

Tipo de presentación: Comunicación Oral

Evidencias del papel de la fosfatasa micobacteriana PtpA en la modulación del metabolismo lipídico del macrófago

Gabriela Betancour Curutchet¹, Marina Forrellad², Mariana Margenat¹, Franco Savoretti³, Mariano Maio⁴, Joaquina Barros⁴, Gabriela Gago³, Luciana Balboa⁴, Fabiana Bigi², María Magdalena Portela⁵, Andrea Villarino¹

(1) Universidad de la República, Instituto de Biología, Sección Bioquímica, Facultad de Ciencias, Montevideo, Uruguay.

(2) Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA), Instituto de Agrobiotecnología y Biología Molecular (IABIMO), UEDD INTA-CONICET, CICVyA, Buenos Aires, Argentina.

(3) Universidad Nacional de Rosario, Laboratorio de Fisiología y Genética de Actinomycetes, Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (IBR CONICET), Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Rosario, Argentina.

(4) Academia Nacional de Medicina, Instituto de Medicina Experimental (IMEX), CONICET, Buenos Aires, Argentina.

(5) Institut Pasteur Montevideo, Unidad de Bioquímica Analítica y Proteómica, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable, Montevideo, Uruguay.

La fosfatasa de tirosina de *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*), PtpA, es un factor de virulencia introducido en el citosol de los macrófagos durante la infección. Nuestro grupo aisló la proteína trifuncional humana (*hTfP*), enzima clave de la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos de cadena larga, como potencial sustrato de PtpA. Demostró que la interacción entre ambas proteínas se da a través del sitio activo de PtpA, y que el blanco es la Tyr271-*hTfP*. La Tyr271-*hTfP* se ubica en la hélice-10, conservada únicamente en eucariotas complejos, y es relevante para su actividad y anclaje a la membrana interna mitocondrial. Además, el grupo evaluó el rol de PtpA en la β -oxidación mitocondrial mediante determinación del consumo de oxígeno celular, y observó un mayor nivel de inhibición de la β -oxidación únicamente cuando está presente PtpA wt. Por otro lado, se ha reportado que la *hTfP* deja de ser detectada en las mitocondrias de los macrófagos infectados con *Mtb* y que los macrófagos presentan un fenotipo espumoso debido a la acumulación de gotas lipídicas en el citosol. Nuestra hipótesis plantea que, durante la infección con *Mtb* la fosfatasa PtpA es liberada en el citosol y afecta la actividad y/o localización subcelular de la *hTfP*, lo que causa una disminución en la β -oxidación mitocondrial de ácidos grasos y favorece su acumulación en gotas lipídicas en el citosol, donde estarán disponibles como nutrientes para la bacteria. Los ensayos de infección de macrófagos humanos con la cepa virulenta *Mtb*_{CDC1551} y el mutante *Mtb*_{CDC1551} Δ PtpA han aportado resultados que apoyan esta hipótesis. Se observó un mayor contenido de gotas lipídicas en los macrófagos infectados con la cepa *Mtb*_{CDC1551} respecto a los macrófagos infectados con la cepa *Mtb*_{CDC1551} Δ PtpA o sin infectar. Esto sugiere un papel de PtpA en la acumulación de gotas lipídicas en los macrófagos. En paralelo, se realizaron ensayos adicionales de infección con estas cepas, evaluando el contenido de lípidos y el proteoma diferencial de los macrófagos, datos que nos encontramos procesando.

Keywords: *Mycobacterium tuberculosis* - Macrófagos - Metabolismo lipídico

Financing: Este trabajo se ha desarrollado en el marco de un Proyecto Fondo Clemente Estable - ANII, con una beca de doctorado ANII, en el programa PEDECIBA.

Acknowledgements: A la Sociedad Uruguaya de Biociencias por seleccionar mi trabajo para ser becado con financiamiento para asistir al XLVI Congreso Chileno de Microbiología y a la Sociedad de Microbiología de Chile por también apoyar esta beca con mi inscripción.