



PROVAS ACADÉMICAS
NA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA
INSTITUTO DE FORMAÇÃO AVANÇADA

Mestrado:

Microbiologia Clínica (6ª edição)

Nome do Aluno:

Cláudia Margarida Simões Pinto

Tema da Tese:

Mapeamento das sequências IS6110 no genoma de estirpes da família Lisboa de mycobacterium tuberculosis.

Data da Defesa:

26/07/2010

Classificação: 19 valores

Júri:

Presidente: Prof. Doutor Mário Ramirez (FMUL)

Orientador: Prof.^a Doutora Isabel Portugal (FFUL)

Co- Orientador: Prof. Doutor Moniz Pereira (FFUL)

Vogais: Prof. Doutor Miguel Viveiros (IHMTUNL)



PROVAS ACADÉMICAS
NA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE LISBOA
INSTITUTO DE FORMAÇÃO AVANÇADA

RESUMO

A tuberculose continua a afectar milhões de pessoas à escala mundial, constituindo as formas resistentes da doença (MDR-TB e XDR-TB) uma séria ameaça para a Saúde Pública global. Em Portugal, as taxas de incidência (25.3 casos por 100 000 habitantes) e prevalência da tuberculose permanecem elevadas, tendo sido identificada nos anos 90 uma família de estirpes dominantes, denominada Família Lisboa, particularmente entre os casos de MDR-TB. Apesar da predominância destas estirpes nos últimos anos, os factores responsáveis pelo seu sucesso permanecem desconhecidos. No intuito de encontrar uma explicação para a selecção da Família Lisboa e, considerando a descrição prévia da influência das IS6110 na fisiologia e virulência micobacterianas, foi efectuado o mapeamento destas sequências de inserção no genoma de uma estirpe representativa da Família Lisboa. Os locais de integração das IS6110 foram determinados através das técnicas de LMPCR e *heminested inverse* PCR. As nove cópias detectadas encontram-se distribuídas ao longo do cromossoma micobacteriano, sendo que quatro delas estão inseridas em genes (Rv0403c, Rv1319c, Rv3113, Rv3732) e cinco em regiões intergénicas (Rv0835:Rv0836c, Rv1765c:Rv1765A, Rv2192c:Rv2193, Rv2813:Rv2816c, Rv3324A:Rv3327). Algumas destas IS6110 parecem estar a afectar a expressão tanto dos genes nos quais estão integradas como a dos genes vizinhos. As potenciais consequências da inserção destes elementos na estirpe Lisboa poderão ser limitadas, devido sobretudo à redundância funcional dos genes influenciados pelas IS6110. A aferição do verdadeiro impacto da presença destas sequências na biologia das estirpes Lisboa requer estudos subsequentes. As IS6110 localizadas na região intergénica Rv2192c:Rv2193 e no gene Rv3732 não foram encontradas em nenhuma outra estirpe. Assim, será pertinente uma pesquisa alargada a um maior número de estirpes, dado que a eventual exclusividade destes locais de inserção nas estirpes Lisboa poderá estar a conferir-lhes características únicas. A estirpe Lisboa analisada apresenta apenas uma IS6110 em comum com a estirpe de referência H37Rv mas partilha cinco cópias destes elementos com a estirpe F11, o que sugere a proximidade filogenética entre as estirpes Lisboa e F11. Como tal, o desenvolvimento de estudos filogenéticos envolvendo estirpes da Família Lisboa poderá contribuir para o esclarecimento da origem e evolução desta família de *Mycobacterium tuberculosis*.

Palavras-chave: *Mycobacterium tuberculosis*, Família Lisboa, IS6110 v