



## Investigação da geração de resistência fúngica em duas espécies de leveduras do gênero *Candida* e *Saccharomyces cerevisiae* tratadas com peptídeos antimicrobianos, fluconazol e anfotericina B

Jaqueline Maximiano Resende Saturnino Alves, André de Oliveira Carvalho

A busca por novas moléculas com a capacidade de inibir a proliferação de microorganismos é uma preocupação global, a resistência destes às drogas em uso avança rapidamente e tratamentos convencionais não se mostram mais eficazes. O estudo de peptídeos com atividade antimicrobiana surge como alternativa ao combate a estas infecções que colocam em risco a vida de milhares de pessoas. A aplicação clínica de peptídeos antimicrobianos (AMPs, do inglês *antimicrobial peptides*) teria a vantagem sobre drogas convencionais porque alguns pesquisadores têm afirmado que, por explorarem características fundamentais da célula, a ocorrência de resistência seria improvável ou menor quando AMPs são utilizados em tratamentos prolongados. O trabalho objetiva estudar a geração de resistência em *Candida albicans*, *Candida tropicalis* e *Saccharomyces cerevisiae* a tratamentos prolongados utilizando dois AMPs sintéticos, fluconazol e anfotericina B, isoladamente e em associação e elucidar interações sinérgicas e sua potencialidade na descoberta de novas abordagens para tratamento de doenças fúngicas. Serão utilizadas espécies isoladas do ambiente, *Candida albicans* (CE022), *Candida tropicalis* (CE017) e também *Saccharomyces cerevisiae* (1038) cultivadas e conservadas no Laboratório de Fisiologia e Bioquímica de Microrganismos (LFBM) do Centro de Biociências e Biotecnologia (CBB) na UENF. As espécies citadas acima serão inicialmente cultivadas na presença de concentrações subinibitórias dos AMPs e drogas por sucessivas gerações visando a detecção de resistência baseado em alteração da concentração mínima inibitória (MIC, do inglês *minimal inhibitory concentration*) pré-estabelecida antes e depois das sucessivas gerações. Nas leveduras que apresentarem elevação da MIC será analisado por eletroforeses 2D-PAGE proteínas diferencialmente expressas, serão analisadas também a geração de espécies reativas ao oxigênio, função mitocondrial e a investigação do sítio de ação peptídeo+droga. Avaliaremos também se a ação combinada desses peptídeos e drogas comerciais pode dificultar o desenvolvimento de resistência para propor um tratamento mais eficaz que evite ou dificulte a geração de resistência por células fúngicas. A identificação e análise dos genes envolvidos com resistência será realizada e utilizada na construção de uma biblioteca de cDNA. Espera-se elucidar se a utilização de peptídeos sintéticos em tratamentos prolongados tem a capacidade de gerar resistência em leveduras de interesse clínico e entender o mecanismo desta resistência identificando as proteínas e genes envolvidos.