Kritski A. Developments in Impact Assessment of New Diagnostic Algorithms for Tuberculosis Control. *Clin Infect Dis.* 2015 Oct 15;61Suppl 3:S126-34. doi: 10.1093/cid/civ580. PubMed PMID: 26409273.

16: Trentini MM, de Oliveira FM, Kipnis A, Junqueira-Kipnis AP. The Role of Neutrophils in the Induction of Specific Th1 and Th17 during Vaccination against Tuberculosis. *Front Microbiol.* 2016 Jun 10;7:898. doi: 10.3389/fmicb.2016.00898. eCollection 2016. PubMed PMID: 27375607; PubMed Central PMCID: PMC4901074.

17: Kritski A, Barreira D, Junqueira-Kipnis AP, Moraes MO, Campos MM, Degraive WM, Miranda SS, Krieger MA, Chimara E, Morel C, Dalcolmo MP, Maciel EL, Evangelista Mdo S, Villa TS, Sanchez M, Costa FD, Queiroz I, Oliveira MM, Souza Junior R. Brazilian Response to Global End TB Strategy : The National Tuberculosis Research Agenda. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2016 Feb;49(1):135-45. doi: 10.1590/0037-8682-0330-2015. PubMed PMID: 27163579.

18: Oliveira FM, Trentini MM, Junqueira-Kipnis AP, Kipnis A. The mc2-CMX vaccine induces an enhanced immune response against *Mycobacterium tuberculosis* compared to *Bacillus Calmette-Guérin* but with similar lung inflammatory effects. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2016 Apr;111(4):223-31. doi: 10.1590/0074-02760150411. PubMed PMID: 27074251; PubMed Central PMCID: PMC4830111.

19: das Neves RC, Trentini MM, de Castro e Silva J, Simon KS, Bocca AL, Silva LP, Mortari MR, Kipnis A, Junqueira-Kipnis AP. Antimycobacterial Activity of a New Peptide Polydim-I Isolated from Neotropical Social Wasp *Polybia dimorpha*. *PLoS One.* 2016 Mar 1;11(3):e0149729. doi: 10.1371/journal.pone.0149729. eCollection 2016. PubMed PMID: 26930596; PubMed Central PMCID: PMC4773228.

20: Jones-López E, Manabe YC, Palaci M, Kayiza C, Armstrong D, Nakiyingi L, Ssengooba W, Gaeddert M, Kubiak R, Almeida Júnior P, Alland D, Dietze R, Joloba M, Ellner JJ, Dorman SE. Prospective cross-sectional evaluation of the small membrane filtration method for diagnosis of pulmonary tuberculosis. *J Clin Microbiol.* 2014 Jul;52(7):2513-20. doi: 10.1128/JCM.00642-14. Epub 2014 May 7. PubMed PMID: 24808236; PubMed Central PMCID: PMC4097702.

21: Achkar JM, Cortes L, Croteau P, Yanofsky C, Mentinova M, Rajotte I, Schirm M, Zhou Y, Junqueira-Kipnis AP, Kasprovicz VO, Larsen M, Allard R, Hunter J, Paramithiotis E. Host Protein Biomarkers Identify Active Tuberculosis in HIV Uninfected and Co-infected Individuals. *EBioMedicine.* 2015 Jul 30;2(9):1160-8. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.07.039. eCollection 2015 Sep. PubMed PMID: 26501113; PubMed Central PMCID: PMC4588417.

22: da Costa AC, Costa-Júnior Ade O, de Oliveira FM, Nogueira SV, Rosa JD, Resende DP, Kipnis A, Junqueira-Kipnis AP. A new recombinant BCG vaccine induces specific Th17 and Th1 effector cells with higher protective efficacy against tuberculosis. *PLoS One.* 2014 Nov 14;9(11):e112848. doi: 10.1371/journal.pone.0112848. eCollection 2014. Erratum in: *PLoS One.* 2014;9(12):e116033. PubMed PMID: 25398087; PubMed Central PMCID: PMC4232451.

23: Correa AF, Bailão AM, Bastos IM, Orme IM, Soares CM, Kipnis A, Santana JM, Junqueira-Kipnis AP. The endothelin system has a significant role in the pathogenesis and progression of Mycobacterium tuberculosis infection. *Infect Immun*. 2014 Dec;82(12):5154-65. doi: 10.1128/IAI.02304-14. Epub 2014 Sep 29. PubMed PMID: 25267836; PubMed Central PMCID: PMC4249283.

24: Trentini MM, de Oliveira FM, Gaeti MP, Batista AC, Lima EM, Kipnis A, Junqueira-Kipnis AP. Microstructured liposome subunit vaccines reduce lung inflammation and bacterial load after Mycobacterium tuberculosis infection. *Vaccine*. 2014 Jul 23;32(34):4324-32. doi: 10.1016/j.vaccine.2014.06.037. Epub 2014 Jun 19. PubMed PMID: 24951861.

25: Junqueira-Kipnis AP, Marques Neto LM, Kipnis A. Role of Fused Mycobacterium tuberculosis Immunogens and Adjuvants in Modern Tuberculosis Vaccines. *Front Immunol*. 2014 Apr 23;5:188. doi: 10.3389/fimmu.2014.00188. eCollection 2014. Review. PubMed PMID: 24795730; PubMed Central PMCID: PMC4005953.

26: da Costa AC, Nogueira SV, Kipnis A, Junqueira-Kipnis AP. Recombinant BCG: Innovations on an Old Vaccine. Scope of BCG Strains and Strategies to Improve Long-Lasting Memory. *Front Immunol*. 2014 Apr 7;5:152. doi: 10.3389/fimmu.2014.00152. eCollection 2014. Review. PubMed PMID: 24778634; PubMed Central PMCID: PMC3984997.

27: Silva BD, Trentini MM, da Costa AC, Kipnis A, Junqueira-Kipnis AP. Different phenotypes of CD8+ T cells associated with bacterial load in active tuberculosis. *Immunol Lett*. 2014 Jul;160(1):23-32. doi: 10.1016/j.imlet.2014.03.009. Epub 2014 Mar 30. PubMed PMID: 24694750.

28: Alves Da Silva D, Cavalcanti MA, Muniz De Oliveira F, Trentini MM, Junqueira-Kipnis AP, Kipnis A. Immunogenicity of a recombinant Mycobacterium smegmatis vaccine expressing the fusion protein CMX in cattle from Goiás State, Brazil. *J Vet Med Sci*. 2014 Jul;76(7):977-84. Epub 2014 Mar 31. PubMed PMID: 24681608; PubMed Central PMCID: PMC4143659.

29: Silva BD, Tannus-Silva DG, Rabahi MF, Kipnis A, Junqueira-Kipnis AP. The use of Mycobacterium tuberculosis HspX and GlcB proteins to identify latent tuberculosis in rheumatoid arthritis patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2014 Feb;109(1):29-37. doi: 10.1590/0074-0276140140. PubMed PMID: 24626307; PubMed Central PMCID: PMC4005526.

Atividades de extensão:

A Fiocruz Bahia coordenou ações para a mobilização em torno do Dia Mundial de Combate à Tuberculose, em conjunto com a SESAB e o Comitê Baiano para o Controle da Tuberculose, e em parceria com a Secretaria Municipal de Saúde, com os Hospitais Irmã Dulce e Octávio Mangabeira, com a Fundação José Silveira e com a Universidade Federal da Bahia (ISC, EENF) e Universidade Católica do Salvador. Entre estas ações foram realizados:

1. Uma Mesa de Debate (em 28/03 às 14h no auditório da Assembleia Legislativa no Centro Administrativo da Bahia), para discutir os gargalos atuais no controle da tuberculose em nível nacional, estadual e municipal. A mesa intitulada "Em tempos de Zika, a tuberculose fica" teve a participação de representantes de organizações não governamentais, deputados, profissionais da atenção básica e de serviços de referência e pesquisadores e professores de universidades afeitos ao tema.
2. Um Seminário de atualização para profissionais de saúde e estudantes da área, intitulado: "TB: o que há de novo?", realizado no Auditório do Instituto de Saúde Coletiva da UFBA (em 30 de março, a partir das 14h), com temas sugeridos pela SESAB: associação TB-diabetes, novas tecnologias em TB, TB multirresistente e TB pediátrica.

Atividades de orientação em andamento :

Mestrado

RENATA EMÍLIA RODRIGUES MARQUES. Envolvimento de corpúsculos lipídicos e eicosanóides nos mecanismos de imunossupressão na tuberculose pulmonar. Início: 2015. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica) - Universidade Federal do Rio de Janeiro. (Jose Roberto Lapa e Silva).

Tatiana Galvez Sanchez. Comparação de teste cutâneo utilizando os antígenos de fusão recombinantes CMX e ECMX em comparação com PPD no diagnóstico da tuberculose. Início: 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Universidade Federal de Goiás, Organização dos Estados Americanos. (Ana Paula Junqueira Kipnis).

Bruno de Paula Oliveira Santos. Avaliação da proteção e imunogenicidade de vacinas contra tuberculose produzida a partir de proteínas recombinantes. Início: 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Universidade Federal de Goiás, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. (Ana Paula Junqueira Kipnis).

Nidai de Bárbara Moreira. Correlação da resposta imune celular e humoral em contatos recentes de pacientes com tuberculose ativa. Início: 2015. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. (Maria Helena Saad).

Ana Carla de Paulo Mulinari. Relevancia da PPE59 de Mycobacterium tuberculosis na resposta de anticorpos na tuberculose. Início: 2014. Dissertação (Mestrado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. (Maria Helena Saad).

Carolina Cavalcanti. Determinação do perfil de anticorpos e citocinas em resposta a proteína MCE1A em indivíduos com tuberculose. Início: 2012. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - FIOCRUZ, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia. (Sergio Marcos Arruda).

Iukary Takenami. Distinguindo tuberculose ativa e latente em Salvador - Bahia. Início: 2009. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - FIOCRUZ. (Sergio Marcos Arruda).

Tese de doutorado

MICHELLE CAILLEAUX CEZAR FERREIRA. Associação entre tabagismo e/ou diabetes mellitus e a eficácia/efetividade do tratamento da tuberculose. Início: 2013. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Fogarty International Center, NIH. (Jose Roberto Lapa e Silva).

Samantha Brum Ribeiro. Mecanismos de imunossupressão na tuberculose: Envolvimento dos receptores nucleares PPAR γ e LXR na regulação do Metabolismo Lipídico e Mediadores. Início: 2010. Tese (Doutorado em Clínica Médica) - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. (Jose Roberto Lapa e Silva).

Lázaro Moreira Marques Neto. Desenvolvimento de sistema adjuvante para vacina contra tuberculose a partir da junção de nanopartícula magnética e peptídeo antimicrobiano derivado de venenos de animais do cerrado. Início: 2015. Tese (Doutorado em BIOTECNOLOGIA E BIODIVERSIDADE - REDE PRÓ-CENTRO-OESTE) - Universidade de Brasília, Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de Goiás. (Ana Paula Junqueira Kipnis).

Danilo Pires de Resende. Efeitos da inclusão de azeite oliva na dieta de indivíduos obesos graves sob o estado micro-inflamatório crônico e susceptibilidade a tuberculose. Início: 2015. Tese (Doutorado em Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical) - Universidade Federal de Goiás, Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. (Ana Paula Junqueira Kipnis).

Monalisa Martins Trentini. Avaliação da resposta imune inata induzida por peptídeos sintéticos de venenos de vespa ou escorpião quando usados no tratamento de camundongos BALB/c ou IFN- γ KO infectados com M. Massiliense.

Início: 2014. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) - Universidade Federal de Goiás. (Ana Paula Junqueira Kipnis).

Renan Jeremias da Silva. Encontrando os possíveis desequilíbrios da resposta imune na coinfeção parasitos intestinais e tuberculosis: busca de biomarcadores. Início: 2014. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior. (Maria Helena Saad).

Biatriz Araújo Cardoso. Proposição ao plano ?Brasil sem Miséria? de metodologia participativa para estudo de campo sobre a frequência de parasitoses intestinais e tuberculose infecção em área hiperendêmica com habitações precárias no Distrito do Murinim, Benevides, Pará.. Início: 2013. Tese (Doutorado em Medicina Tropical) - Fundação Oswaldo Cruz. (Maria Helena Saad).

Iukary Takenami. Distinguindo tuberculose ativa e latente. Um estudo de Coorte. Início: 2012. Tese (Doutorado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa) - FIOCRUZ, FIOCRUZ. (Sergio Marcos Arruda).