

Cofinanciado por:



UNIÃO EUROPEIA
Fundo Europeu
de Desenvolvimento Regional



Código do projeto | PTDC/BIA-MIC/29999/2017

Designação do projeto | *Identificação e caracterização funcional de microRNAs que regulam a infecção por estirpes de Staphylococcus aureus clinicamente relevantes*

Apoio no âmbito do Sistema de Incentivos | Programa Operacional Competitividade e Internacionalização

Região de intervenção | Centro

Entidade Beneficiária | Centro de Neurociências e Biologia Celular (CNBC/UC)

Data de aprovação

Data de início | 26/07/2018

Data de conclusão | 25/07/2021

Custo total elegível | 234.226,72€

Apoio financeiro da União Europeia | 199.092,71€ - 85,00% FEDER

Apoio financeiro público nacional/regional | 35.134,01€ - 15,00% OE

Objetivo Principal

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) é um patógeno bacteriano oportunista causador de infecções agudas e/ou crónicas responsáveis por um amplo espectro de doenças humanas e animais. O tratamento com antibióticos é ineficaz para uma parte dos pacientes devido ao surgimento de estirpes resistentes a antibióticos, como o *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA). A alta prevalência de estirpes MRSA em ambientes clínicos e a sua disseminação na comunidade tornam as infecções por *S. aureus* uma das principais causas de morbidade e mortalidade em países desenvolvidos. Evidências recentes indicam que a capacidade do *S. aureus* para invadir, replicar e persistir no interior de células hospedeiras pode, pelo menos parcialmente, explicar a dificuldade na sua erradicação por abordagens convencionais. Não obstante a relevância da fase intracelular para a patogenicidade de *S. aureus*, os factores do hospedeiro necessários para este processo permanecem, na sua maioria, desconhecidos.

Os microRNAs (miRNAs) são uma classe bem caracterizada de pequenos RNAs não codificantes que desempenham um papel importante no controlo pós-transcricional da expressão génica em eucariotas. Embora evidências recentes

suportem um papel importante dos miRNAs na interacção entre bactérias patogénicas e células hospedeiras, uma análise abrangente da função dos miRNAs durante a infecção por *S. aureus* encontra-se ainda por realizar.

Este projecto de investigação explora abordagens sistemáticas e imparciais para identificar e caracterizar os miRNAs do hospedeiro, bem como seus alvos, críticos para a interacção de *S. aureus* com osteoblastos, um alvo natural da infecção por este patógeno. Screenings baseados em microscopia de fluorescência utilizando bibliotecas de mimics e inibidores de miRNAs correspondentes à totalidade do genoma humano (2.588 miRNAs) serão realizados para identificar miRNAs que regulam a infecção de osteoblastos humanos por *S. aureus*. Adicionalmente, a expressão diferencial de miRNAs por osteoblastos durante a infecção por *S. aureus* será analisada por sequenciação de RNA, a diferentes tempos após a infecção. É importante notar que a análise integrada dos dados obtidos através destas duas abordagens high-throughput deverá resultar na descoberta de um número de miRNAs com um papel crucial na regulação da infecção por *S. aureus*. O impacto destes miRNAs será avaliado num painel de 12 isolados clínicos de *S. aureus* obtidos de pacientes com osteomielite. Finalmente, os alvos dos miRNAs com efeito antibacteriano mais pronunciado serão identificados e caracterizados em detalhe, através da combinação de abordagens computacionais e experimentais.

Dada a ameaça imposta pela crescente resistência a antibióticos, os conhecimentos adquiridos neste projecto que irão revelar novos factores/vias moleculares essenciais para a infecção por *S. aureus* poderão ser explorados para o desenvolvimento de novas terapias antimicrobianas dirigidas para o hospedeiro e não contra o patógeno.

Imagens:

