

## A EXPOSIÇÃO AO ÁCIDO INDOL-3-ACÉTICO MODULA A VIRULÊNCIA DE *Pseudomonas aeruginosa* E ALTERA O CURSO DA PNEUMONIA EM CAMUNDONGOS DE MANEIRA INDEPENDENTE DA ATIVAÇÃO DE AHR

IGÍDIO C.E.D.<sup>1,2</sup>; NIZER W.S.C.<sup>1,2</sup>; OLIVEIRA S.N.<sup>1,2</sup>; AMORIM-SANTOS B.M.<sup>2</sup>; TEIXEIRA C.F.<sup>1,2</sup>; DIAS A.A.S.<sup>1,2</sup>; QUEIROZ-JUNIOR C.M.<sup>1</sup>; SOUZA D.G.<sup>2</sup>; TEIXEIRA M.M.<sup>1</sup>; FAGUNDES C.T.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos, UFMG, Belo Horizonte/MG. <sup>2</sup>Laboratório de Interação Microorganismo-Hospedeiro, UFMG, Belo Horizonte/MG.

E-mail: carloseduardobiomed@gmail.com

Metabólitos derivados do triptofano, como o ácido indol-3-acético (IAA), apresentam propriedades antivirulência e imunomodulatórias. Entretanto, os efeitos do IAA sobre a virulência de *Pseudomonas aeruginosa* e a infecção pulmonar ainda não estão completamente elucidados. Este trabalho teve como objetivo avaliar o efeito do IAA sobre a virulência de *P. aeruginosa* e seu impacto na pneumonia em camundongos. A linhagem PA14 foi cultivada na presença de IAA (100 µM) e submetida a ensaios de motilidade, pigmentos e sensibilidade ao H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Em seguida, camundongos C57BL/6 e *lacZ<sup>XRE</sup>* foram infectados intranasalmente com 10<sup>5</sup> UFC de PA14 cultivada na presença ou ausência do IAA para avaliação da sobrevivência, peso, carga bacteriana, leucócitos, produção de citocinas no pulmão e lavado broncoalveolar (LBA), ativação do receptor AHR, e escore histopatológico. Observamos que o IAA reduziu a motilidade, a produção de pigmentos e aumentou a sensibilidade ao H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Camundongos infectados com PA14 exposta ao IAA apresentaram menor perda de peso e maior sobrevivência, além de aumento de CCL2 e redução de leucócitos no LBA em 6 e 24h, respectivamente. Além disso, observou-se aumento de células mononucleares, redução de polimorfonucleares e menor escore histopatológico. Como produtos bacterianos podem ativar o receptor AhR, hipotetizamos que o IAA, ao reduzir sua produção, poderia interferir nessa via. Entretanto, a ativação de AhR em camundongos *lacZ<sup>XRE</sup>* não diferiu entre os grupos. Ainda, o tratamento de camundongos com o antagonista de AhR (CH223191, 10 mg/kg) não alterou a resposta à infecção com a bactéria exposta ao IAA. Interessantemente, o tratamento com o CH223191 levou a redução da carga bacteriana no LBA e pulmão e do número de leucócitos, independentemente da exposição ao IAA. Em conjunto, os resultados indicam que o IAA reduz a virulência de *P. aeruginosa* e modula a resposta inflamatória, alterando o curso da infecção de maneira independente do receptor AhR.

Palavras-chave: metabólitos de triptofano; estratégias anti-virulência; infecção; inflamação.

Apoio financeiro: CNPq, CAPES, FAPEMIG, INCT.