

**OTR 07 - Integração metabólica na interação micobactéria -hospedeiro: nova abordagem para intervenção terapêutica em doenças infecciosas**

Katherine Antunes de Mattos<sup>1\*</sup>; Julio Jablonski Amaral<sup>2</sup>; Marcia de Berredo Pinho Moreira<sup>3</sup>; Patricia Torres Bozza<sup>4</sup>; Georgia Correa Atella<sup>5</sup>; Maria Cristina Vidal Pessolani<sup>3</sup>.

1 Bio-Manguinhos / Fiocruz, Laboratório de Controle de Qualidade; IOC / Fiocruz, Laboratório de Microbiologia Celular;

2 Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia, INMETRO;

3 IOC / Fiocruz, Laboratório de Microbiologia Celular;

4 IOC / Fiocruz, Laboratório de Imunofarmacologia;

5 Laboratório de Bioquímica de Lipídeos e Lipoproteínas, Instituto de Bioquímica Médica, Universidade Federal do Rio de Janeiro.

**Introdução:**

Hanseníase é uma das doenças mais antigas que ainda afligem a humanidade com deformidades irreversíveis, decorrente da infecção do *Mycobacterium leprae* (ML) nas células de Schwann (CS) e consequente acometimento dos nervos. Apesar de aceitável a eficácia do tratamento, evidências epidemiológicas e biológicas reforçam a necessidade de investigação de novos alvos terapêuticos pela crescente resistência bacteriana à polioquimioterapia.

**Objetivo:**

Avaliar o nível de integração metabólica durante a infecção micobacteriana, através da abordagem lipidômica no hospedeiro. Esta estratégia metodológica visa identificar potenciais alvos para estratégias terapêuticas alternativas e/ou complementares, no tratamento de doenças metabolo-infecciosas, como hanseníase.

**Metodologia:**

O perfil metabólico disparado durante a infecção foi analisado através da estratégia lipidômica de células do sistema nervoso, CSs infectadas in vitro e biópsias de nervos de pacientes. O perfil lipídico foi traçado por análises de HPTLC, microscopia e citometria de fluxo. A expressão de receptores e fatores de transcrição envolvidos na homeostase do colesterol do hospedeiro foi investigada por microscopia confocal e citometria de fluxo.

Estudos funcionais do papel do colesterol foram realizados utilizando-se a abordagem terapêutica, envolvendo drogas que bloqueiam a síntese e captação de colesterol e o tráfego de vesículas lipídicas, através da inibição do rearranjo do citoesqueleto. A significância do tratamento com diferentes drogas, focando a intervenção nas vias do colesterol, foi investigada por citometria de fluxo para avaliar o perfil de associação e viabilidade micobacteriana frente ao acúmulo de lipídeos intracelulares nas CSs.

**Resultado:**

A abordagem lipidômica nos permitiu identificar vários metabólitos alterados durante a infecção micobacteriana, destacando-se as via do colesterol. As implicações funcionais previstas pela avaliação gênica e proteica de pacientes foram confirmadas pelo aumento da expressão de receptores envolvidos na homeostase do colesterol, estando este co-localizado com bactérias no fagossoma. Para identificar esta estreita relação entre desregulação da via do colesterol no hospedeiro e infecção pelo ML, a estratégia de inibir a via de síntese e captação do colesterol do hospedeiro pela intervenção terapêutica com estatinas e inibidores de citoesqueleto resultou em uma menor capacidade de associação do ML com as CSs, maior efeito bactericida e menor acúmulo de colesterol intracelular.

**Conclusão:**

O rastreamento da principal via metabólica modulada na hanseníase demonstrou a via do colesterol como potencial alvo de intervenção terapêutica, o que nos permitiu propor uma estratégia racional de utilização da estatina, eleita pela sua clássica ação moduladora do metabolismo do colesterol no hospedeiro. Assim, o entendimento da integração metabólica durante a interação ML -hospedeiro permitiu mapear biomarcadores que sirvam de impressão digital da infecção e conseqüentemente como alvos de intervenção para o tratamento de doenças infecciosas bacterianas que envolvam distúrbios metabólicos.

**Palavras-chave:** Lipidômica; Hanseníase; Intervenção terapêutica