



INSTITUTO DE HIGIENE E
MEDICINA TROPICAL
DESDE 1902

GENÉTICA DA FÁRMACO-RESISTÊNCIA EM PARASITOLOGIA

Caraterização da UC:

Designação da UC:

Genética da fármaco-resistência em Parasitologia

Sigla da área científica:

PA

Duração:

Semestral

Horas de trabalho:

56

Horas de contacto:

31

ECTS:

3

Observações:

UC opcional

Docente responsável e respetiva carga letiva na UC:

Fátima Nogueira - 9 horas

Outros docentes e respetivas cargas letivas na UC:

Sandra Antunes – 5,4 horas

Ana Domingues – 5,4 horas

Carla Sousa – 4,3 horas

João Pinto – 3,2 horas

Sofia Cortes – 3,2 horas

Olga Matos – 4,3 horas

Isabel Maurício – 5,4 horas

Manuela Calado – 5,4 horas

Docentes convidados – 9 horas



INSTITUTO DE HIGIENE E
MEDICINA TROPICAL
DESDE 1902

GENÉTICA DA FÁRMACO-RESISTÊNCIA EM PARASITOLOGIA

Objetivos de aprendizagem (conhecimentos, aptidões e competências a desenvolver pelos estudantes):

Através da interação com os investigadores do IHMT, convidados externos à instituição e pesquisa autónoma, no final da unidade curricular de Genética da Fármaco-resistência em parasitologia (GFP), os alunos deverão:

1. Conhecer noções de genética da resistência a antiparasitários, adaptação fenotípica ambiente e os desafios na definição de resistência.
2. Reconhecer diferentes áreas de interesse no estudo da genética da resistência antiparasitários e a sua atualidade;
3. Definir os principais mecanismos de resistência e sua base molecular no contexto parasitologia médica.
4. Tomar conhecimento de noções de farmacogenética e a resistência a fármacos parasitologia.
5. Compreender, analisar e avaliar a aplicabilidade de algumas metodologias e ferrame para a identificação de marcadores genéticos de resistência e sua aplicabilidade monitorização, epidemiologia e controlo de parasitoses com impacto na saúde humana.

Conteúdos programáticos:

- I. Introdução ao conceito de resistência a fármacos e à infeção parasitária. Noção de genómica de resistência. Noção de adaptação fenotípica ao ambiente, resistência a antiparasitários, transporte transmembranar de xenobióticos/fármacos em eucariotas.
- II. Enzimas do sistema de resposta ao *stress* oxidativo e bombas de efluxo em resposta a fármacos, usando como exemplo o parasita da malária *Plasmodium falciparum*.
- III. Mecanismos de resistência aos inseticidas. Definir os principais mecanismos de resistência e sua base molecular. Conceito de resistência vs tolerância. Tipos de resistência (fisiológica, comportamental).
- IV. Monitorização da ocorrência de resistência a fármacos: exemplo *Pneumocystis jirovecii*.
- V. Importância epidemiológica da resistência a fármacos atualmente em uso na terapêutica das leishmanioses.
- VI. Resistência a antihelmínticos. Dificuldades na definição de resistência. Genómica da resistência em nematodos, trematodos e cestodos. Consequências individuais e para a comunidade. *Biomphalaria* spp e *Schistosoma mansoni*: Resistentes ou susceptíveis. A especificidade do hospedeiro e a infeção.
- VII. Conceitos básicos das ferramentas - metabolómica, proteómica e transcriptómica.
- VIII. Ferramentas pós-genómicas para estudo de resistências a fármacos: Desenho Experimental; Bioinformática; Exemplos de aplicações.
- IX. Farmacogenética e interações fármaco-fármaco. Serão abordadas as noções de farmacogenética, farmacogenómica. Fenótipos de metabolização de fármacos suas causas e impactos na seleção de resistência aos fármacos. Alguns exemplos em parasitologia.



GENÉTICA DA FÁRMACO-RESISTÊNCIA EM PARASITOLOGIA

Metodologias de ensino (avaliação incluída):

O ensino desta UC é baseado no método expositivo, traduzido em aulas teóricas; no método demonstrativo, aplicado em uma aula prática de laboratório; nos métodos ativos e interrogativos aplicados em aulas teórico-práticas e numa aula de seminário. Haverá ainda sessões de orientação tutorial de apoio ao estudo autónomo e preparação do seminário.

A avaliação dos alunos será efetuada com base no desempenho dos alunos mediante uma prova escrita de tipo escolha múltipla com 30 perguntas (0,57 valores cada) mais três perguntas de resposta curta (uma 0,9 valores e as outras duas 1 valor cada). A aprovação na UC implica: i) o cumprimento de uma assiduidade mínima de 75% das aulas previstas; A obtenção de uma classificação final mínima de 10 valores (máximo 20 valores) no exame escrito.

Bibliografia de consulta / existência obrigatória:

- O'Neill PM, Barton VE, Ward SA. The molecular mechanism of action of artemisinin--the debate continues. *Molecules*. 2010 Mar 12;15(3):1705-21.
- Witkowski B, Berry A, Benoit-Vical F. Resistance to antimalarial compounds: methods and applications. *Drug Resist Updat*. 2009 Feb-Apr;12(1-2):42-50.
- O'Brien C, Henrich PP, Passi N, Fidock DA. Recent clinical and molecular insights into emerging artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum*. *Curr Opin Infect Dis*. 2011 Dec;24(6):570-7.
- Sá JM, Chong JL, Wellems TE. Malaria drug resistance: new observations and developments. *Essays Biochem*. 2011;51:137-60.
- Witkowski B, Lelièvre J, Barragán MJ, Laurent V, Su XZ, Berry A, Benoit-Vical F. Increased tolerance to artemisinin in *Plasmodium falciparum* is mediated by a quiescence mechanism. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010 May;54(5):1872-7.
- Hemingway J, Hawkes NJ, McCarroll L, Ranson H. 2004. The molecular basis of insecticide resistance in mosquitoes. *Insect Biochem Mol Biol* 34: 653-665
- Soderlund DM, Knipple DC. 2003. The molecular biology of knockdown resistance to pyrethroid insecticides. *Insect Biochem Mol Biol* 33: 563-577.
- Brogdon WG, McAllister JC. 1998. Insecticide resistance and vector control. *Emerg Infect Dis* 4: 605-613.
- Exploiting Knowledge on *Leishmania* Drug Resistance to Support the Quest for New Drugs Aya Hefnawy, Maya Berg, Jean-Claude Dujardin, Géraldine De Muylder. *Trends in Parasitology*, **2017**. 33: 162-174.
- *Leishmania* antimony resistance: what we know what we can learn from the field. Aït-Oudhia K, Gazanion E, Vergnes B, Oury B, Sereno D. *Parasitol Res*. **2011**. 109:1225-32
- Whole genome sequencing of multiple *Leishmania donovani* clinical isolates provides insights into population structure and mechanisms of drug resistance. Downing T, Imamura H, Decuypere S, Clark TG, Coombs GH, Cotton JA, Hilley JD, de Doncker S, Maes I, Mottram JC, Quail MA, Rijal S, Sanders M, Schöniak G, Stark O, Sundar S, Vanaerschot M, Hertz-Fowler C, Dujardin JC, Berriman M. *Genome Res*. **2011**. 21:2143-56.



GENÉTICA DA FÁRMACO-RESISTÊNCIA EM PARASITOLOGIA

Bibliografia de consulta / existência obrigatória: (continuação)

- Croft SL, Sundar S, Fairlamb AH. Drug resistance in leishmaniasis. Clin Microbiol Rev. **2006**. 19(1):111-26
- Abbas et al. 2014. Acaricide resistance in cattle ticks and approaches to its management: The state of play. Vet Parasitol. 203:6-20.
- Foil et al. 2004. Factors that influence the prevalence of acaricide resistance and tick-borne Diseases. Vet Parasitol. 125: 163-181.
- Vudriko et al. 2016. Emergence of multi-acaricide resistant *Rhipicephalus* ticks and its implication on chemical tick control in Uganda. Parasites and Vectors. 9:4.
- Lopez-Arias et al. 2014. Reduced Efficacy of Commercial Acaricides Against Populations of Resistant Cattle Tick *Rhipicephalus microplus* from Two Municipalities of Antioquia, Colombia. Environmental Health Insights. 8:71.
- Abdel-Hamid, A.H.Z, Rawi, S.M. and Arafa, A. F, 2006. Identification of genetic marker associated with the resistance to *Schistosoma mansoni* infection using random polymorphic DNA analysis. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, **101** (8): 863-868.
- Lockyer, A.E, Jones, C.S, Noble, L.R. and Rollinson, D, 2004. Trematodes and snails: an intimate association. Canadian J. Zool, **82** (2): 251
- Bowman, D.D. (2012) Heartworms, macrocyclic lactones, and the specter of resistance to prevention in the United States. Parasites and Vectors, 5:138-147.doi:10.1186/1756-3305-5-138.
- Catherine Bourguinat, Alice C.Y. Lee, Regina Lizundia, Byron L. Blagburn, Janice L. Liotta, Marc S. Kraus, Kathy Keller, Christian Epe, Louis Letourneau, Claudia L. Kleinman, Tara Paterson, Elena Carreton Gomez, José Alberto Montoya-Alonso, Hubert Smith, Aron Bhan, Andrew S. Peregrine, James Carmichael, Jason Drake, Rudolf Schenker, Ronald Kaminsky, Dwight D. Bowman, Timothy G. Geary, Roger K. Prichard (2015) Macrocyclic lactone resistance in *Dirofilaria immitis*: Failure of heartworm preventives and investigation of genetic markers for resistance. Veterinary Parasitology 210, 167–178.
- Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP) (2016) Reflection paper on anthelmintic resistance. Draft 2.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/04/WC500205608.pdf
- Kopp SR, Kotze AC, McCarthy JS, Traub RJ and GT Coleman (2008): Pyrantel in small animal 469 medicine: 30 years on. Vet Journal, 178: 177-184.
- Madeira de Carvalho, L.M. (2008) Importância da resistência aos anti-helmínticos a propósito da “Roundtable Nematode Resistance, Atenas, 11-13 de Maio de 2007”. Acta Parasitológica Portuguesa, 15 (1/2): 79-91.



GENÉTICA DA FÁRMACO-RESISTÊNCIA EM PARASITOLOGIA

Bibliografia de consulta / existência obrigatória: (continuação)

- Madeira de Carvalho, L.M.; Farrim, M.C.; Afonso-Roque, M.M.; Fazendeiro, M.I. (2003) Groups, efficacy and egg reappearance period of commonly used anthelmintics in equine practice in Portugal. 9th International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, Lisbon, Portugal, 13-18th July 2003. *J. Vet. Pharm. Therap.*, 26, Suppl.1, pp. 237-238.
- Madeira de Carvalho, L.M.; Gillespie, A. T.; Serra, P.M.; Bernardo, F.A.; Farrim, A.P.; Jorge, H.; Agrícola, R.; Barbosa, M.; Fazendeiro, I.M. (2003) Integrated control of horse strongylosis in Portugal – Prospects for the use of the nematode trapping fungus *Duddingtonia flagrans* associated with anthelmintics. *9th International Congress of the European Association for Veterinary Pharmacology and Toxicology, Lisbon, Portugal, 13-18th July 2003. J. Vet. Pharm. Therap.*, 26, Suppl.1, pp. 231-232.
- Riggio F, Mannella R, Ariti G and S Perrucci (2013): Intestinal and lung parasites in owned dogs 519 and cats from central Italy. *Vet. Parasitol.* 193: 78-84.
- Sangster, N.C., 1999. Anthelmintic resistance: past, present and future. *International Journal for Parasitology* 29, 115–124.
- Kelley JM, Elliott TP, Beddoe T, Anderson G, Skuce P, Spithill TW. Current Threat of Triclabendazole Resistance in *Fasciola hepatica*. *Trends Parasitol.* 2016 Jun;32(6):458-469.
- Robles-Pérez D, Martínez-Pérez JM, Rojo-Vázquez FA, Martínez-Valladares M. Screening anthelmintic resistance to triclabendazole in *Fasciola hepatica* isolated from sheep by means of an egg hatch assay. *BMC Vet Res.* 2015 Aug 28;11:226.
- Vale N, Gouveia MJ, Rinaldi G, Brindley PJ, Gärtner F, Correia da Costa JM. Praziquantel for Schistosomiasis: Single-Drug Metabolism Revisited, Mode of Action, and Resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Apr 24;61(5). pii: e02582-16.
- Nana-Djeunga H, Bourguinat C, Pion SD, Kamgno J, Gardon J, Njiokou F, Boussinesq M, Prichard RK. Single nucleotide polymorphisms in β -tubulin selected in *Onchocerca volvulus* following repeated ivermectin treatment: possible indication of resistance selection. *Mol Biochem Parasitol.* 2012 Sep;185(1):10-8.