



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

Mestrado

Microbiologia Clínica (5ª Edição)

Nome do Aluno

Joana Patrícia Baptista Diogo

Tema da Tese

Utilização de Transportadores Coloidais Submicrométricos como Estratégia para Promover a Fagocitose e o Tropismo para as Vias Endófitas em Macrófagos.

Data da Defesa

14/06/2010

Classificação: Muito Bom, 18 valores

Júri:

Presidente: Prof. Doutor Pedro Simas (FMUL)

Orientador: Prof.^a Doutora Mafalda Videira (FFUL)

Co-Orientador: Prof.^a Doutora Madalena Pimentel (FFUL)

Vogais: Prof.^a Doutora Ana Cristina Aguiar dos Santos (FMUC)



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

RESUMO

O *Mycobacterium tuberculosis* é o agente patogénico da Tuberculose. Uma das suas principais características está relacionada com a sua capacidade de sobrevivência no interior dos macrófagos. Muito embora a eficácia e tolerância dos fármacos disponíveis não esteja em questão, o desenvolvimento de resistências e a falta de selectividade para as células-alvo revela-se cada vez mais preocupante. A terapêutica actual prolonga-se por longos períodos de tempo e requer a administração contínua e repetida de doses elevadas de fármacos. Este facto, em conjunto com os efeitos tóxicos, relacionados sobretudo com a administração sistémica, contribui para a falta de adesão dos doentes à terapêutica. É urgente o desenvolvimento de novos fármacos ou o desenvolvimento de sistemas que permitam a libertação modificada dos mesmos. As nanopartículas lipídicas (nsLp) são formulações farmacêuticas com um elevado potencial para direccionar e manter a concentração farmacológica nos tecidos-alvo, reduzindo desta forma os efeitos sistémicos dos fármacos incorporados.

Neste trabalho desenvolveu-se um sistema lipídico-coloidal (nsLp), como transportador da proteína LysB, uma proteína obtida por indução da sua expressão em *E. coli* recombinante (pMP302), que demonstrou ser eficaz na inibição do crescimento bacteriano de culturas de *Mycobacterium smegmatis*. A investigação realizada em culturas de *Mycobacterium smegmatis* e em macrófagos infectados com o mesmo agente bacteriano permitiram avaliar o efeito da incorporação da LysB em nanopartículas lipídicas, nomeadamente, na sua estrutura e actividade antimicrobiana.

Os resultados obtidos demonstraram que o sistema nsLp_LysB é mais eficaz que a proteína na sua forma livre para a inibição do crescimento bacteriano de *Mycobacterium smegmatis*, o que pode estar relacionado com a internalização celular facilitada das partículas endocitáveis. O sistema nsLp_LysB funciona assim como um transportador eficaz da proteína para células fagocitárias.

A utilização de proteínas fágicas com propriedades lipolíticas como agentes terapêuticos da Tuberculose revela-se uma hipótese interessante. No entanto é necessário garantir a vectorização destas biomoléculas à sua célula-alvo. A utilização das nsLp com este objectivo terapêutico revela-se uma inovação tecnológica de sucesso, uma vez que estas têm sido descritas como transportadores selectivos de fármacos para o tratamento de doenças pulmonares.

Palavras-Chave:

Agente antimicrobiano; *Mycobacterium smegmatis*; veiculação selectiva; nanopartículas lipídicas; proteínas líticas; Terapêutica direccionada; LysB; nsLp_LysB