



UNIVERSIDAD DE CHILE
FACULTAD DE MEDICINA
ESCUELA DE POSTGRADO

CURSO DE POSTGRADO

MICROBIOLOGIA MOLECULAR AVANZADA DE BACTERIAS PATOGENAS INTRACELULARES

SEMESTRE Nombre Curso **2º** AÑO **2016**

PROF. ENCARGADO **CECILIA TORO UGALDE** **9.577.613-2**

Nombre Completo Cédula Identidad

PROGRAMA DE MICROBIOLOGÍA Y MICOLOGÍA, ICBM, FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD ACADÉMICA

TELÉFONO **229786647** E-MAIL **cetoro@med.uchile.cl**

PROF. COORDINADOR **Dr. Carlos Santiviago C.**

Nombre Completo

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Cs. Químicas y Farmacéuticas

UNIDAD ACADÉMICA

TELÉFONO **22978 1681** E-MAIL **csantiviago@ciq.uchile.cl**

TIPO DE CURSO **AVANZADO**

(Básico, Avanzado, Complementario, Seminarios Bibliográficos, Formación General)

CLASES	...28... HRS.
SEMINARIOS	...16... HRS.
PRUEBAS	8... HRS.
TRABAJOS	...10... HRS.

Nº HORAS PRESENCIALES	62
Nº HORAS NO PRESENCIALES	160
Nº HORAS TOTALES	222

CRÉDITOS **7**

(1 Crédito Equivale a 30 Horas Semestrales)

CUPO ALUMNOS **4** **12**

(Nº mínimo)

(Nº máximo)

PRE-REQUISITOS **Conocimientos básicos en Microbiología, Biología Celular, Biología Molecular e Inmunología**

INICIO **19 de AGOSTO 2016** TERMINO **23 de DICIEMBRE 2016**

DIA/HORARIO **VIERNES** DIA / HORARIO **8:30 a 13:00 HRS**

Escuela De Postgrado (Sala a determinar) u otro lugar

LUGAR **Auditorio Dra. Cristina Palma, 2º piso, Escuela de Postgrado, Pabellón F, FM, UCH**

METODOLOGÍA

Clases teóricas y seminarios de discusión bibliográfica
Desarrollo de un ensayo bibliográfico

(Clases, Seminarios, Prácticos)

EVALUACIÓN (INDICAR % DE CADA EVALUACION)

- Tres evaluaciones escritas, cuyo ponderación será E1 20%, E2 20% y E3 15%.
- Seminarios (pruebas escritas y participación en clases) 15% de la nota final.
- Presentación y defensa oral de un ensayo bibliográfico, de discusión crítica en tópicos de patogenicidad bacteriana en los modelos bacterianos estudiados (temas a definir durante el curso) 30% de la nota final.

PROFESORES PARTICIPANTES (INDICAR UNIDADES ACADÉMICAS)

Cecilia Toro U, PhD, Programa de Microbiología y Micología, ICBM, Universidad de Chile
Juan Carlos Salazar, PhD, Programa de Microbiología y Micología, ICBM, Universidad de Chile
Roberto Vidal, PhD, Programa de Microbiología y Micología, ICBM, Universidad de Chile
Sergio Álvarez, PhD, Facultad de Cs. Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile
Carlos Santiviago, PhD, Facultad de Cs. Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile
Juan Fuentes, PhD, Universidad Andrés Bello
Alejandro Hidalgo, PhD, Universidad Andrés Bello
Paula Rodas, PhD, Universidad Andrés Bello
Verónica Bravo, PhD

DESCRIPCIÓN

El curso de Microbiología Molecular Avanzada de Bacterias Patógenas Intracelulares está orientado a estudiantes de los programas académicos de postgrado, en el área de las Ciencias Biomédicas y Ciencias Biológicas, que requieren profundizar y actualizar sus conocimientos en la disciplina de Microbiología, dando énfasis a los aspectos moleculares de la interacción de tres modelos bacterianos intracelulares facultativos (*Salmonella*, *Shigella*, *E. coli* invasivas, *Neisseria*) con la célula hospedera, la regulación de la expresión de genes propios de la bacteria y de los genes adquiridos horizontalmente y la interacción con el sistema inmune.

OBJETIVOS

Al término del curso el alumno tendrá una visión integral y actualizada de los mecanismos moleculares de interacción entre una bacteria intracelular y su célula hospedera, los mecanismos que le permiten a la bacteria regular la expresión génica tanto de su genoma esencial como aquél adquirido en forma horizontal y los mecanismos que le permiten evadir la respuesta inmune.

CONTENIDOS/TEMAS

- Mecanismos moleculares de la interacción de *Salmonella* con la célula hospedera
- Genómica funcional en *Salmonella*
- *Salmonella* Typhi–*Salmonella* Typhimurium: identificación de islas de patogenicidad serotipo-específicas
- Adaptación a condiciones de estrés
- Mecanismos de invasión de *Shigella* a células epiteliales
- Islas de patogenicidad y adaptación al hospedero
- Mecanismos de regulación de la expresión de genes en *Shigella*: participación de RNAs pequeños
- Estrategias de evasión de la respuesta inmune de patógenos intracelulares
- Estrategias de evasión de la respuesta inmune de *Shigella* y *Salmonella*
- Otros modelos de patógenos intracelulares: Mecanismos de patogenicidad de *E. coli* invasivas
- Otros modelos de patógenos intracelulares: Mecanismos de patogenicidad de *Neisseria*

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

- *Escherichia coli* and *Salmonella*: Cellular and Molecular Biology (1999). by Frederick C. Neidhardt (Editor)
- Canals R, McClelland M, Santiviago CA and Andrews-Polymenis HL. (2011). "Genomics of *Salmonella* species" In "Genomics of Foodborne Pathogens". Zhang and Wiedmann (Eds). Springer New York, pp 171-235.
- Hacker J, Kaper JB. (2000). Pathogenicity islands and the evolution of microbes. Annu Rev Microbiol. 54:641-79.
- Current Opinion in Microbiology, 2010 vol 13 Capítulo especial dedicado a sistemas de dos componentes. Cell regulation Edited by Robert Bourret and Ruth Silversmith.
- Schoeder y Hilbi. (2008). Molecular pathogenesis of *Shigella* spp.: controlling host cell signaling, invasion, and death by type III secretion. Clin Microbiol Rev.; 21(1):134-56.
- Huang y Brummell (2009) Autophagy in immunity against intracellular bacteria. Curr. Top Microbiol. Immunol 335: 189-215

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Mecanismos moleculares de la interacción de *Salmonella* con su célula hospedera

- McGhie et al (2009) *Salmonella* takes control: effector-driven manipulation of the host. Curr Opin Microbiol 12: 117-124.
- Steele-Mortimer, O. (2008) The *Salmonella*-containing vacuole: moving with the times. Curr Opin Microbiol 11: 38-45.
- Ly & Casanova. (2007) Mechanisms of *Salmonella* entry into host cells. Cell Microbiol 9: 2103-2111.
- Figueroa, I.M. & Verdugo A. (2005) Molecular mechanism for pathogenicity of *Salmonella* sp. Rev Latinoam Microbiol 47: 25-42.
- Patel & Galán (2005) Manipulation of the host actin cytoskeleton by *Salmonella*--all in the name of entry. Curr Opin Microbiol 8: 10-15.
- Hueffer. & Galán (2004) *Salmonella*-induced macrophage death: multiple mechanisms, different outcomes. Cell Microbiol 6:1019-1025.

Salmonella typhi –*Salmonella typhimurium*: identificación de islas de patogenicidad serotipo-específicas

- Hacker y Carniel. (2001) Ecological fitness, genomics islands and bacterial pathogenesis EMBO rep 2: 376-381
- Fuentes et al. (2008), Res Microbiol. 159: 279-287.
- Hsiao y cols., (2005) Evidence of a large novel gene pool associated with prokaryotic genomic islands. Plos Genetics 1(5): e62. doi:10.1371
- Juhas y cols., (2009) Genomic islands: tools of bacterial horizontal gene transfer and evolution. FEMS Microbiol Rev. 33: 376-393.
- Burrus y cols., (2002) Mol Microbiol. 46: 601-610. Conjugative transposons: the tip of the iceberg.

Reguladores globales de respuesta en *Salmonella* y patogenicidad

- Prost & Miller. (2008) The *Salmonellae* PhoQ sensor: mechanism of detection of phagosome signals. Cell Microbiol. 10: 576-582.
- Gao & Stock (2009). Biological insights from structures of two-component proteins. Annu Rev Microbiol. 63:133-154.
- Laub & M Goulian (2007). Annu. Rev. Genet. 41:121–45.

Genómica funcional en *Salmonella*

- Edwards RA, Olsen GJ, Maloy SR. (2002). Comparative genomics of closely related salmonellae. Trends Microbiol 10(2):94-99.
- MacLean et al. (2009). Application of 'next-generation' sequencing technologies to microbial genetics. Nat Rev Microbiol 7(4):287-296.
- Ansorge WJ. (2009). Next-generation DNA sequencing techniques. N Biotechnol 25(4):195-203.
- Mazurkiewicz et al. (2006). Signature-tagged mutagenesis: barcoding mutants for genome-wide screens. Nat Rev Genet 7(12):929-939.
- Bosse et al. (2006). High-throughput identification of conditionally essential genes in bacteria: from STM to TSM. Infect Disord Drug Targets 6(3):241-262.
- Andrews-Polymenis HL, Santiviago CA, McClelland M. (2009). Novel genetic tools for studying food-borne *Salmonella*. Curr Opin Biotechnol 20(2):149-157.
- McClelland et al., 2001. Complete genome sequence of *Salmonella enterica* serovar Typhimurium LT2. Nature 409(6858):852-856.

Mecanismos de invasión de *Shigella* a células epiteliales Islas de patogenicidad y adaptación al hospedero

- Ahmed et al, (2008) Genomic fluidity and pathogenic bacteria: applications in diagnostics, epidemiology and intervention. Nature Rev Microbiol, 6:387-394
- Maurelli, AT. (2007). Black holes, antivirulence genes, and gene inactivation in the evolution of bacterial pathogens. FEMS Microbiol Lett.; 267(1):1-8.
- Martínez-et al, (2010) The *Shigella* T3SS needle transmits a signal for MxiC release, which controls secretion of effectors. Mol Microbiol. 78:1365–1378.
- Ogawa et al. (2008) The versatility of *Shigella* effectors. Nature Rev Microbiol 6:11-16.
- Yang et al. (2005) Genome dynamics and diversity of *Shigella* species, the etiologic agents of bacillary dysentery Nucleic Acids Research 33: 6445–6458.

Mecanismos de regulación de la expresión de genes en *Shigella*: participación de RNAs pequeños

- Cai et al (2011) The effect of the potential PhoQ histidine kinase inhibitors on *Shigella flexneri* virulence. PLoS One.;6:e23100.
- Zhu et al. (2010) The proteome of *Shigella flexneri* 2a 2457T grown at 30 and 37 degrees C. Mol Cell Proteomics 9:1209–1220.
- Le Gall et al. (2005) Analysis of virulence plasmid gene expression defines three classes of effectors in the type III secretion system of *Shigella flexneri*. Microbiol. 151: 951-62.
- Lucchini et al. (2005) Transcriptional Adaptation of *Shigella flexneri* during Infection of Macrophages and Epithelial Cells: Insights into the Strategies of a Cytosolic Bacterial Pathogen. Infect. Immun 73: 88–102
- Massé et al. (2007) Small RNAs controlling iron metabolism. Curr Opin Microbiol. 10(2):140-145.
- Murphy y Payne (2007) RyhB, an iron-responsive small RNA molecule, regulates *Shigella dysenteriae* virulence. Infect Immun. 75:3470-3477.
- Salazar et al (2004). A truncated aminoacyl-tRNA synthetase modifies RNA. Proc Natl Acad Sci USA 101, 7536-7541.

Estrategias de evasión de la respuesta inmune de *Shigella*

- Xie y Klionsky (2007) Autophagosome formation: core machinery and adaptations. NATURE Cell Biol 9:1102-1109.
- Edinger y Thompson (2004) Cur Opinion Cell Biol 16: 663–669.
- Ogawa y Sasakawa (2006) Bacterial evasion of the autophagic defense system. Cur Opinion Microbiol, 9: 62–68
- Franchi et al, (2008) Intracellular NOD-like receptors in innate immunity, infection and disease. Cell Microbiol 10: 1–8.
- Ashida et al, (2009) *Shigella* Infection of Intestinal Epithelium and Circumvention of the Host Innate Defense System. Cur Topics Microbiol Immunol 337: 231-255.
- Huang y Brummell (2009) Autophagy in immunity against intracellular bacteria. Curr. Top Microbiol. Immunol 335: 189-215.
- Flannagan et al., (2009) Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies. Nature Rev Microbiol 7:355-366.
- Takeda and Akira (2005) Toll-like receptors in innate immunity. Int. Immunol. 17: 1-14.
- Pedra et al. (2009) Sensing Pathogens and Danger Signals by the Inflammasome. Curr Opin Immunol. 21:10-16.
- Diacovich y Gorvel. (2010) Bacterial manipulation of innate immunity to promote infection. Nat Rev Microbiol. 8: 117-128.
- Yano y Kurata (2008) Induction of autophagy via innate bacterial recognition; Autophagy, 4:958-960.
- Birmingham et al. (2008) Avoiding death by autophagy; Autophagy, 4:368-371.
- Stavru et al. (2011) Cell biology and immunology of *Listeria monocytogenes* infections: novel insights. Immunol Rev 240: 160–184.

CALENDARIO DE ACTIVIDADES

(A continuación señalar : Descripción de la actividad, fechas, horas presenciales y no presenciales y Profesores a cargo)

FECHA	HORAS PRESENCIALES	HORAS NO PRESENCIALES	DESCRIPCION ACTIVIDAD	PROFESOR
Viernes 19-ago	4	6	Presentación del Curso Mecanismos moleculares de la interacción de <i>Salmonella</i> con la célula hospedera	Equipo Docente: Cecilia Toro U. Carlos Santiviago Alejandro Hidalgo
Viernes 26 ago	4	10	Adaptación a condiciones de estrés <i>Seminario 1 Salmonella</i>	Sergio Alvarez Alejandro Hidalgo
Viernes 2 sept	4	10	Genómica funcional en <i>Salmonella</i> <i>Seminario 2 Salmonella.</i>	Carlos Santiviago Sergio Alvarez
Viernes 9-sept	4	10	 <i>Seminario 3 Salmonella</i>	Juan Fuentes Carlos Santiviago
Viernes 16 o 23 sept	4	8	Primera Evaluación	Cecilia Toro U. Carlos Santiviago
Viernes 30-sept	4	8	Mecanismos de invasión de <i>Shigella</i> a células epiteliales Islas de patogenicidad y adaptación al hospedero	Cecilia Toro Verónica Bravo
Viernes 7-oct	4	10	Mecanismos de regulación de la expresión de genes en <i>Shigella</i> : participación de RNAs pequeños <i>Seminario 4 Shigella</i>	Juan Carlos Salazar Cecilia Toro U. Verónica Bravo
Viernes 14-oct	4	10	Estrategias de evasión de la respuesta inmune de patógenos intracelulares <i>Seminario 5 Shigella</i>	Por definir Juan Carlos Salazar
Viernes 21-oct	4	10	Estrategias de evasión de la respuesta inmune de <i>Shigella</i> y <i>Salmonella</i> <i>Seminario 6 Shigella</i>	Cecilia Toro U. Cecilia Toro U.
Viernes 28-oct	4	8	Segunda Evaluación	Cecilia Toro U. Carlos Santiviago
Viernes 4-nov	4	10	Otros modelos de patógenos intracelulares Mecanismos de patogenicidad de <i>E. coli</i> invasivas Mecanismos de patogenicidad de <i>Neisseria</i>	Roberto Vidal Paula Rodas

Viernes 11-nov	4	10	Mecanismos de patogenicidad de <i>Neisseria</i> <i>Seminario 7 AIEC</i>	Paula Rodas Roberto Vidal
Viernes 18-nov	4	10	<i>Seminario 8 Neisseria</i> Discusión general y Revisión preliminar Ensayos	Cecilia Toro U. Cecilia Toro U. Carlos Santiviago
Viernes 25-nov	0	0	XXXVIII Congreso de Microbiología, Valdivia, Chile	
Viernes 2-dic	4	8	<i>Tercera Evaluación</i>	Cecilia Toro U. Carlos Santiviago
Viernes 9-dic	4	20	Presentación de Ensayos	Roberto Vidal Cecilia Toro U. Juan Carlos Salazar Carlos Santiviago
Viernes 16-dic	4	20	Presentación de Ensayos	Roberto Vidal Cecilia Toro U. Juan Carlos Salazar Carlos Santiviago
Viernes 23-dic	2	0	Cierre de curso y encuesta	Cecilia Toro U. Carlos Santiviago