

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE
PORTO ALEGRE – UFCSPA
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOCÊNCIAS

Belisa Avila Rodrigues

A suscetibilidade de *Caenorhabditis elegans* a infecções bacterianas pode ser influenciada pela sua dieta?

UFCSPA
Universidade Federal de Ciências da Saúde
de Porto Alegre

Porto Alegre
2025

Belisa Avila Rodrigues

A suscetibilidade de *Caenorhabditis elegans* a infecções bacterianas pode ser influenciada pela sua dieta?

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Biociências da Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Doutor.

Orientador(a): Dr(a). Karine Rigon Zimmer
Coorientador(a): Dr(a). Eduardo Rigon Zimmer

**Porto Alegre
2025**

Catálogo na Publicação

Rodrigues, Belisa Avila

A suscetibilidade de *Caenorhabditis elegans* a infecções bacterianas pode ser influenciada pela sua dieta? / Belisa Avila Rodrigues. -- 2025.

65 p. : il., graf., tab. ; 30 cm.

Tese (doutorado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em BioCiências, 2025.

Orientador(a): Karine Rigon Zimmer ; coorientador(a): Eduardo Rigon Zimmer.

1. *C. elegans*. 2. *P. aeruginosa*. 3. *S. aureus*. 4. glicose. 5. dieta de restrição. I. Título.

Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da UFCSPA com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

INSTITUIÇÃO (ÕES) E FONTE (S) FINANCIADORA (S):

Instituições:

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA);

Laboratório de Microbiologia Molecular da UFCSPA;

Laboratório de Biofilmes e Modelos Alternativos (Biomodal).

Fontes financiadoras:

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – bolsa de doutorado;

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA).

DEDICATÓRIA

*Dedico este trabalho aos meus pais Serafim e Elisa;
Ao meu irmão Serafim Junior;
E à Belisa de 2015 (que merecia mais).*

AGRADECIMENTOS

A Deus: eu pedi, eu ouvi, eu recebi.

Aos meus pais, Serafim e Elisa, pelo imenso suporte, e por serem sempre o meu maior exemplo e inspiração. Ao melhor irmão, Serafim Junior, pelo suporte e incentivo em tudo o que eu faço.

Aos meus amigos, Anelise, Bruna Kern, Bruna Leal, Cláudia, Valdir, Vanessa e Rúbens. Ter a amizade de vocês contribui todos os dias para que eu caminhe pela vida com mais segurança e leveza. Seus incentivos, consultorias e risadas compartilhadas impactaram significativamente o desenvolvimento do meu trabalho e todas as funções que desempenhei no grupo de pesquisa.

À Stephanie Gallo pela indicação e conselhos que me trouxeram à UFCSPA.

À minha orientadora, prof. Karine, por todos os ensinamentos, inspiração e pela confiança dedicada ao meu trabalho. E também, por sempre enxergar o ser humano por trás do desenvolvimento do trabalho científico.

Ao meu coorientador prof. Eduardo e ao Marco pelos ensinamentos nas tantas reuniões online.

A todos que fazem ou fizeram parte do meu grupo de pesquisa, BioModal, e minhas crianças favoritas: Luísa, Felipe e Nycole.

À Amanda, minha IC-Mestranda e parceira de todas as atividades iniciais que culminaram nesta Tese. Por ser alguém que mais aprendi com do que ensinei. E à Júlia, a agente do caos, que fomentou a discussão científica em torno do (nem sempre) amado *C. elegans*, deu conselhos e compartilhou de reclamações infinitas. Vocês foram fundamentais.

Às BacMeas, parceiras de Laboratório 302, almoços, cafés, incentivos, ajudas e risadas. À Letícia pela amizade, à Gabriela pelos conhecimentos trocados, e à Andressa por toda a disponibilidade em ajudar desde os primeiros momentos da minha trajetória.

A todos os parceiros pelos conhecimentos compartilhados.

A UFCSPA e ao PPG Biociências pelo acolhimento, oportunidade e conhecimentos adquiridos. E ao CNPq por tornar financeiramente possível o desenvolvimento deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE FIGURAS E TABELAS	8
RESUMO.....	9
ABSTRACT	10
1. INTRODUÇÃO	10
1.1 Dietas e suscetibilidade a infecções bacterianas.....	11
1.2. Infecções bacterianas	14
1.3 Resistência a antimicrobianos	16
1.4. <i>Caenorhabditis elegans</i>	17
2. OBJETIVOS	28
3. RESULTADOS	29
3.1. Artigo 1. <i>Caenorhabditis elegans</i> as a tool for the investigation of ESKAPE pathogens virulence	29
3.2 Artigo 2. Effects of a high-glucose diet on <i>Caenorhabditis elegans</i> key biological functions and survival to bacterial infections.	30
3.3. Artigo 3. Dietary restriction affects physiological parameters and response to pathogens and their supernatants in <i>Caenorhabditis elegans</i> ..	31
4. DISCUSSÃO	32
5. CONCLUSÕES	39
6. PERSPECTIVAS	40
7. REFERÊNCIAS.....	41
APÊNDICE A - TRABALHO DE ANÁLISE DE DADOS DE TRANSCRIPTÔMICA.....	50
APÊNDICE B - COORIENTAÇÕES DE TRABALHOS DE CONCLUSÃO DE CURSO	55
APÊNDICE C - PARCERIAS E CONTRIBUIÇÕES EM OUTROS TRABALHOS	58
APÊNDICE D - RESULTADOS PRELIMINARES DE INFECÇÃO DE VERMES MUTANTES PARA O GENE <i>skn-1</i> POR <i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	60
ANEXO I - APROVAÇÃO DO TRABALHO DE PESQUISA PELA COMPESQ	62
ANEXO II - CURRÍCULO LATTES.....	63

LISTA DE ABREVIATURAS

ADEs - anterior *deiridis* (neurônios dopaminérgicos)

CEPs – cefálicos (neurônios dopaminérgicos)

DAG – Dietas com altas concentrações de glicose

DR – Dieta de Restrição

EPEC - *E. coli* enteropatogênica

EROs - espécies reativas de oxigênio

ESKAPE – acrônimo de *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter*

GABA - ácido gama-aminobutírico

GFP - proteína verde fluorescente

GST-4 - Glutathione S-transferase 4

HQNO – N-óxido de 2-heptil-4-hidroxiquinolina

ILS - Via semelhante a insulina

JKK-1 - *c-Jun N-terminal kinase kinase*

NGM – Meio de Crescimento para Nematoides

OMS – Organização Mundial da Saúde

PDEs – posterior *deiridis* (neurônios dopaminérgicos)

RNAi –RNA de interferência

TSS6 – sistema de secreção do tipo 6

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1: Ciclo de vida de *C. elegans*. Criado em BioRender (<https://www.biorender.com/>); Baseado em: Altun & Hall (2009) (WormAtlas).

Figura 2: Neurônios dopaminérgicos dos vermes hermafroditas. Feito com BioRender (<https://www.biorender.com/>); Baseado em: Altun & Hall (2011) (WormAtlas). CEPs: cefálicos; ADE: anterior *deiridis*; PDE posterior *deiridis*.

Figura 3. Principais vias de sinalização celular em *C. elegans*. Criado em BioRender. Baseado em Roselli et al. (2019).

RESUMO

A nutrição afeta todos os processos biológicos do organismo, incluindo o sistema imune e a resposta a microrganismos patogênicos. A crise global imposta pela resistência a antimicrobianos desenvolvida por patógenos microbianos, especialmente bactérias, demanda estudos que possam oferecer alternativas de prevenção e tratamento de infecções bacterianas. Portanto, investigar outros fatores que influenciam essas infecções, como, por exemplo, o efeito das dietas na resposta do hospedeiro às infecções, se torna bastante importante. Com isso, o objetivo deste trabalho foi avaliar a influência de dietas com altas concentrações de glicose e dietas de restrição na fisiologia e na suscetibilidade de *Caenorhabditis elegans* a infecções bacterianas. A dieta com altas concentrações de glicose (DAG) foi fornecida aos nematoides a partir da adição de 2% de glicose no meio usual NGM. Já para a dieta de restrição (DR) foi utilizado o método de diluição da cultura de *Escherichia coli* OP50 fornecida aos vermes. Os animais foram mantidos nas dietas no período larval de L1-L4, quando foram submetidos a ensaios para avaliar parâmetros fisiológicos, bem como infecções bacterianas. Os parâmetros fisiológicos avaliados foram: batimentos faríngeos, defecação, tamanho corporal, tamanho da progênie, expressão da enzima antioxidante GST-4, quantidade de lipídeos e localização celular do fator de transcrição DAF-16. Para a DAG também foi avaliada a sinalização neuronal dopaminérgica. As infecções foram realizadas com as bactérias *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, dois patógenos reconhecidos por infecções humanas de difícil tratamento. Além disso, os vermes submetidos a DR também foram expostos a sobrenadantes de monocultura e cocultura desses patógenos, a fim de avaliar a resposta dos nematoides às moléculas produzidas pelos mesmos. A alimentação dos nematoides com DAG levou a um aumento na defecação e no comprimento do corpo, bem como uma diminuição na produção de progênie. Além disso, um número maior de vermes apresentou danos em neurônios dopaminérgicos após a dieta rica em glicose em comparação com a dieta controle. Essa dieta também resultou em maior abundância de lipídios e expressão de GST-4, enquanto que não houve diferença estatisticamente significativa na localização celular de DAF-16. Animais previamente alimentados com DAG foram mais resistentes as infecções por *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Já vermes alimentados com DR tiveram um aumento nos batimentos faríngeos e na produção de progênie dos nematoides, redução na quantidade de lipídeos no organismo e não houve diferença estatisticamente significativa na localização celular de DAF-16. Os vermes previamente alimentados com a DR foram mais resistentes as infecções por *S. aureus* e também a exposição aos sobrenadantes de co-cultura de *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Este trabalho contribuiu para a geração de novos dados associando dietas e infecções bacterianas, sendo, até então, o primeiro a investigar, em *C. elegans*, DAG e infecções por *P. aeruginosa* e DR e infecções por *S. aureus*. Também inova apresentando dados sobre a exposição de moléculas produzidas pela co-cultura desses patógenos e a possível proteção a agressão das mesmas gerada após a DR.

Palavras chave: *C. elegans*; *P. aeruginosa*; *S. aureus*; glicose; dieta de restrição.

ODS (Objetivos de Desenvolvimento Sustentável): 3 Saúde e Bem-estar; 4 Educação de Qualidade.

ABSTRACT

Nutrition affects all biological processes in the organism, including the immune system and the response to pathogenic microorganisms. The global crisis imposed by antimicrobial resistance developed by microbial pathogens, especially bacteria, demands studies that can offer alternatives for the prevention and treatment of bacterial infections. Therefore, investigating other factors that influence these infections, such as the effect of diets on the host response to infections, becomes highly important. Thus, the goal of this work was to evaluate the influence of high-glucose diets and restriction diets on the physiology and susceptibility of *Caenorhabditis elegans* to bacterial infections. The high-glucose diet (HGD) was provided to the nematodes by adding 2% glucose to the standard NGM medium. For the dietary restriction (DR), a dilution method of the *Escherichia coli* OP50 culture provided to the worms was used. The animals were maintained on the diets during the L1–L4 larval period, when they were subjected to assays to evaluate physiological parameters as well as bacterial infections. The physiological parameters evaluated were: pharyngeal pumping, defecation, body length, progeny size, expression of the antioxidant enzyme GST-4, lipid content, and cellular localization of the transcription factor DAF-16. For the HGD, dopaminergic neuronal signaling was also evaluated. Infections were performed with the bacteria *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*, two pathogens recognized for difficult-to-treat human infections. In addition, worms subjected to DR were also exposed to monoculture and co-culture supernatants of these pathogens to evaluate the nematode response to the molecules produced by them. Feeding nematodes with HGD led to an increase in defecation and body length, as well as a decrease in progeny production. Furthermore, a higher number of worms showed damage to dopaminergic neurons after the high-glucose diet compared to the control diet. This diet also resulted in higher lipid abundance and GST-4 expression, whereas there was no statistically significant difference in the cellular localization of DAF-16. Animals previously fed with HGD were more resistant to infections by *P. aeruginosa* and *S. aureus*. Furthermore, worms fed with DR showed an increase in pharyngeal pumping and nematode progeny production, a reduction in the body lipid content, and no statistically significant difference in the cellular localization of DAF-16. Worms previously fed with RD were more resistant to *S. aureus* infections and also to exposure to *P. aeruginosa* and *S. aureus* co-culture supernatants. This work contributed to generating new data associating diets and bacterial infections, being, so far, the first to investigate, in *C. elegans*, HGD and *P. aeruginosa* infections, and DR and *S. aureus* infections. It also innovates by presenting data on exposure to molecules produced by the co-culture of these pathogens and the possible protection against their aggression generated after DR.

Keywords: *C. elegans*; *P. aeruginosa*; *S. aureus*; glucose; dietary restriction.

SDGs (Sustainable Development Goals): 3 Good Health and Well-being; 4 Quality Education.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Dietas e suscetibilidade a infecções bacterianas

A saúde humana é bastante influenciada pela sua dieta, especialmente na sociedade moderna, onde uma variedade de dietas podem ser adquiridas, muitas delas sendo ultra processadas, e/ ou contendo grandes quantidades de açúcares, gorduras e sal (WU et al., 2022). Uma alimentação adequada proporciona um bom funcionamento do metabolismo, bem como promove a homeostasia do sistema imune e atua no sistema nervoso, promovendo a indução de respostas anti-inflamatórias, a inibição do estresse oxidativo e gerando uma redução na suscetibilidade a disfunções neuronais e doenças neurológicas (ESTRADA; CONTRERAS, 2019).

Dietas com alto índice glicêmico podem promover um distúrbio do metabolismo da glicose e consequências negativas, tais quais a redução da longevidade e prejuízos na fertilidade e desenvolvimento podem ser observadas em organismos distintos como vermes, leveduras e mamíferos. Além disso, o distúrbio metabólico da glicose gera diversas modificações no organismo, como as alterações na disponibilidade de energia sistêmica, resistência à insulina, respostas inflamatórias e estresse oxidativo. Esses importantes fatores são observados em pacientes obesos e diabéticos, estando também envolvidos com o desenvolvimento de doenças do sistema nervoso como Alzheimer, Parkinson e Huntington (ALCÁNTAR-FERNÁNDEZ et al., 2018; ESTRADA; CONTRERAS, 2019). Já as dietas de restrição, que provocam uma redução ou restrição de nutrientes sem má nutrição, promovem um aumento da longevidade e uma redução dos efeitos gerados pelo envelhecimento em diferentes organismos como leveduras, invertebrados e mamíferos (FONTANA; PARTRIDGE, 2015).

Como a nutrição afeta todos os processos biológicos de um organismo, isso também inclui o sistema imune e, conseqüentemente, a resposta frente a microrganismos patogênicos (COLLINS; BELKAID, 2022). Considerando os efeitos negativos das dietas com altas concentrações de glicose, pode-se hipotetizar que as mesmas teriam efeito negativo no sistema imune dos animais, e que com isso, a suscetibilidade a infecções bacterianas seria maior. De forma contrária ao mencionado acima, dietas de restrição podem modular de forma

positiva a imunidade dos animais e torná-los menos suscetíveis a infecções bacterianas.

Uma forte relação entre hiperglicemia e infecções bacterianas é encontrada em pacientes com diabetes. Indivíduos com diabetes tipo 2 são mais suscetíveis a infecções por *Mycobacterium tuberculosis* (LOPEZ-LOPEZ et al., 2018). Pacientes diabéticos também têm maiores complicações em infecções de feridas nos pés, envolvendo principalmente *Staphylococcus aureus* (CERVANTES-GARCÍA et al., 2015). Além disso, são acometidos por infecções raras de otite externa maligna causadas principalmente por *Pseudomonas aeruginosa* (HOLT et al., 2024).

Recentemente, Darwitz et al. (2024) elencaram três motivos pelos quais indivíduos com diabetes têm infecções mais severas que indivíduos não diabéticos ou sofrem com complicações mais severas em infecções como feridas nos pés. O primeiro envolve a disponibilidade de nutrientes nos tecidos, sendo que um maior aporte de nutrientes favorece o crescimento e virulência dos microrganismos. O segundo está relacionado ao distúrbio metabólico gerado pela hiperglicemia que provoca a disfunção de células imunes; e o terceiro envolve falhas no uso de antimicrobianos frente a essas infecções.

Evidências do aumento da suscetibilidade a infecções bacterianas e alimentação com altas concentrações de açúcares também foram obtidas em um estudo utilizando o modelo de *Drosophila melanogaster*. Moscas adultas apresentaram uma maior suscetibilidade as infecções por *Providencia rettgeri* e *Serratia marcescens* quando alimentadas com altas concentrações de açúcares (DARBY et al., 2024).

As investigações sobre os efeitos de dietas de restrição nos organismos, na sua maioria, envolvem o papel dessas dietas no aumento da longevidade. Porém, o estudo de Palma et al. (2021) demonstrou que uma dieta com restrição calórica em modelo murino foi capaz de proteger os animais de uma infecção por *M. tuberculosis*. A redução calórica teve efeito na redução do crescimento do microrganismo, bem como diminuiu os efeitos causados pela doença no organismo. Além disso, os autores demonstraram que os efeitos positivos da restrição calórica podem ser tanto preventivos como terapêuticos. Em *D. melanogaster*, animais adultos submetidos a dieta de restrição foram mais resistentes a infecções por *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Esses efeitos foram

atribuídos a melanização e a proteção imune regulada via TOR (*target of rapamycin*). Quando investigados os papéis da dieta de restrição no aumento da longevidade, um papel importante de muitas vias de sinalização celular conservadas, as quais regulam também a imunidade nos organismos, tem sido descrito (HAHM et al., 2023).

Ainda são necessários mais estudos envolvendo a relação direta entre dietas com altas concentrações de glicose, dietas de restrição e infecções bacterianas e os mecanismos envolvidos nessas relações dinâmicas. Os estudos dessas relações em mamíferos, especialmente em humanos, são dificultados pela complexidade e tempo de investigação. Seriam necessários estudos longitudinais por longos períodos e fatores intra e interpessoais constituiriam limitações importantes nos efeitos observados. Collins & Belkaid (2022), por exemplo, apontam que há uma escassez de estudos com restrição alimentar, visto que existe uma dificuldade dos participantes dos estudos em notificarem seu consumo alimentar.

Portanto, o uso do modelo de *Caenorhabditis elegans* parece de grande vantagem para a geração de novas informações a fim de melhor compreender essas complexas relações entre dietas e infecções bacterianas. Além de cumprir com o princípio dos 3 Rs (*replace, reduction e refinement*; substituição, redução e refinamento), o uso dos nematoides apresenta muitas vantagens. Seu genoma já foi completamente sequenciado, sendo que 60-80% de seus genes possuem ortologia com os genes humanos, e foi demonstrado que os nematoides possuem muitas vias de sinalização celular conservadas (APFELD; ALPER, 2018; THE C. *ELEGANS* SEQUENCING CONSORTIUM, 1998). A facilidade de manipulação genética de *C. elegans* permite a geração de muitas cepas mutantes ou marcadas com proteínas fluorescentes para identificação de genes, vias celulares e mecanismos envolvidos em diferentes processos. Muitas dessas cepas são comercializadas via *Caenorhabditis Genetics Center* (CGC) (<https://cgc.umn.edu/>).

Além disso, os nematoides apresentam um custo de manutenção baixo, ciclo de vida curto, com geração rápida (3-4 dias e longevidade de 2-3 semanas) (ALTUN; HALL, 2009). *C. elegans* também é infectado por muitos patógenos humanos (ver item 1.1.4.6.) e sua dieta pode ser facilmente manipulada (ver item 1.4.2.).

1.2. Infecções bacterianas

1.2.1. *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*

Pseudomonas aeruginosa é uma bactéria gram-negativa, considerada um patógeno oportunista e responsável por infecções nosocomiais que podem ser agudas ou crônicas. Devido a sua alta capacidade de adaptação e plasticidade genética e fenotípica, está associada a diferentes tipos de infecções como as de queimaduras, feridas, associadas a dispositivos médicos, sendo mais comumente encontrada em infecções respiratórias, principalmente nos pulmões, e em casos graves de fibrose cística (STEFANI et al., 2017). A cronicidade dessas infecções é associada ao seu extenso arsenal de determinantes de virulência, muitos deles desempenhando um papel na formação e dispersão de biofilme (CROUSILLES et al., 2015). Concomitantemente, o tratamento das infecções é agravado pela capacidade que esses micro-organismos têm em tornarem-se multirresistentes aos antimicrobianos devido a mecanismos intrínsecos, adquiridos e/ou adaptativos (quando em biofilme) (BREIDENSTEIN; DE LA FUENTE-NÚÑEZ; HANCOCK, 2011).

Staphylococcus aureus é uma bactéria gram-positiva que coloniza a pele e as vias nasais de humanos, mas também é responsável por infecções nosocomiais e comunitárias, que podem ser tanto agudas quanto crônicas (JENKINS et al., 2015), incluindo bacteremia, abscessos de pele, osteomielite, endocardite e aquelas associadas a dispositivos médicos (LISTER; HORSWILL, 2014). As infecções crônicas por *S. aureus* são complicadas não apenas devido a sua elevada resistência aos antimicrobianos, mas também pela formação de células bacterianas chamadas *persisters*. Essas células apresentam-se em um estado transitório metabolicamente inativo, tornando ineficazes os antibióticos que atuam no crescimento celular, resultando em altas taxas de falha terapêutica (Kim et al., 2018). Além disso, assim como *P. aeruginosa*, a formação de biofilme também constitui um importante fator na virulência desse patógeno e está associada as infecções crônicas de difícil tratamento que levam a um aumento da mortalidade e morbidade, especialmente quando associadas a dispositivos médicos (MOORMEIER; BAYLES, 2017).

Pseudomonas aeruginosa e *S. aureus* fazem parte do grupo de patógenos ESKAPE, sendo responsáveis pela maioria das infecções nosocomiais em pacientes graves e imunocomprometidos e conhecidos por seu perfil de multirresistência. ESKAPE é uma acrônimo utilizado para reportar um grupo de bactérias, englobando as seguintes espécies gram-positivas e gram-negativas: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e espécies de *Enterobacter* (SANTAJIT; INDRAWATTANA, 2016).

Os dois microrganismos também estão inseridos na lista de Patógenos Bacterianos Prioritários da Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa lista considera o impacto global, transmissibilidade, tratamentos e opções de prevenção desses patógenos e suas infecções, visando guiar o desenvolvimento de novos medicamentos antibacterianos e pesquisas relacionadas a resistência a antimicrobianos. Os patógenos são divididos em três grupos: prioridade crítica, alta e média, sendo que *P. aeruginosa* e *S. aureus* estão no grupo de prioridade alta (OMS, 2024).

Esses dois patógenos são comumente encontrados no mesmo sítio em diversas infecções (JORDANA-LLUCH et al., 2020; YADAV et al., 2017), tais como aquelas associadas a dispositivos médicos como próteses, *stents*, implantes, cateteres e tubo endotraqueal formando biofilmes duo-espécie (PERCIVAL et al., 2015). Estudos demonstraram que as interações entre esses dois patógenos podem alterar a produção de fatores de virulência por uma ou ambas as espécies, influenciando fortemente sua patogênese, persistência e/ou suscetibilidade a antibacterianos. Em um modelo de co-infecção em células epiteliais brônquicas derivadas de pacientes com fibrose cística, os autores observaram que *P. aeruginosa* e *S. aureus* formaram microcolônias mistas, promovendo a sobrevivência de *S. aureus* na presença de vancomicina (ORAZI; O'TOOLE, 2017). Além disso, evidências demonstram que quando co-cultivados, especialmente *in vitro*, há uma competição entre os microrganismos, com o predomínio de *P. aeruginosa* nas culturas. Isso se dá pela habilidade de *P. aeruginosa* de secretar moléculas como por exemplo, piocianina, sideróforos (pioverdina e pioquelina), N-óxido de 2-heptil-4-hidroxiquinolina (HQNO), ramnolipídeos e proteases (LasA) (KAMER et al., 2023; NOTO et al., 2017). Recentemente, o sistema de secreção do tipo 6 (TSS6) também foi apontado

como essencial na competição entre *P. aeruginosa* e *S. aureus* (WANG, Grace Z. et al., 2023). Já *S. aureus*, em co-cultura produz a proteína A (SpA) que reduz a adesão a superfícies e formação de biofilme por *P. aeruginosa* (ARMBRUSTER et al., 2016).

1.3 Resistência a antimicrobianos

A descoberta dos antimicrobianos foi considerada um grande avanço para a saúde global. Porém, paralelamente a esse progresso, observou-se a capacidade dos microrganismos de desenvolverem resistência a esses fármacos (HUEMER et al., 2020). Durante a chamada “era de ouro” (1950–1970), muitas novas classes de antimicrobianos foram introduzidas. Após esse período, o lançamento de novos fármacos reduziu-se drasticamente, impulsionando a disseminação de microrganismos resistentes (AMINOV, 2010).

A resistência a antimicrobianos configura uma crise global, que tem impactos severos na economia e saúde de pessoas e animais. É estimado que as mortes causadas por infecções associadas a patógenos resistentes a antimicrobianos aumentem para 10 milhões por ano, até 2050, se não houver intervenção (POUDEL et al., 2023). As causas do aumento significativo de microrganismos resistentes estão associadas ao uso indiscriminado de antimicrobianos pelos indivíduos, bem como o uso dos mesmos em animais (muitas vezes como promotores de crescimento) (AMINOV, 2010).

A problemática da resistência a antimicrobianos demonstra que as infecções por microrganismos, especialmente bactérias, estão cada vez mais difíceis de serem tratadas (SALAM et al., 2023). Portanto, investigar outros fatores que influenciem essas infecções, como por exemplo, a influência das dietas na resposta do hospedeiro às infecções, se torna bastante importante. Uma vez que terapias antimicrobianas estão ficando cada vez mais escassas, alternativas podem ser elaboradas tanto para a prevenção quanto o tratamento das infecções bacterianas (BERKLEY, 2021).

1.4. *Caenorhabditis elegans*

1.4.1. Aspectos gerais

Desde que Sidney Brenner propôs *Caenorhabditis elegans* como modelo para a ciência, esses nematoides têm sido utilizados em investigações diversas envolvendo, entre outras, áreas como envelhecimento, neurobiologia e toxicologia (APFELD; ALPER, 2018). O uso do nematoide como modelo biológico contribuiu para importantes descobertas, sendo quatro delas premiadas com o Prêmio Nobel (MENEELY; DAHLBERG; ROSE, 2019). Sydney Brenner, Robert Horvitz e John Sulston receberam o prêmio de Fisiologia ou Medicina, em 2002, pelas descobertas envolvendo regulação genética do desenvolvimento de órgãos e da morte celular programada. Em 2006, o mesmo prêmio foi recebido por Andrew Fire e Craig Mello pela descoberta do RNA de interferência (RNAi). Em 2008, Osamu Shimomura, Martin Chalfie e Roger Tsien receberam o Prêmio Nobel de Química, pela descoberta da Proteína de Fluorescência Verde (GFP). E recentemente, em 2024, Victor Ambros e Gary Ruvkun receberam o Prêmio Nobel de Medicina pela descoberta dos microRNAs e seu papel na regulação genética.

Caenorhabditis elegans é um nematoide transparente, bastante pequeno (aproximadamente 1 mm), bacterívoro de vida livre e encontrado em vegetais e frutas em decomposição (FRÉZAL; FÉLIX, 2015). Em laboratório é mantido em placas de Petri com meio de crescimento específico (*nematode growth media* – NGM) e geralmente alimentado com a bactéria *Escherichia coli* OP50 (BRENNER, 1974).

Esses nematoides possuem duas formas sexuais, os machos e os hermafroditas autofecundantes, sendo estes últimos os mais utilizados em laboratório. Seu ciclo de vida é curto, com tempo rápido de geração de aproximadamente três dias e longevidade de duas a três semanas. Vermes hermafroditas produzem cerca de 300 ovos, em temperatura de 20°C. A embriogênese ocorre em cerca de 14 horas, quando o ovo eclode para a primeira fase larval de desenvolvimento (L1), onde o verme começa a se alimentar e se desenvolve em mais 3 estágios larvais. Após 24 horas do estágio L4, o verme adulto passa a produzir a progênie (Figura 1) (CORSI, 2015). Em algumas condições, como na falta de alimento, na presença de superpopulação e

aumento de temperatura, a larva L1 ativa um ciclo alternativo, se desenvolvendo em uma larva L2 chamada de *dauer*. Em *dauer* o verme não se alimenta, tem o desenvolvimento interrompido e ainda fica mais protegido de agentes estressores, podendo sobreviver por muitos meses (HU, 2007).

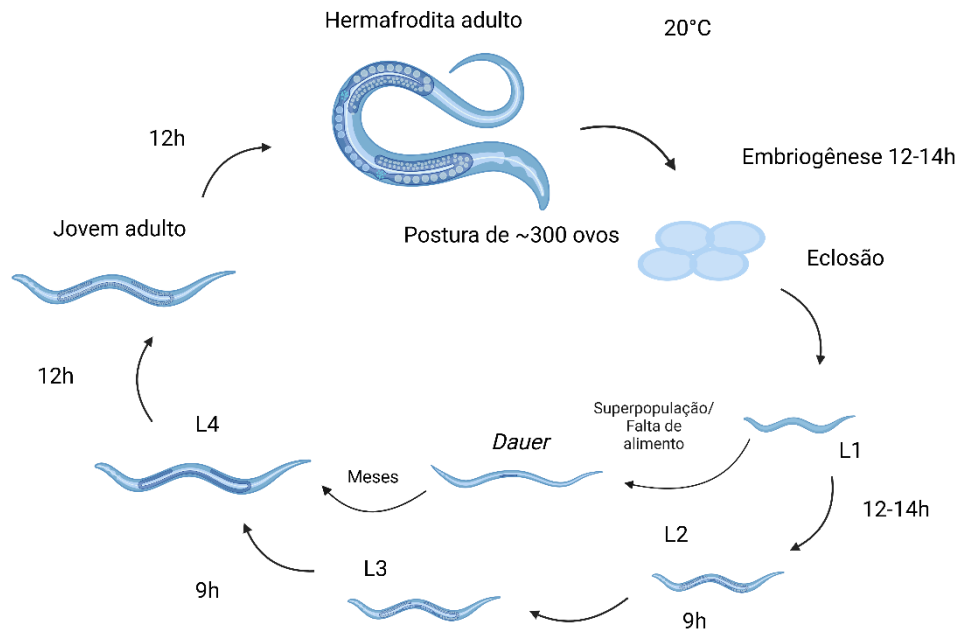


Figura 1: Ciclo de vida de *C. elegans*. Criado em BioRender (<https://www.biorender.com/>); Baseado em: Altun & Hall, 2009 (WormAtlas).

1.4.2. Alimentação

A ingestão de alimentos (bactérias) por *C. elegans* ocorre na parte anterior do animal e passa pela faringe, onde ocorre a trituração das partículas, processo conhecido como batimento faríngeo. No batimento faríngeo, os músculos da faringe são contraídos para a captação do alimento como um todo, as partículas são trituradas, e logo em seguida, quase simultaneamente, em um processo de relaxamento, o líquido é expelido (AVERY; YOU, 2012). O batimento faríngeo depende do estágio de desenvolvimento bem como de outros fatores mecânicos, gustatórios, olfatórios, e principalmente, da disponibilidade e qualidade do alimento (LEMIEUX; ASHRAFI, 2015). Após a trituração das partículas na faringe, os detritos passam para o intestino onde ocorre a absorção dos

nutrientes, e posteriormente contrações musculares promovem a defecação (HOUTHOOFD; JOHNSON; VANFLETEREN, 2005).

A defecação é realizada através do chamado programa motor de defecação, onde ocorrem três tipos de contrações musculares. A primeira contração envolvida é a contração dos músculos da parede corporal posterior, seguida da contração dos músculos da parede corporal anterior. Por último, ocorrem as contrações musculares entéricas e a expulsão das fezes. A modulação do programa motor de defecação pode ocorrer através de estímulos ambientais, como mudanças de temperatura, de alimentação e estímulo mecânico. A contração dos músculos entéricos é coordenada, principalmente pela sinalização dos neurônios GABAérgicos (HART, 2006; MAHONEY et al., 2008).

Na presença de alimento, o verme alterna entre dois comportamentos locomotores *dwelling* e *roaming*. Em *dwelling* o verme reduz sua velocidade e aumenta a frequência de voltas, enquanto que em *roaming* ele aumenta a sua velocidade e reduz as voltas para conseguir explorar o ambiente. Na ausência de alimento, exibe um comportamento exploratório, onde inicialmente faz muitas voltas (reversões) em um comportamento semelhante à exploração em uma área restrita e depois se movimenta com poucas voltas dispersando em busca de novas áreas de alimentação (DALLIÈRE et al., 2017).

Além da alimentação, geralmente administrada com *E. coli* OP50, outras dietas podem ser utilizadas. Comumente algumas cepas derivadas da *E. coli* OP50, como a HB101 e a DA837, são utilizadas, sendo consideradas de maior qualidade e qualidade moderada respectivamente, de acordo com a capacidade de influenciar a taxa de crescimento dos nematoides. Outra cepa derivada da *E. coli* OP50, a HT115(DE3), por não apresentar RNase III, é utilizada em ensaios de RNAi. Outras espécies bacterianas também foram indicadas como alternativa para a alimentação de *C. elegans* (SHTONDA, 2006; STUHR; CURRAN, 2020; TIMMONS; COURT; FIRE, 2001). Além disso, é possível modular as dietas dos nematoides, adicionando componentes como açúcares (glicose, frutose e sacarose) e lipídeos (ácido esteárico, ácido linoleico e colesterol) (SCHLOTTERER et al., 2009; WANG, Xiong et al., 2020) ou restringindo a quantidade de alimentos ingeridos (dieta de restrição) (CYPSEY; KITZENBERG; PARK, 2013; WU, Ziyun et al., 2019).

1.4.3. Sistema nervoso

O sistema nervoso dos vermes hermafroditas contém 302 neurônios bem definidos e caracterizados que são agrupados em quatro categorias principais de acordo com seus circuitos: neurônios motores, neurônios sensoriais, interneurônios e neurônios polimodais (ALTUN; HALL, 2011). A maioria desses neurônios estão reunidos no anel nervoso (*nerve ring*) na região da cabeça do animal, podendo ser considerados equivalentes ao sistema nervoso central dos seres humanos, e os demais neurônios encontrados fora dessa região podem ser considerados equivalentes ao sistema periférico dos seres humanos (ALTUN; HALL, 2011; CHIU et al., 2011).

C. elegans possui muitos neuropeptídios e também muitos neurotransmissores, incluindo alguns encontrados em vertebrados como a acetilcolina, glutamato, ácido gama-aminobutírico (GABA), serotonina e dopamina (NASS; BLAKELY, 2003).

O sistema imune e o sistema nervoso usam de comunicação bidirecional para controlar as respostas aos patógenos, com diferentes circuitos neuronais ativando ou inibindo as respostas imunes (KAWLI; HE; TAN, 2010; SINGH; ABALLAY, 2020). O papel dos neurotransmissores na defesa intestinal frente a patógenos foi estudada por Wani et al. (2020), onde a ação da octopamina, acetilcolina e dopamina foi associada a resposta a infecções por *P. aeruginosa*, *E. coli* e *S. aureus*, respectivamente. O estudo indica que ainda são necessárias maiores investigações para identificar os mecanismos envolvidos nas respostas aos patógenos e os neurotransmissores, sendo um deles, o papel do sistema dopaminérgico, que poderia ser dependente do tipo de patógeno e dano causado pelo mesmo.

Em *C. elegans*, hermafroditas possuem oito neurônios dopaminérgicos, quatro CEPs no olfato (região cefálica), dois ADEs na cabeça e dois PDEs no corpo (Figura 2), que já foram bem descritos e suas características específicas podem ser encontradas em *Wormatlas.org*. Esses neurônios são considerados mecanossensoriais já que possuem terminações ciliadas embutidas na cutícula e podem detectar movimento ou alimento (NASS; BLAKELY, 2003; SULSTON; DEW; BRENNER, 1975).

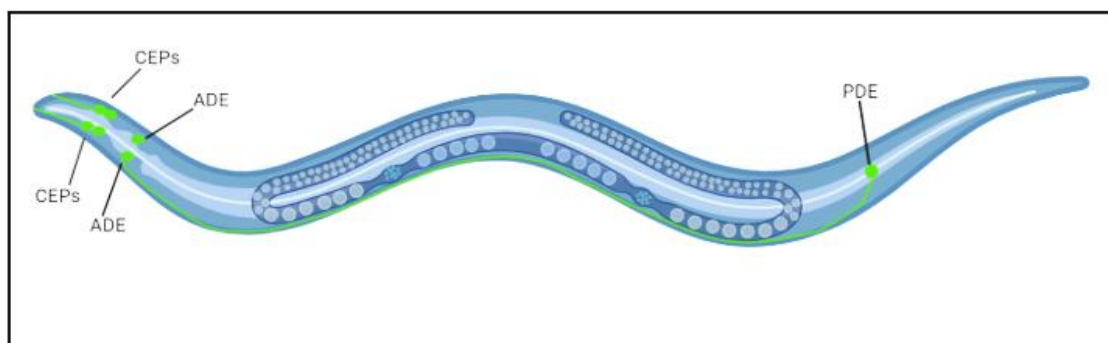


Figura 2: Neurônios dopaminérgicos dos vermes hermafroditas. Feito com BioRender (<https://www.biorender.com/>); Baseado em: Altun & Hall, 2011 (WormAtlas). CEPs: cefálicos; ADE: anterior *deiridis*; PDE posterior *deiridis*.

O sistema dopaminérgico é responsável pelo controle de locomoção, postura de ovos, e pela resposta ao encontro do tapete bacteriano, diminuindo sua locomoção, em animais bem alimentados (*Basal slowing response*) (MCDONALD et al., 2006; SANYAL et al., 2004). Simultaneamente a este comportamento, a dopamina também age na modulação da homeostase proteica em células epiteliais do intestino e da hipoderme, promovendo a expressão de genes de resistência ao estresse xenobiótico. A homeostase proteica é necessária para a defesa contra patógenos e na ausência da sinalização dopaminérgica e da atividade de genes de resistência ao estresse xenobiótico, os nematoides tornam-se mais suscetíveis a infecções por *P. aeruginosa* PA14 (JOSHI; MATLACK; RONGO, 2016). Além disso, a sinalização dopaminérgica também modula a imunidade inata, atuando como inibidor negativo da via de sinalização da MAP cinase (p38/PMK-1) (CAO; ABALLAY, 2016).

A pré-exposição a *E. coli* enteropatogênica (EPEC) por um curto período é capaz de causar uma resistência aumentada a uma posterior infecção pelo mesmo patógeno. Para isso, um circuito neuronal reconhece a bactéria e envia o sinal para outros tecidos como, por exemplo, o intestino. Nesse trabalho, o sistema dopaminérgico induziu a ativação de genes das vias da insulina (*daf-16*) e das vias da MAP cinase (*pmk-1*) para gerar uma resposta protetiva e persistente (ANYANFUL et al., 2009).

Devido a sua transparência, a sinalização nos neurônios dos nematoides pode ser vista através de microscopia de fluorescência, utilizando-se cepas marcadas com a proteína verde fluorescente (GFP), podendo-se identificar processos neurodegenerativos ou diminuição da intensidade do sinal fluorescente e associá-los com ensaios comportamentais (Guzman et al., 2020; Mendler et al., 2017; Pinkas et al., 2018).

1.4.4. Imunidade inata

C. elegans não possui um sistema imune adaptativo e a resposta aos patógenos depende da imunidade inata. A primeira linha de defesa envolve o seu comportamento de aversão ao patógeno, no qual ao encontrar um microrganismo patogênico, o verme o reconhece e aprende a evitá-lo (KALETSKY et al., 2020). Como outras estratégias, possuem barreiras físicas como a cutícula do verme, feita de colágeno e quitina, e também a faringe que promove a trituração dos patógenos impedindo que cheguem viáveis ao intestino. Além disso, ainda contam com a produção de proteínas e peptídeos antimicrobianos e a liberação de espécies reativas de oxigênio (EROs) (KUMAR et al., 2019). O aumento da geração de EROs durante as interações hospedeiro-patógeno induzem também maior expressão de enzimas antioxidantes, como a glutathione-S-transferase (GST) (MIRANDA-VIZUETE; VEAL, 2017).

A imunidade inata também apresenta vias de sinalização conservadas evolutivamente e bastante documentadas, que tem papel importante na regulação das respostas aos patógenos: a via de sinalização semelhante à insulina/IGF-1, da MAP cinase (p38-MAPK), da morte celular programada e a cascata de TGF- β (MARTINEAU; KIRIENKO; PUJOL, 2021).

1.4.5. Vias de sinalização celular conservadas

1.4.5.1. Via semelhante a insulina ILS e DAF-16

A via semelhante a insulina está envolvida em muitos processos biológicos importantes em *C. elegans*. Os componentes principais desta via são os genes *daf-2* e *age-1* e o fator de transcrição DAF-16. Os genes *daf-2* e *age-1* estão associados ao desenvolvimento do fenótipo *dauer* e longevidade, sendo que mutações nestes genes prolongam a vida dos nematoides. O fator de transcrição DAF-16 tem sua função controlada de forma inversamente

proporcional a ativação desta via (TISSENBAUM, 2018). Quando peptídeos semelhantes a insulina se ligam ao receptor DAF-2, sua ativação juntamente com a do AGE-1 provocam o sequestro de DAF-16 no citoplasma da célula, impedindo a translocação para o núcleo e a ativação do mesmo para a transcrição de genes de defesa contra estresses diversos que proporcionam a longevidade (Figura 3) (ZEČIĆ; BRAECKMAN, 2020).

Embora a via semelhante a insulina tenha um papel central na regulação do fator de transcrição DAF-16, outros fatores e vias também podem contribuir para a translocação do mesmo para o núcleo da célula e consequente ativação. Estresse oxidativo e estresse térmico promovem a fosforilação (e consequente ativação) de DAF-16 via JKK-1 (*c-Jun N-terminal kinase kinase*) e também a cinase AMPK provoca a fosforilação direta de DAF-16. Essa via atua em conjunto com a via da p38-MAPK em muitas das respostas imunes associadas a patógenos bacterianos, já que uma vez ativado, DAF-16 produz genes associados a defesa frente esses patógenos (Figura 3) (TISSENBAUM, 2018).

1.4.5.2 Via da p38-MAPK

A via da p38-MAPK em *C. elegans* possui três componentes principais, *nsy-1*, *sek-1* e *pmk-1*. O PMK-1 é responsável pela regulação do fator de transcrição ATF-7, responsável pela resposta a patógenos bacterianos, especialmente *P. aeruginosa* (PUKKILA-WORLEY; AUSUBEL, 2012). Essa via também regula o fator de transcrição SKN-1/Nfr-2 em respostas induzidas por estresse oxidativo (INOUE et al., 2005) (Figura 3).

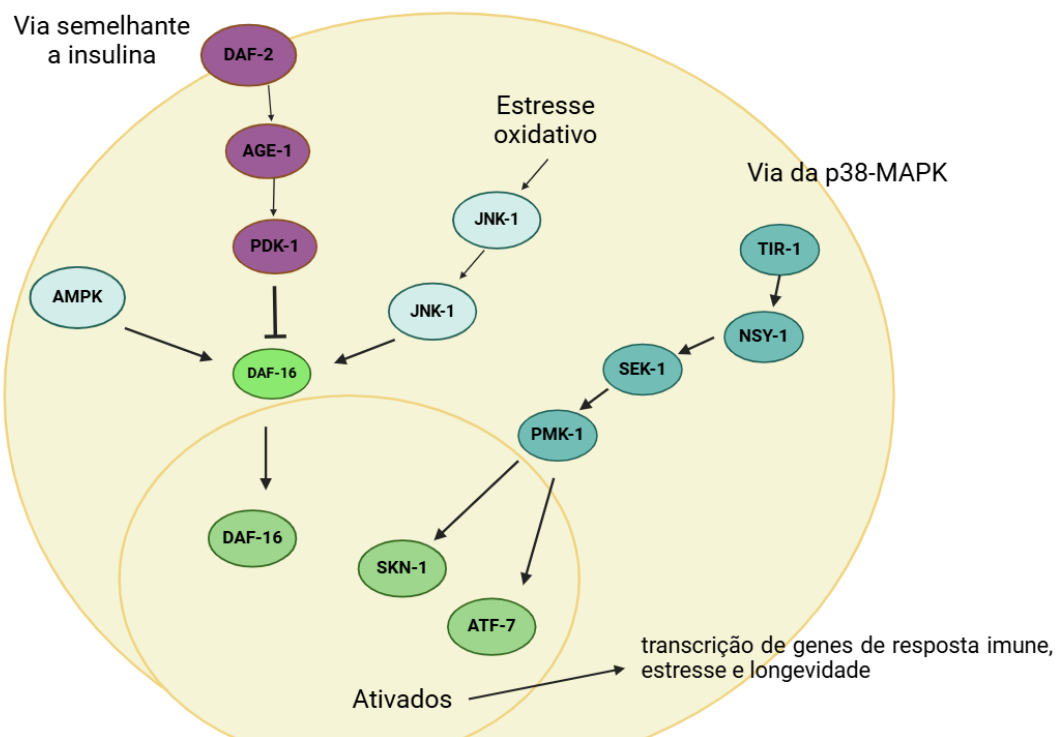


Figura 3. Principais vias de sinalização celular em *C. elegans*. Criado em BioRender. Baseado em Roselli et al. (2019).

1.4.6. Interação patógeno-hospedeiro

C. elegans tem sido bastante utilizado para o estudo das interações patógeno-hospedeiro já que muitos patógenos que infectam o ser humano também infectam os vermes, como as bactérias gram-positivas, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* *Streptococcus pyogenes*, (DASGUPTA et al., 2020; JANSEN et al., 2002; SIFRI et al., 2003) as gram-negativas *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Burkholderia cepacia* (KIRIENKO et al., 2013; LI et al., 2018; WONG et al., 2018), além de fungos como *Candida albicans* e *Cryptococcus neoformans* (MYLONAKIS et al., 2002; PUKKILA-WORLEY; AUSUBEL; MYLONAKIS, 2011). Nas infecções em *C. elegans*, esses patógenos utilizam os mesmos mecanismos de virulência que nas infecções humanas, incluindo a formação de biofilme (SIFRI; BEGUN; AUSUBEL, 2005).

Os patógenos podem infectar a cutícula do verme, acumular na faringe e no intestino ou podem causar a morte através da produção de toxinas (ZHANG; HOU, 2013). Um dos patógenos mais estudados em *C. elegans*, a bactéria *P. aeruginosa*, causa a morte através da produção de toxinas (morte rápida), mas

também pode acumular no intestino do animal, causando infecção prolongada que pode causar a chamada morte lenta (TAN; MAHAJAN-MIKLOS; AUSUBEL, 1999). Essa diferença na virulência da bactéria é afetada pela alteração das condições do meio de cultura utilizado, sendo meios líquidos responsáveis pelo favorecimento da difusão das toxinas e meios sólidos associados a infecções prolongadas (SIFRI; BEGUN; AUSUBEL, 2005). Na morte lenta, o acúmulo de bactérias no intestino provoca distensão intestinal, seguida de invasão intracelular e também autofagia anormal (IRAZOQUI et al., 2010). Na chamada morte rápida, um exemplo de molécula produzida é a pioverdina, que causa depleção de ferro e disfunção mitocondrial, induzindo uma resposta de hipóxia e levando a morte (HAJDÚ; SZATHMÁRI; SÓTI, 2024; KANG et al., 2018; KIRIENKO et al., 2013). Já *S. aureus* é capaz de causar infecção no verme através da colonização do intestino, com inflamação do ânus, destruição das células intestinais, e conforme a doença progride, ocorre a destruição de órgãos internos e consequente morte (IRAZOQUI et al., 2010).

1.4.7. Dietas com glicose em *C. elegans*

Diferentes concentrações de glicose, que variam de 0,5-8% já foram administradas para os nematoides, assim como essa dieta foi administrada em diferentes tempos (ou estágios de desenvolvimento). De modo geral, vermes alimentados com altas concentrações de glicose tiveram uma redução na longevidade, apresentaram alterações no conteúdo e absorção de glicose, conteúdo de triglicerídeos, tamanho corporal, progênie e redução da locomoção (ALCÁNTAR-FERNÁNDEZ et al., 2018; CHOI, 2011; LEE; MURPHY; KENYON, 2009; SCHLOTTERER et al., 2009). Além disso, apresentaram aumento da produção de espécies reativas de oxigênio e estresse oxidativo (ALCÁNTAR-FERNÁNDEZ et al., 2018; SCHLOTTERER et al., 2009), bem como diminuição da capacidade de aprendizado e prejuízo neuronal (DE GUZMAN et al., 2022; MENDLER et al., 2017; PINKAS; LAWES; ASCHNER, 2018).

Quanto a investigação da relação de dietas com altas concentrações de glicose e infecções bacterianas, apenas dois estudos avaliaram esse tipo de relação. O estudo de Lavigne et al. (2013) utilizou uma cepa mutante de *C. elegans* (cepa DH26; *fer-15(b26)II*) que quando exposta a temperatura de 25°C torna-se infértil. A concentração de glicose utilizada no meio NGM foi de 2%, e

vermes em estágio L4 foram infectados com isolados clínicos de *S. aureus* e *E. coli*. Os vermes alimentados com glicose foram mais resistentes às infecções pelos dois patógenos avaliados do que vermes não alimentados com glicose, e esse efeito mediado pela glicose foi considerado dependente da ação de DAF-16. Já no estudo de Li et al. (2018), os vermes, em estágio L4, foram infectados com *Salmonella typhimurium* e uma concentração de 0,5% de glicose foi utilizada. A alimentação com glicose tornou os vermes mais suscetíveis a infecção por *S. typhimurium* e esse efeito foi atribuído a uma inibição de SKN-1.

1.4.8. Dieta de restrição em *C. elegans*

A dieta de restrição, caracterizada pela restrição de alimento sem que ocorra má nutrição é bastante utilizada em estudos que propõem investigar os efeitos dessa dieta na longevidade e no envelhecimento em *C. elegans*. (HOUTHOOFD; JOHNSON; VANFLETEREN, 2005). Diferentes tipos de dietas de restrição são utilizados, podendo ser administrada uma quantidade menor de bactérias através da diluição das culturas, meio axênico (ausência de bactéria) e utilizando cepas mutantes com deficiência na faringe como a DA1116 *eat-2* (*ad1116*), o que provoca a menor ingestão de alimento (BISHOP; GUARENTE, 2007; GREER; BRUNET, 2009; HOUTHOOFD et al., 2002).

Essas dietas levam a um aumento da longevidade, envolvendo diversos fatores, alguns associados a ativação de vias que promovem a homeostase mitocondrial ou de resposta ao estresse (BISHOP; GUARENTE, 2007; GREER; BRUNET, 2009; WEIR et al., 2017). A extensão da longevidade também está associada a uma redução da via TOR e um aumento da autofagia (HANSEN et al., 2008). Os efeitos benéficos da dieta de restrição para a saúde dos nematoides também foram reportados, onde vermes submetidos a dieta de restrição tiveram melhorias na locomoção e redução do acúmulo de lipofuscina (marcador de envelhecimento) (LOO et al., 2023). Além disso, esse tipo de dieta também pode preservar comportamentos saudáveis em vermes idosos, mantendo níveis altos de dopamina e serotonina (YIN et al., 2014).

Interessantemente, o estudo de Wu et al. (2019) demonstrou outro mecanismo envolvido na promoção da longevidade através da utilização de uma dieta de restrição: a modulação de uma via da imunidade inata (p38) e o fator de transcrição ATF-7. A longevidade depende que a atividade de ATF-7 esteja

reduzida e não é dependente da exposição a bactéria, mas sim da ativação via nutrientes.

A relação entre dieta de restrição e infecções bacterianas em *C. elegans* é pouco explorada. Em um estudo que associava o gene F-box, *fbxc-58* (regulador de imunidade), com os efeitos de dieta de restrição, vermes em dieta de restrição (*eat-2* mutantes) e vermes em dieta de restrição (*eat-2* mutantes) com RNAi para *fbxc-58* foram infectados com *P. aeruginosa*. Os vermes com o gene *fbxc-58* silenciado (RNAi) tiveram uma taxa menor de sobrevivência as infecções por *P. aeruginosa* que os vermes sem RNAi. Isto indica que o efeito da dieta de restrição na sobrevivência dos vermes a *P. aeruginosa* está relacionado ao gene *fbxc-58* (JEONG-HOON HAHM FARIDA et al., 2023).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Avaliar a influência de dietas com altas concentrações de glicose e dietas de restrição na fisiologia e na suscetibilidade de *C. elegans* a infecções bacterianas.

2.2. Objetivos específicos

- I. Revisar a literatura a respeito de como o modelo de *C. elegans* está sendo utilizado para a investigação da virulência de patógenos bacterianos humanos;
- II. Investigar o efeito de dietas com altas concentrações de glicose e dietas de restrição na fisiologia do nematoide;
- III. Avaliar a suscetibilidade de *C. elegans* a infecções por *P. aeruginosa* e *S. aureus* após serem submetidos as dietas com altas concentrações de glicose e dietas de restrição.

3. RESULTADOS

3.1. Artigo 1. *Caenorhabditis elegans* as a tool for the investigation of ESKAPE pathogens virulence

Será submetido ao periódico: Microbial Pathogenesis

Fator de Impacto: 3.5

Acesso: <https://www.sciencedirect.com/journal/microbial-pathogenesis>

Authors: Belisa Avila Rodrigues^{1,2}, Amanda Moreira de Barros¹, Viviane Horn de Melo¹, Victória Souza Ramos¹, Fernanda Cristina Possamai Rossatto¹, Vanessa Krüger Engers^{1,2}, Eduardo Rigon Zimmer³, Karine Rigon Zimmer^{1,2}.

3.2 Artigo 2. Effects of a high-glucose diet on *Caenorhabditis elegans* key biological functions and survival to bacterial infections

Publicado em ACS Ômega: <https://doi.org/10.1021/acsomega.5c12287>

3.3. Artigo 3. Dietary restriction affects physiological parameters and response to pathogens and their supernatants in *Caenorhabditis elegans*

Será submetido ao periódico: Applied and Environmental Microbiology

Fator de impacto: 3.9

Acesso: <https://journals.asm.org/journal/aem>

Authors: Belisa Avila Rodrigues, Amanda Moreira de Barros, Luisa Jacqueline Maboni, Nycole da Silva Guerra, Felipe Wachholz Bartz, Eduardo Rigon Zimmer, Karine Rigon Zimmer.

4. DISCUSSÃO

Este trabalho traz como pergunta central o seu próprio título: “A suscetibilidade de *Caenorhabditis elegans* a infecções bacterianas pode ser influenciada pela sua dieta?”. Para responder a esta questão foi utilizado o nematoide a fim de verificar a relação entre dietas e a resposta a infecções bacterianas, avaliando o seu impacto na fisiologia dos vermes e também como estes responderiam às infecções bacterianas após as dietas. Para isso, foram determinados dois tipos de dietas: uma dieta com alta concentração de glicose e uma dieta de restrição alimentar.

A escolha das dietas foi baseada em estudos prévios, levando em consideração aspectos metodológicos necessários para envolver posteriormente as infecções bacterianas. Portanto, para as dietas com altas concentrações de glicose uma concentração de 2% (correspondente a aproximadamente 111 mM de glicose) foi adicionada ao meio usual dos nematoides. Outros estudos que utilizaram essa concentração de glicose observaram efeitos na longevidade e em parâmetros fisiológicos dos animais (ALCÁNTAR-FERNÁNDEZ et al., 2018; GUSAROV et al., 2017). O tempo de administração das dietas e os estágios de desenvolvimento dos nematoides variam muito nas investigações desses tipos de dieta (ALCÁNTAR-FERNÁNDEZ et al., 2018). Mais de um tipo de dietas de restrição são utilizadas em *C. elegans* (CYPSE; KITZENBERG; PARK, 2013). Neste trabalho foi escolhida a diluição da cultura bacteriana como método, para evitar posteriores prejuízos no processo de infecção dos nematoides. Como a infecção se dá por via oral, mutantes com deficiência na faringe teriam maior dificuldade de serem infectados.

Neste trabalho, os vermes foram alimentados com a dieta com alta concentração de glicose, dieta de restrição e as dietas controle durante os estágios L1-L4. Sendo o estágio L4, considerado o melhor estágio para expor os animais aos patógenos bacterianos (e o mais utilizado em estudos de infecções bacterianas). Assim, quando os vermes atingiram este estágio (L4) foram retirados das dietas e avaliados os parâmetros fisiológicos bem como submetidos às infecções bacterianas.

Quanto às infecções bacterianas, foram selecionados dois patógenos humanos, considerados pela OMS como prioridade alta nas investigações para novas terapias antimicrobianas: *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (OMS, 2024). Como podemos perceber na seção de resultados (3.1) muitos fatores de virulência utilizados por esses patógenos para causar doença em humanos, também são utilizados para causar doença em *C. elegans*. Para as infecções bacterianas, um protocolo em meio líquido foi utilizado, tentando manter as mesmas condições para as infecções com ambos microrganismos, porém respeitando suas condições de cultivo prévias.

Parâmetros fisiológicos de *C. elegans* foram influenciados pelas dietas administradas. A dieta com alta concentração de glicose fornecida para os vermes influenciou o tempo do ciclo de defecação, o comprimento do corpo e a reprodução. Além disso, afetou a sinalização dopaminérgica e causou um aumento da expressão de *gst-4* (enzima glutathione S transferase 4; antioxidante) e a quantidade de lipídeos no organismo dos nematoides. Alguns desses parâmetros alterados podem influenciar indiretamente a suscetibilidade as infecções por *P. aeruginosa* e *S. aureus*, que ao contrário da hipótese inicial, sofreu menor alteração quando os animais foram previamente alimentados com glicose.

O tempo do ciclo de defecação reduzido pela alimentação com glicose observado nesse trabalho, gera um aumento na defecação. O aumento das contrações durante a defecação nos vermes, poderia ser um dos motivos da menor suscetibilidade a infecções bacterianas observada, especialmente por *S. aureus*. Sabe-se que a habilidade desse patógeno de causar doença está diretamente relacionada à sua capacidade de colonizar e se acumular no intestino dos vermes. Sendo assim, contrações mais frequentes poderiam dificultar este processo (IRAZOQUI et al., 2010; RAE et al., 2012).

O aumento do comprimento corporal dos vermes influenciado pela dieta com glicose também foi reportado em outros trabalhos. Embora, Guzman et al. (2022) tenham utilizado uma concentração maior de glicose (250 mM) e avaliado animais em estágio adulto, um aumento de 10% no comprimento dos animais foi observado quando estes foram alimentados com glicose. Alcántar-Fernández et al. (2018), investigaram a influência de dietas com glicose no tamanho corporal

dos vermes utilizando diferentes concentrações de glicose. A concentração de 100 mM (concentração mais próxima a utilizada no nosso trabalho) gerou um aumento no comprimento corporal de 17%. Porém, esta concentração de glicose também influenciou a área corporal, com animais 44% mais largos que os animais controle, diferentemente do que foi observado em nosso trabalho, onde não observamos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos na área corporal dos vermes.

Quando investigamos a influência da alimentação com glicose na reprodução de *C. elegans*, observamos uma redução de 27% na produção de progênie quando os animais foram alimentados com glicose, resultado semelhante ao encontrado por Salim & Rajini (2014) que utilizaram a mesma concentração de glicose, mas contabilizaram a quantidade de ovos postos. A redução na quantidade de ovos postos, influenciada pela alimentação com glicose (100mM), também foi observada por Morton et al. (2023), mas não nos trabalhos de Alcántar-Fernández et al. (2018) e Teshiba et al. (2016).

Cao & Aballay (2016) demonstraram que a sinalização neuronal dopaminérgica está envolvida no controle negativo das respostas imunes em *C. elegans*. Quando avaliamos vermes alimentados com altas concentrações de glicose, observamos que um número maior de vermes possuía algum tipo de dano neuronal dopaminérgico comparado aos vermes do grupo controle. Portanto, podemos hipotetizar que vermes previamente alimentados com altas concentrações de glicose, que possuíam danos na sinalização dopaminérgica, responderam melhor às infecções bacterianas, explicando a diferença na sobrevivência dos mesmos em relação aos vermes previamente alimentados com a dieta controle. O prejuízo no sistema dopaminérgico em *C. elegans*, resultante de uma alimentação com altas concentrações de glicose, também é reportado nos estudos de Guzman et al. (2022) e Pinkas et al. (2018), porém nestes trabalhos foram utilizadas concentrações de 250 mM e 400mM de glicose, respectivamente. Contrariamente, no trabalho de Morton et al. (2023) vermes alimentados com altas concentrações de glicose (100mM) não apresentaram neurodegeneração dopaminérgica.

Dietas com altas concentrações de glicose também foram associadas ao estresse oxidativo. Alcántar-Fernández et al. (2019) identificaram expressão

reduzida do gene *gst-4* em vermes alimentados com glicose (111 mM) porém, em trabalho anterior, o mesmo autor observou aumento de EROs e enzimas antioxidantes (ALCÁNTAR-FERNÁNDEZ et al., 2018). Em nosso trabalho, embora mais ensaios sejam necessários para confirmar esta hipótese, podemos inferir que houve um aumento de EROs nos animais alimentados com glicose e, conseqüentemente, um aumento das defesas antioxidantes indicado pelo aumento da expressão de GST-4. A partir disso, podemos inferir que quando os animais foram expostos aos patógenos, os vermes alimentados anteriormente com glicose tiveram uma vantagem em relação aos animais alimentados com a dieta controle, podendo responder melhor a EROs geradas pela interação com os patógenos.

Por fim, outro fator que pode ter influenciado a maior resistência dos nematoides previamente alimentados com glicose às infecções bacterianas é o aumento da quantidade de lipídeos no organismo dos vermes. O acúmulo de lipídeos provocado pela alimentação com 2% de glicose já foi reportado anteriormente (SAVOVA et al., 2022). Sabidamente, as defesas imunes frente aos patógenos necessitam de um maior aporte energético, sendo então todo o metabolismo do verme alterado para combater o processo infeccioso (ANDERSON; PUKKILA-WORLEY, 2020). Portanto, animais previamente alimentados com glicose puderam utilizar de uma maior quantidade de lipídeos para a defesa frente a *S. aureus* e *P. aeruginosa*.

A influência da dieta com alta concentração de glicose (2%) na suscetibilidade a infecção por *S. aureus* também foi avaliada no estudo de Lavigne et al. (2013). Mesmo com as diferenças metodológicas, como ensaio em meio sólido, os resultados provenientes deste trabalho vão ao encontro dos resultados obtidos no nosso trabalho, sendo os vermes alimentados com glicose mais resistentes a infecção por *S. aureus*. Além disso, o estudo de Lavigne et al. (2013) também demonstrou que os vermes alimentados com glicose foram mais resistentes a infecção por isolados clínicos de *E. coli*. De forma oposta, o estudo de Li et al. (2018) indicou que animais alimentados com glicose (0,5%) foram mais suscetíveis a infecções por *S. typhimurium*. Com isso, podemos levantar hipóteses de que a influência da alimentação com glicose está relacionada a

concentração utilizada e também ao tipo de patógeno, ou espécie, e o tipo de infecção e doença que este pode causar.

Embora contrário ao primeiramente hipotetizado e diferente do que ocorre em outros animais como *D. melanogaster* (DARBY et al., 2024), o efeito positivo no desfecho das infecções bacterianas, provocado pela administração de glicose aplicada nesse trabalho, pode gerar informações importantes para possíveis estratégias preventivas. Estudos futuros serão importantes para elucidar mecanismos vinculados a este efeito e à associação com a sinalização dopaminérgica, metabolismo de lipídeos e estresse oxidativo.

Quando investigamos os efeitos da DR na fisiologia de *C. elegans*, observamos que esta dieta ocasionou um aumento dos batimentos faríngeos, aumento do número de progênie e redução da quantidade de lipídeos no organismo dos vermes. A influência da DR em parâmetros fisiológicos do nematoide é pouco explorada, sendo esta uma dieta mais utilizada para investigar efeitos associados a aumento de longevidade (LOO et al., 2023). Além disso, a utilização de diferentes métodos de restrição dietética em *C. elegans* torna difícil a comparação dos resultados. A influência desta dieta nos batimentos faríngeos dos nematoides foi reportada no trabalho de revisão de Loo et al. (2023), onde eles identificaram dois estudos que avaliaram os batimentos faríngeos dos nematoides. Um deles mimetizou DR através da suplementação da cultura de *E. coli* OP50 com 50 μ M *Shatavarin IV* (fitomolécula bioativa) (SMITA et al., 2017), obtendo uma redução dos batimentos faríngeos, enquanto que no outro, a DR foi mimetizada através do uso de vermes mutantes super expressando o gene *pgph-2*, e obtendo um aumento dos batimentos faríngeos dos nematoides (SMITA et al., 2017).

Considerando a metodologia aplicada no nosso trabalho, podemos inferir que o aumento dos batimentos faríngeos dos vermes está relacionado a habilidade dos vermes de perceber o menor aporte de alimento. Como não obtivemos diferença no tamanho corporal dos vermes, o aumento dos batimentos faríngeos pode ser mais uma resposta adaptativa compensatória e não um indício de uma alimentação exacerbada.

O aumento da progênie dos vermes em DR, também foi reportada no estudo de Lenaerts et al. (2008) que utilizou o mesmo princípio metodológico

que o nosso estudo (diluição de cultura bacteriana) mas um tipo de meio diferente. Este aumento na produção de progênie pode estar relacionado também a uma resposta adaptativa. Considerando que a DR poderia ter um efeito hormético, como sugerido por Masoro (2007), o leve estresse gerado, levou os vermes a produzirem mais progênie, como mecanismo de sobrevivência.

Outro parâmetro influenciado pela DR nos nematoides foi a quantidade de lipídeos no organismo. A redução do aporte lipídico também foi observada em outros trabalhos, onde foi relacionada à via TOR (BAR et al., 2016; CHARAR; METSUYANIM-COHEN; BAR, 2021).

Quanto às infecções bacterianas, animais previamente submetidos a DR sobreviveram mais as infecções por *S. aureus*. A redução na quantidade de lipídeos ocasionada pela DR já foi associada a redução da via TOR (BAR et al., 2016). A redução desta via também pode levar a um aumento da autofagia, e esta por sua vez, é um dos mecanismos de defesa imune utilizados pelos vermes para defesa frente a infecções por *S. aureus* (HANSEN et al., 2008). Até então, não foram encontrados estudos que avaliassem a relação da DR e infecções por *S. aureus* em *C. elegans*. Como não observamos influência da DR na resposta dos vermes a infecção por *P. aeruginosa*, podemos sugerir que o efeito benéfico da DR poderia estar associado ao tipo de infecção e doença causada pelos patógenos, visto que *S. aureus* está mais associado a colonização intestinal dos vermes e *P. aeruginosa* além da colonização intestinal, também utiliza a liberação de moléculas (IRAZOQUI et al., 2010; KIRIENKO et al., 2013).

Com isso, além da infecção com células bacterianas presentes e viáveis, vermes previamente alimentados com DR também foram expostos as moléculas geradas pelos patógenos bacterianos (através do sobrenadante das culturas) em monoculturas e em co-cultura. As moléculas obtidas da co-cultura de *P. aeruginosa* e *S. aureus* tiveram um efeito deletério maior aos vermes em comparação as moléculas provenientes das monoculturas. Isto pode ser explicado pela já descrita competição existente entre esses microrganismos quando juntos em cultivo (WANG et al., 2023). Na exposição as moléculas obtidas da co-cultura dos patógenos, a sobrevivência de vermes previamente alimentados com a DR foi maior do que a de vermes alimentados com a dieta

controle, o que não aconteceu com as moléculas obtidas das monoculturas. Podemos hipotetizar que as moléculas liberadas na co-cultura, por serem mais agressivas ao hospedeiro, exigiram uma resposta de defesa maior dos vermes, e aqueles previamente alimentados pela DR, responderam melhor aos danos ocasionados pelas moléculas.

Da mesma forma ao mencionado para as dietas com glicose, estudos futuros a fim de explicar os mecanismos envolvidos na proteção gerada pela DR a infecções por *S. aureus* e exposição a moléculas de co-cultura de *P. aeruginosa* e *S. aureus* serão necessários. Contudo este trabalho fornece informações extremamente importantes sobre a relação entre dietas e infecções bacterianas em *C. elegans*, e responde à pergunta título deste trabalho, indicando que a suscetibilidade de *C. elegans* a infecções por *P. aeruginosa* e *S. aureus* é influenciada por dietas com altas concentrações de glicose e dietas de restrição.

5. CONCLUSÕES

Infecções bacterianas provocadas por patógenos clinicamente importantes, como grande parte do grupo ESKAPE, podem ser investigadas utilizando o modelo alternativo de *C. elegans*. Esse nematoide também demonstrou ser um modelo adequado para associar infecções bacterianas e dietas com glicose e dietas de restrição.

Dietas com altas concentrações de glicose em *C. elegans* afetaram o ciclo de defecação dos vermes, o comprimento do corpo, reprodução, sinalização dopaminérgica, expressão de GST-4 e a quantidade de lipídeos no organismo. Dietas de restrição em *C. elegans* afetaram os batimentos faríngeos, a reprodução e quantidade de lipídeos no organismo dos vermes.

Animais previamente alimentados com glicose foram menos suscetíveis a infecções por *S. aureus* e *P. aeruginosa*, enquanto que animais previamente alimentados com dieta de restrição foram menos suscetíveis a infecções por *S. aureus*, e a exposição a moléculas provenientes da co-cultura de *P. aeruginosa* e *S. aureus*.

Os dados gerados neste trabalho beneficiam a comunidade científica, especialmente a de *C. elegans*, trazendo dados novos e de grande importância. Até então, este é o primeiro trabalho utilizando o modelo a relatar uma relação entre dieta com altas concentrações de glicose e infecções por *P. aeruginosa*, bem como dietas de restrição e infecções por *S. aureus* e exposição a moléculas de co-cultura de *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Este trabalho traz informações importantes a respeito do papel de diferentes dietas na suscetibilidade a infecções bacterianas, podendo auxiliar no desenvolvimento de novas intervenções preventivas e/ou de tratamento nos processos infecciosos bacterianos. Além disso, a execução deste trabalho consolidou a implementação do modelo alternativo de *C. elegans* no grupo de pesquisa Biofilmes e Modelos Alternativos (BioModal), e conseqüentemente na UFCSPA.

6. PERSPECTIVAS

A curto prazo será interessante avaliar alguns parâmetros como:

- (I) a carga bacteriana dos vermes após as infecções bacterianas;
- (II) a quantificação de parâmetros bioquímicos como níveis de glicose e triglicerídeos;
- (III) o envolvimento do fator de transcrição SKN-1 nos efeitos das dietas com glicose.

A longo prazo, será interessante responder a novas perguntas geradas, como:

- (I) Quais são os mecanismos moleculares envolvidos na influência das dietas nas infecções bacterianas?
- (II) A influência das dietas na suscetibilidade às infecções bacterianas pode ser patógeno específica?
- (III) Os efeitos provocados pela dieta com glicose poderiam ser concentração dependentes?
- (IV) Os efeitos das dietas são transientes ou poderiam ser transmitidos entre gerações?

7. REFERÊNCIAS

- ALCÁNTAR-FERNÁNDEZ, Jonathan et al. *Caenorhabditis elegans* respond to high-glucose diets through a network of stress-responsive transcription factors. **PLOS ONE**, v. 13, n. 7, p. e0199888, 10 jul. 2018. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0199888>>.
- _____. High-glucose diets induce mitochondrial dysfunction in *Caenorhabditis elegans*. **PLOS ONE**, v. 14, n. 12, p. e0226652, 17 dez. 2019. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0226652>>.
- ALTUN, Zeynep F.; HALL, David H. WormAtlas Hermaphrodite Handbook - Introduction. **WormAtlas**, p. 1–16, jun. 2009. Disponível em: <<http://www.wormatlas.org/hermaphrodite/introduction/Introframeset.html>>.
- _____. WormAtlas Hermaphrodite Handbook - Nervous System - General Description. **WormAtlas**, p. 1–47, out. 2011. Disponível em: <<http://www.wormatlas.org/hermaphrodite/nervous/Neuroframeset.html>>.
- AMINOV, Rustam I. A brief history of the antibiotic era: Lessons learned and challenges for the future. **Frontiers in Microbiology**, v. 1, n. DEC, p. 1–7, 2010.
- ANDERSON, Sarah M.; PUKKILA-WORLEY, Read. Immunometabolism in *Caenorhabditis elegans*. **PLoS Pathogens**, v. 16, n. 10, p. 4–10, 2020.
- ANYANFUL, Akwasi et al. Conditioning Protects *C. elegans* from Lethal Effects of Enteropathogenic *E. coli* by Activating Genes that Regulate Lifespan and Innate Immunity. **Cell Host & Microbe**, v. 5, n. 5, p. 450–462, maio 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2009.04.012>>.
- APFELD, Javier; ALPER, Scott. What Can We Learn About Human Disease from the Nematode *C. elegans*? In: DISTEFANO, Johanna K. (Org.). **Methods Mol Biol**. Methods in Molecular Biology. New York, NY: Springer New York, 2018. v. 1706. p. 53–75. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-7471-9_4>.
- ARMBRUSTER, Catherine R. et al. *Staphylococcus aureus* protein a mediates interspecies interactions at the cell surface of *Pseudomonas aeruginosa*. **mBio**, v. 7, n. 3, 2016.
- AVERY, Leon; YOU, Young Jai. *C. elegans* feeding. **WormBook : the online review of C. elegans biology**, p. 1–23, 2012.
- BAR, Daniel Z. et al. Cell size and fat content of dietary-restricted *Caenorhabditis elegans* are regulated by *atx-2*, an mTOR repressor. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 113, n. 32, p. E4620–E4629, 2016.
- BERKLEY, James A. Bacterial infections and nutrition: A primer. In: Nutrition and Infectious Diseases. HUMPHRIES, Debbie L.; SCOTT, Marilyn E.; VERMUND, Sten H. (Org.). **Nutr. Infect. Dis**. Cham: Springer International Publishing, 2021. p. 113–132. Disponível em: <<https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-56913-6>>.
- BISHOP, Nicholas A.; GUARENTE, Leonard. Two neurons mediate diet-restriction-induced longevity in *C. elegans*. **Nature**, v. 447, n. 7144, p. 545–549, maio 2007. Disponível em: <<http://www.nature.com/articles/nature05904>>.
- BREIDENSTEIN, Elena B.M.; DE LA FUENTE-NÚÑEZ, César; HANCOCK, Robert E.W. *Pseudomonas aeruginosa*: All roads lead to resistance. **Trends in Microbiology**, v. 19, n. 8, p. 419–426, 2011.
- BRENNER, S. The genetics of *Caenorhabditis elegans*. **Genetics**, v. 77, n. 1, p.

71–94, 1974.

CAO, Xiou; ABALLAY, Alejandro. Neural Inhibition of Dopaminergic Signaling Enhances Immunity in a Cell-Non-autonomous Manner. **Current Biology**, v. 26, n. 17, p. 2329–2334, set. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2016.06.036>>.

CERVANTES-GARCÍA, Estrella et al. Infections of diabetic foot ulcers with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Lower Extremity Wounds**, v. 14, n. 1, p. 44–49, 2015.

CHARAR, Chayki; METSUYANIM-COHEN, Sally; BAR, Daniel Z. Lamin regulates the dietary restriction response via the mTOR pathway in *Caenorhabditis elegans*. **Journal of Cell Science**, v. 134, n. 17, p. 0–11, 2021.

CHIU, Hui et al. *C. elegans* as a genetic model to identify novel cellular and molecular mechanisms underlying nervous system regeneration. **Cell Adhesion and Migration**, v. 5, n. 5, p. 387–394, 2011.

CHOI, Shin Sik. High glucose diets shorten lifespan of *Caenorhabditis elegans* via ectopic apoptosis induction. **Nutrition Research and Practice**, v. 5, n. 3, p. 214, 2011. Disponível em: <<https://e-nrp.org/DOLx.php?id=10.4162/nrp.2011.5.3.214>>.

COLLINS, Nicholas; BELKAID, Yasmine. Control of immunity via nutritional interventions. **Immunity**, v. 55, n. 2, p. 210–223, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.01.004>>.

CORSI, Ann K. A Transparent window into biology: A primer on *Caenorhabditis elegans*. **WormBook**, p. 1–31, 18 jun. 2015. Disponível em: <http://www.wormbook.org/chapters/www_celegansintro/celegansintro.html>.

CROUSILLES, Audrey et al. Which microbial factors really are important in *Pseudomonas aeruginosa* infections? **Future Microbiology**, v. 10, n. 11, p. 1825–1836, 2015.

CYPSEY, James R.; KITZENBERG, David; PARK, Sang-Kyu. Dietary restriction in *C. elegans*: Recent advances. **Experimental Gerontology**, v. 48, n. 10, p. 1014–1017, out. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2013.02.018>>.

DALLIÈRE, Nicolas et al. *Caenorhabditis elegans* Feeding Behaviors. **Oxford Res. Encycl. Neurosci.** [S.l.]: Oxford University Press, 2017. p. 1–34. Disponível em:

<<http://neuroscience.oxfordre.com/view/10.1093/acrefore/9780190264086.001.0001/acrefore-9780190264086-e-190>>.

DARBY, Andrea M. et al. High sugar diets can increase susceptibility to bacterial infection in *Drosophila melanogaster*. **PLOS Pathogens**, v. 20, n. 8, p. e1012447, 12 ago. 2024. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1012447>>. Acesso em: 28 ago. 2024.

DARWITZ, Benjamin P.; GENITO, Christopher J.; THURLOW, Lance R. Triple threat: how Diabetes results in worsened bacterial infections. **Infection and immunity**, v. 92, n. 9, p. e0050923, 2024.

DASGUPTA, Madhumanti et al. NHR-49 Transcription Factor Regulates Immunometabolic Response and Survival of *Caenorhabditis elegans* during *Enterococcus faecalis* Infection. **Infection and Immunity**, v. 88, n. 8, p. 1–16, 1 jun. 2020. Disponível em: <<https://iai.asm.org/content/88/8/e00130-20>>.

DE GUZMAN, Arvie Camille V. et al. High-Glucose Diet Attenuates the Dopaminergic Neuronal Function in *C. elegans*, Leading to the Acceleration of the Aging Process. **ACS Omega**, v. 7, n. 36, p. 32339–32348, 13 set. 2022.

Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsomega.2c03384>>.

ESTRADA, José Antonio; CONTRERAS, Irazú. Nutritional modulation of immune and central nervous system homeostasis: The role of diet in development of neuroinflammation and neurological disease. **Nutrients**, v. 11, n. 5, 2019.

FONTANA, Luigi; PARTRIDGE, Linda. Promoting Health and Longevity through Diet: From Model Organisms to Humans. **Cell**, v. 161, n. 1, p. 106–118, mar. 2015. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2015.02.020>>.

FRÉZAL, Lise; FÉLIX, Marie Anne. *C. elegans* outside the Petri dish. **eLife**, v. 4, p. 1–14, 2015.

GREER, Eric L; BRUNET, Anne. Different dietary restriction regimens extend lifespan by both independent and overlapping genetic pathways in *C. elegans*. **Aging Cell**, v. 8, n. 2, p. 113–127, abr. 2009. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1111/j.1474-9726.2009.00459.x>>.

GUSAROV, Ivan et al. Glycogen controls *Caenorhabditis elegans* lifespan and resistance to oxidative stress. **Nature Communications**, #analisetranscriptomica, v. 8, n. May 2016, p. 1–12, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/ncomms15868>>.

HAHM, Jeong Hoon et al. Longevity through diet restriction and immunity. **BMB Reports**, v. 56, n. 10, p. 537–544, 2023.

HAJDÚ, Gábor; SZATHMÁRI, Csenge; SÓTI, Csaba. Modeling Host–Pathogen Interactions in *C. elegans*: Lessons Learned from *Pseudomonas aeruginosa* Infection. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 13, p. 7034, 27 jun. 2024. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/1422-0067/25/13/7034>>.

HANSEN, Malene et al. A role for autophagy in the extension of lifespan by dietary restriction in *C. elegans*. **PLoS Genetics**, v. 4, n. 2, 2008.

HART, Anne. Behavior. **WormBook**, v. 31, n. 2, p. 221–226, 2006. Disponível em: <http://www.wormbook.org/chapters/www_behavior/behavior.html>.

HOLT, Richard I.G. et al. Diabetes and infection: review of the epidemiology, mechanisms and principles of treatment. **Diabetologia**, v. 67, n. 7, p. 1168–1180, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00125-024-06102-x>>.

HOUTHOOFD, Koen et al. Axenic growth up-regulates mass-specific metabolic rate, stress resistance, and extends life span in *Caenorhabditis elegans*. **Experimental Gerontology**, v. 37, n. 12, p. 1371–1378, 2002.

HOUTHOOFD, Koen; JOHNSON, Thomas E; VANFLETEREN, Jacques R. Dietary Restriction in the Nematode *Caenorhabditis elegans*. **The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 60, n. 9, p. 1125–1131, 1 set. 2005. Disponível em: <<https://academic.oup.com/biomedgerontology/article-lookup/doi/10.1093/gerona/60.9.1125>>.

HU, Patrick J. Dauer. **WormBook : the online review of C. elegans biology**, n. 734, p. 1–19, 2007.

HUEMER, Markus et al. Antibiotic resistance and persistence—Implications for human health and treatment perspectives. **EMBO reports**, v. 21, n. 12, p. 1–24, 2020.

INOUE, Hideki et al. The *C. elegans* p38 MAPK pathway regulates nuclear localization of the transcription factor SKN-1 in oxidative stress response. **Genes & Development**, v. 19, n. 19, p. 2278–2283, 1 out. 2005. Disponível em: <<http://genesdev.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/gad.1324805>>.

IRAZOQUI, Javier E. et al. Distinct Pathogenesis and Host Responses during Infection of *C. elegans* by *P. aeruginosa* and *S. aureus*. **PLoS Pathogens**, v. 6,

n. 7, p. e1000982, 1 jul. 2010. Disponível em: <<https://dx.plos.org/10.1371/journal.ppat.1000982>>.

JANSEN, W. T.M. et al. Hydrogen peroxide-mediated killing of *Caenorhabditis elegans* by *Streptococcus pyogenes*. **Infection and Immunity**, v. 70, n. 9, p. 5202–5207, 2002.

JENKINS, Amy et al. Differential Expression and Roles of *Staphylococcus aureus* Virulence Determinants during Colonization and Disease. **mBio**, v. 6, n. 1, p. 1–10, 17 fev. 2015. Disponível em: <<https://mbio.asm.org/content/6/1/e02272-14>>.

JEONG-HOON HAHM FARIDA et al. The innate immune signaling component FBXC-58 mediates dietary restriction effects on healthy aging in *Caenorhabditis elegans*. **Aging**, v. 15, n. 1, p. 21–36, 2023.

JORDANA-LLUCH, Elena et al. A Simple Polymicrobial Biofilm Keratinocyte Colonization Model for Exploring Interactions Between Commensals, Pathogens and Antimicrobials. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, n. February, p. 1–12, 2020.

JOSHI, Kishore K; MATLACK, Tarmie L; RONGO, Christopher. Dopamine signaling promotes the xenobiotic stress response and protein homeostasis. **The EMBO Journal**, v. 35, n. 17, p. 1885–1901, 3 set. 2016. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.15252/embj.201592524>>.

KALETSKY, Rachel et al. *C. elegans* interprets bacterial non-coding RNAs to learn pathogenic avoidance. **Nature**, v. 4, n. February, 9 set. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2699-5>>.

KAMER, Amal M.Abo et al. Antibacterial, antibiofilm, and anti-quorum sensing activities of pyocyanin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: in vitro and in vivo study. **BMC Microbiology**, v. 23, n. 1, p. 1–19, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12866-023-02861-6>>.

KANG, Donghoon et al. Pyoverdine, a siderophore from *Pseudomonas aeruginosa*, translocates into *C. elegans*, removes iron, and activates a distinct host response. **Virulence**, v. 9, n. 1, p. 804–817, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/21505594.2018.1449508>>.

KAWLI, Trupti; HE, Fanglian; TAN, M.-W. It takes nerves to fight infections: insights on neuro-immune interactions from *C. elegans*. **Disease Models & Mechanisms**, v. 3, n. 11–12, p. 721–731, 1 nov. 2010. Disponível em: <<http://dmm.biologists.org/cgi/doi/10.1242/dmm.003871>>.

KIM, Wooseong et al. Strategies against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* persists. **Future Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 7, p. 779–794, 2018.

KIRIENKO, Natalia V. et al. *Pseudomonas aeruginosa* disrupts *Caenorhabditis elegans* iron homeostasis, causing a hypoxic response and death. **Cell Host and Microbe**, v. 13, n. 4, p. 406–416, 2013.

KUMAR, Arun et al. *Caenorhabditis elegans*: a model to understand host–microbe interactions. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 77, n. 7, p. 1229–1249, 4 abr. 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00018-019-03319-7>>.

LAVIGNE, Jean-Philippe et al. Influence of a high-glucose diet on the sensitivity of *Caenorhabditis elegans* towards *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* strains. **Microbes and Infection**, v. 15, n. 8–9, p. 540–549, jul. 2013. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.micinf.2013.04.006>>.

LEE, Seung-Jae; MURPHY, Coleen T.; KENYON, Cynthia. Glucose Shortens the Life Span of *C. elegans* by Downregulating DAF-16/FOXO Activity and Aquaporin Gene Expression. **Cell Metabolism**, #analisetranscriptomica, v. 10, n. 5, p. 379–391, nov. 2009. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2009.10.003>>.

LEMIEUX, George A.; ASHRAFI, Kaveh. Neural Regulatory Pathways of Feeding and Fat in *Caenorhabditis elegans*. **Annual Review of Genetics**, v. 49, p. 413–438, 2015.

LENAERTS, Isabelle et al. Dietary restriction of *Caenorhabditis elegans* by axenic culture reflects nutritional requirement for constituents provided by metabolically active microbes. **Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 63, n. 3, p. 242–252, 2008.

LI, Le et al. Glucose negatively affects Nrf2/SKN-1-mediated innate immunity in *C. elegans*. **Aging**, v. 10, n. 11, p. 3089–3103, 15 nov. 2018. Disponível em: <<https://www.aging-us.com/lookup/doi/10.18632/aging.101610>>.

LISTER, Jessica L.; HORSWILL, Alexander R. *Staphylococcus aureus* biofilms: Recent developments in biofilm dispersal. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 4, n. DEC, p. 1–9, 2014.

LOO, Jazween et al. Effect of dietary restriction on health span in *Caenorhabditis elegans*: A systematic review. **Experimental Gerontology**, v. 182, n. July, 2023.

LOPEZ-LOPEZ, Nallely et al. Type-2 diabetes alters the basal phenotype of human macrophages and diminishes their capacity to respond, internalise, and control Mycobacterium tuberculosis. **Memorias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 4, p. 1–11, 2018.

MAHONEY, Timothy R. et al. Intestinal signaling to GABAergic neurons regulates a rhythmic behavior in *Caenorhabditis elegans*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 105, n. 42, p. 16350–16355, 2008.

MARTINEAU, Céline N.; KIRIENKO, Natalia V.; PUJOL, Nathalie. Innate immunity in *C. elegans*. **Current Topics in Developmental Biology**, v. 144, p. 309–351, 2021.

MASORO, Edward J. Role of Hormesis in Life Extension by Caloric Restriction. **Dose-Response**, v. 5, n. 2, p. dose-response.0, 2007.

MCDONALD, Paul W. et al. Dopamine Signaling Architecture in *Caenorhabditis elegans*. **Cellular and Molecular Neurobiology**, v. 26, n. 4–6, p. 591–616, 20 nov. 2006. Disponível em: <<http://link.springer.com/10.1007/s10571-006-9003-6>>.

MENDLER, Michael et al. Reduction in ins-7 gene expression in non-neuronal cells of high glucose exposed *Caenorhabditis elegans* protects from reactive metabolites, preserves neuronal structure and head motility, and prolongs lifespan. **Journal of Diabetes and its Complications**, v. 31, n. 2, p. 304–310, fev. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2016.09.014>>.

MENEELY, Philip M.; DAHLBERG, Caroline L.; ROSE, Jacqueline K. Working with Worms: *Caenorhabditis elegans* as a Model Organism. **Current Protocols Essential Laboratory Techniques**, v. 19, n. 1, p. 1–35, 3 dez. 2019. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpet.35>>.

MIRANDA-VIZUETE, Antonio; VEAL, Elizabeth A. *Caenorhabditis elegans* as a model for understanding ROS function in physiology and disease. **Redox Biology**, v. 11, n. December 2016, p. 708–714, abr. 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.redox.2016.12.020>>.

MOORMEIER, Derek E; BAYLES, Kenneth W. *Staphylococcus aureus* biofilm: a complex developmental organism. **Molecular Microbiology**, v. 104, n. 3, p. 365–376, maio 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5397344/pdf/nihms848523.pdf>>.

MORTON, Katherine S. et al. Chronic high-sugar diet in adulthood protects *Caenorhabditis elegans* from 6-OHDA-induced dopaminergic neurodegeneration. **BMC Biology**, v. 21, n. 1, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1186/s12915-023-01733-9>>.

MYLONAKIS, Eleftherios et al. Killing of *Caenorhabditis elegans* by *Cryptococcus neoformans* as a model of yeast pathogenesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 99, n. 24, p. 15675–15680, 2002.

NASS, Richard; BLAKELY, Randy D. THE CAENORHABDITIS ELEGANS DOPAMINERGIC SYSTEM: Opportunities for Insights into Dopamine Transport and Neurodegeneration. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 43, n. 1, p. 521–544, abr. 2003. Disponível em: <<http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.135934>>.

NOTO, Michael J. et al. Mechanisms of pyocyanin toxicity and genetic determinants of resistance in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**, v. 199, n. 17, p. 1–13, 2017.

OMS. **WHO bacterial priority pathogens list, 2024**. [S.l: s.n.], 2024. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789240093461>>.

ORAZI, Giulia; O'TOOLE, George A. *Pseudomonas aeruginosa* Alters *Staphylococcus aureus* Sensitivity to Vancomycin in a Biofilm Model of Cystic Fibrosis Infection. **mBio**, v. 8, n. 4, p. 1–17, 6 set. 2017. Disponível em: <<https://mbio.asm.org/content/8/4/e00873-17>>.

PALMA, Carla et al. Caloric Restriction Promotes Immunometabolic Reprogramming Leading to Protection from Tuberculosis. **Cell Metabolism**, v. 33, n. 2, p. 300–318.e12, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.12.016>>.

PERCIVAL, Steven L. et al. Healthcare-associated infections, medical devices and biofilms: risk, tolerance and control. **Journal of Medical Microbiology**, v. 64, n. 4, p. 323–334, 1 abr. 2015. Disponível em: <<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.000032>>.

PINKAS, Adi; LAWES, Michael; ASCHNER, Michael. System-specific neurodegeneration following glucotoxicity in the *C. elegans* model. **NeuroToxicology**, v. 68, n. July, p. 88–90, set. 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2018.07.005>>.

PORTA-DE-LA-RIVA, Montserrat et al. Basic *Caenorhabditis elegans* Methods: Synchronization and Observation. **Journal of Visualized Experiments**, n. 64, p. 1–9, 10 jun. 2012. Disponível em: <<https://app.jove.com/t/4019>>.

POUDEL, Ak Narayan et al. **The economic burden of antibiotic resistance: A systematic review and meta-analysis**. [S.l: s.n.], 2023. v. 18. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0285170>>.

PUKKILA-WORLEY, Read; AUSUBEL, Frederick M.; MYLONAKIS, Eleftherios. *Candida albicans* infection of *Caenorhabditis elegans* induces antifungal immune defenses. **PLoS Pathogens**, v. 7, n. 6, 2011.

PUKKILA-WORLEY, Read; AUSUBEL, Frederick M. Immune defense mechanisms in the *Caenorhabditis elegans* intestinal epithelium. **Current Opinion in Immunology**, v. 24, n. 1, p. 3–9, fev. 2012. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0952791511001506>>.

RAE, Robbie et al. The importance of being regular: *Caenorhabditis elegans* and

Pristionchus pacificus defecation mutants are hypersusceptible to bacterial pathogens. **International Journal for Parasitology**, v. 42, n. 8, p. 747–753, 2012. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpara.2012.05.005>>.

ROSELLI, Marianna et al. *Caenorhabditis elegans* and probiotics interactions from a longevity perspective. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 20, p. 1–14, 2019.

SALAM, Md. Abdus et al. Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. **Healthcare**, v. 11, n. 13, p. 1946, 5 jul. 2023. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2227-9032/11/13/1946>>.

SALIM, Chinnu; RAJINI, P.S. Glucose feeding during development aggravates the toxicity of the organophosphorus insecticide Monocrotophos in the nematode, *Caenorhabditis elegans*. **Physiology & Behavior**, v. 131, p. 142–148, maio 2014. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.04.022>>.

SANTAJIT, Sirijan; INDRAWATTANA, Nitaya. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **BioMed Research International**, v. 2016, n. 1155, p. 1–8, 2016. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/bmri/2016/2475067/>>.

SANYAL, Suparna et al. Dopamine modulates the plasticity of mechanosensory responses in *Caenorhabditis elegans*. **EMBO Journal**, v. 23, n. 2, p. 473–482, 2004.

SAVOVA, Martina S. et al. Betulinic acid counteracts the lipid accumulation in *Caenorhabditis elegans* by modulation of nhr-49 expression. **Biomedicine and Pharmacotherapy**, v. 156, n. September, p. 113862, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113862>>.

SCHLOTTERER, Andreas et al. *C. elegans* as Model for the Study of High Glucose- Mediated Life Span Reduction. **Diabetes**, v. 58, n. 11, p. 2450–2456, 1 nov. 2009. Disponível em: <<http://diabetes.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/db09-0567>>.

SHTONDA, Boris Borisovich. Dietary choice behavior in *Caenorhabditis elegans*. **Journal of Experimental Biology**, v. 209, n. 1, p. 89–102, 1 jan. 2006. Disponível em: <<http://jeb.biologists.org/cgi/doi/10.1242/jeb.01955>>.

SIFRI, Costi D. et al. *Caenorhabditis elegans* as a Model Host for *Staphylococcus aureus* Pathogenesis. **Infection and Immunity**, v. 71, n. 4, p. 2208–2217, abr. 2003. Disponível em: <<https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.71.4.2208-2217.2003>>.

SIFRI, Costi D.; BEGUN, Jakob; AUSUBEL, Frederick M. The worm has turned - Microbial virulence modeled in *Caenorhabditis elegans*. **Trends in Microbiology**, v. 13, n. 3, p. 119–127, 2005.

SINGH, Jogender; ABALLAY, Alejandro. Neural control of behavioral and molecular defenses in *C. elegans*. **Current opinion in neurobiology**, v. 62, p. 34–40, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.10.012>>.

SMITA, Shachi Shuchi et al. Shatavarin IV elicits lifespan extension and alleviates Parkinsonism in *Caenorhabditis elegans*. **Free Radical Research**, v. 51, n. 11–12, p. 954–969, 2017.

STEFANI, S. et al. Relevance of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 307, n. 6, p. 353–362, 2017. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2017.07.004>>.

STUHR, Nicole L; CURRAN, Sean P. Bacterial diets differentially alter lifespan and healthspan trajectories in *C. elegans*. **Communications Biology**, v. 3, n. 1,

p. 653, 6 dez. 2020. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1038/s42003-020-01379-1>>.

SULSTON, J.; DEW, M.; BRENNER, S. Dopaminergic neurons in the nematode *Caenorhabditis elegans*. **The Journal of Comparative Neurology**, v. 163, n. 2, p. 215–226, 15 set. 1975. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/cne.901630207>>.

TAN, Man Wah; MAHAJAN-MIKLOS, Shalina; AUSUBEL, Frederick M. Killing of *Caenorhabditis elegans* by *Pseudomonas aeruginosa* used to model mammalian bacterial pathogenesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 96, n. 2, p. 715–720, 1999.

TESHIBA, Eri; MIYAHARA, Kohji; TAKEYA, Hiroyuki. Glucose-induced abnormal egg-laying rate in *Caenorhabditis elegans*. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 80, n. 7, p. 1436–1439, 2 jul. 2016. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1080/09168451.2016.1158634>>.

The *C. Elegans* Sequencing Consortium. Genome Sequence of the Nematode *C. elegans*: A Platform for Investigating Biology. **Science**, v. 282, n. 5396, p. 2012–2018, 11 dez. 1998. Disponível em: <<https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.282.5396.2012>>.

TIMMONS, Lisa; COURT, Donald L.; FIRE, Andrew. Ingestion of bacterially expressed dsRNAs can produce specific and potent genetic interference in *Caenorhabditis elegans*. **Gene**, v. 263, n. 1–2, p. 103–112, jan. 2001. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378111900005795>>.

TISSENBAUM, Heidi A. DAF-16: FOXO in the Context of *C. elegans*. **Curr. Top. Dev. Biol.** 1. ed. [S.l.]: Elsevier Inc., 2018. v. 127. p. 1–21. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1016/bs.ctdb.2017.11.007>>.

VANIN, Ana Paula et al. Neuroprotective potential of Cannabis sativa-based oils in *Caenorhabditis elegans*. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-022-19598-3>>.

WANG, Grace Z. et al. Staphylococcal secreted cytotoxins are competition sensing signals for *Pseudomonas aeruginosa*. **bioRxiv**, p. 2023.01.29.526047, 2023. Disponível em: <<https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.29.526047v1%0Ahttps://www.biorxiv.org/content/10.1101/2023.01.29.526047v1.abstract>>.

WANG, Xiong et al. Effects of excess sugars and lipids on the growth and development of *Caenorhabditis elegans*. **Genes & Nutrition**, v. 15, n. 1, p. 1, 29 dez. 2020. Disponível em: <<https://genesandnutrition.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12263-020-0659-1>>.

WANI, Khursheed A.; GOSWAMY, Debanjan; IRAZOQUI, Javier E. Nervous system control of intestinal host defense in *C. elegans*. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 62, p. 1–9, jun. 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.conb.2019.11.007>>.

WEIR, Heather J. et al. Dietary Restriction and AMPK Increase Lifespan via Mitochondrial Network and Peroxisome Remodeling. **Cell Metabolism**, v. 26, n. 6, p. 884–896.e5, dez. 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.09.024>>.

WONG, Yee Chin et al. Genetic determinants associated with *in vivo* survival of *Burkholderia cenocepacia* in the *Caenorhabditis elegans* model. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, n. MAY, p. 1–14, 2018.

WU, Qi et al. Dietary regulation in health and disease. **Signal Transduction and**

Targeted Therapy, v. 7, n. 1, 2022.

WU, Ziyun et al. Dietary Restriction Extends Lifespan through Metabolic Regulation of Innate Immunity. **Cell Metabolism**, v. 29, n. 5, p. 1192- 1205.e8, maio 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2019.02.013>>.

YADAV, Mukesh K. et al. In vitro multi-species biofilms of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* and their host interaction during in vivo colonization of an otitis media rat model. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 7, n. APR, p. 1–21, 2017.

YIN, J.-A. et al. Longevity Manipulations Differentially Affect Serotonin/Dopamine Level and Behavioral Deterioration in Aging *Caenorhabditis elegans*. **Journal of Neuroscience**, v. 34, n. 11, p. 3947–3958, 12 mar. 2014. Disponível em: <<http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.4013-13.2014>>.

ZEČIĆ, Aleksandra; BRAECKMAN, Bart P. DAF-16/FoxO in *Caenorhabditis elegans* and Its Role in Metabolic Remodeling. **Cells**, v. 9, n. 1, p. 109, 2 jan. 2020. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2073-4409/9/1/109>>.

ZHANG, Rui; HOU, Aixin. Host-Microbe Interactions in *Caenorhabditis elegans*. **ISRN Microbiology**, v. 2013, p. 1–7, 2013. Disponível em: <<https://www.hindawi.com/archive/2013/356451/>>.

APÊNDICE A - TRABALHO DE ANÁLISE DE DADOS DE TRANSCRIPTÔMICA

DIFERENÇA DE EXPRESSÃO GÊNICA DE *C. ELEGANS* ALIMENTADOS COM DIETAS COM GLICOSE E INFECTADOS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* E *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

Trabalho realizado em parceria com o professor Dr. Eduardo Rigon Zimmer e Dr. Marco Antônio De Bastiani da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFGRS) e com auxílio das alunas de iniciação científica Amanda Moreira de Barros e Viviane Horn de Melo da UFCSPA.

Avaliação de dados de transcriptômica já publicados e depositados em banco público, para obtenção de possíveis genes alvos para a investigação de *C. elegans* alimentados com glicose e infectados por *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Este trabalho foi realizado durante o período da pandemia quando havia condições restritivas de acesso aos laboratórios da UFCSPA.

Métodos

1. Aquisição dos dados

Os dados de expressão gênica foram obtidos do Gene Expression Omnibus (GEO) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>). Foram selecionados datasets com as seguintes características: *C. elegans* infectado com *P. aeruginosa*, *C. elegans* infectado com *S. aureus* e vermes alimentados com *Escherichia coli* OP50 (controle não infectado). *C. elegans* alimentado com glicose (adição de 2% de glicose no meio usual dos nematoides) e *C. elegans* com uma dieta controle (sem glicose).

O código de série do GEO dos datasets selecionados para dieta com glicose são GSE98576 e GSE138035, obtidos de estudos com RNAseq. Para as infecções bacterianas foram selecionados GSE121091, GSE 119292, GSE122544 e GSE128030. Os datasets das infecções bacterianas foram obtidos através de estudos de RNAseq e foram agrupados em um único dataset para as análises do trabalho.

2. Processamento dos dados

Foi realizado o download dos dados brutos de cada dataset e o alinhamento dos transcritos foi realizado com Salmon (v1.3.0) (Patro et al., 2017). Os transcritos foram mapeados com o genoma de *C. elegans* (ftp://ftp.ensembl.org/pub/release-96/fasta/caenorhabditis_elegans). Os *reads* foram sumarizados utilizando tximport (v1.12.3) (Soneson et al., 2015) e foram excluídos genes com uma média de contagens por milhão mínima < 2.

3. Análise de expressão diferencial

Os datasets foram analisados com o pacote DESeq2 (Love et al., 2014) para análises de expressão gênica. Os critérios para a determinação dos genes diferencialmente expressos (DEGs) foram p-valor ajustado por false discovery rate (FDR) < 0,05, log fold change > 0,6 (para as infecções) e log fold change (logFC) ≠ 0 (dieta com glicose). As planilhas geradas contendo os DEGs foram analisadas.

4. Análise de enriquecimento funcional

A análise de enriquecimento funcional dos DEGs foi realizada com Gene Ontology (GO) e Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes (KEGG), utilizando as funções enrichKEGG e enrichGO do pacote clusterProfiler (YU et al., 2012). Os termos GO foram agrupados por similaridade semântica utilizando a função mgoSim do GOSemSim package (YU et al., 2010).

Resultados:

A análise da expressão diferencial demonstrou um número total de 268 genes diferencialmente expressos (DEGs) e 58 DEGS nos datasets de alimentação com glicose. No dataset das infecções bacterianas, 761 DEGS foram obtidos nas infecções por *P. aeruginosa* e 318 DEGS nas infecções por *S. aureus*. (Fig.1). Considerando a quantidade reduzida de DEGs fornecidos o dataset GSE98576 foi retirado do estudo e não foi utilizado nas análises posteriores.

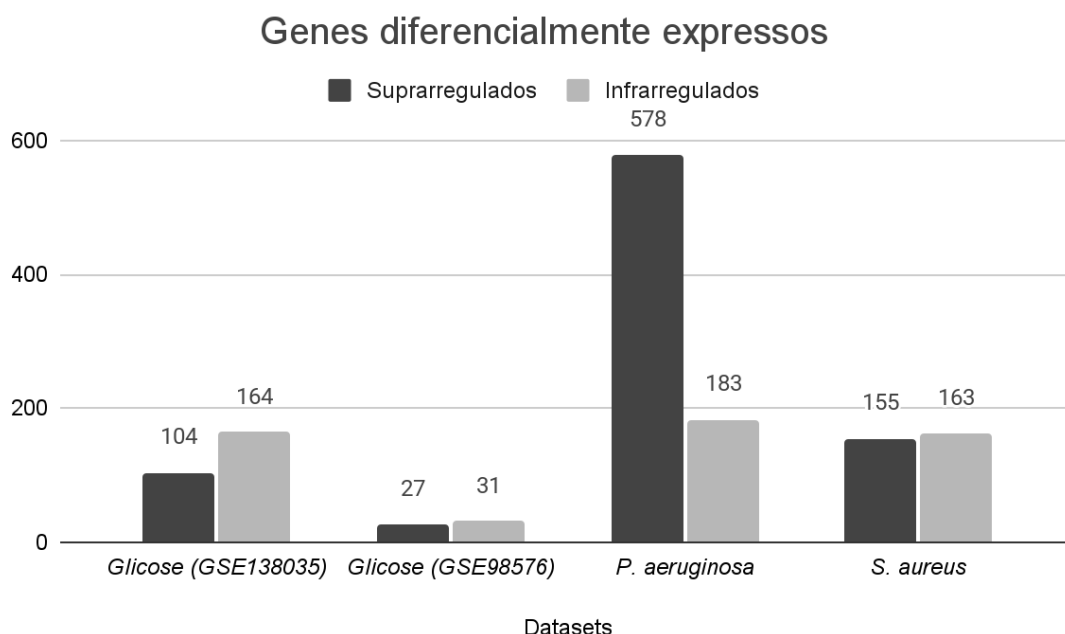


Figura 1. Número de genes diferencialmente expressos de vermes alimentados com glicose e vermes infectados por *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Nas análises dos datasets da glicose foram utilizando os critérios p-valor ajustado por false discovery rate (FDR) < 0,05 e log fold change ≠ 0, enquanto que nas análises dos datasets das infecções bacterianas foram utilizados os critérios p-valor ajustado por false discovery rate (FDR)

< 0,05 e log fold change >0,6. Datasets de vermes alimentados com *E. coli* OP50 (sem glicose no meio) foram utilizados como controle.

Após as análises de expressão diferencial, foram realizadas as análises de enriquecimento funcional (do inglês, *functional enrichment analysis* - FEA). Na análise do GO do dataset de glicose (GSE138035) os termos com a maior quantidade de DEGs agrupados foram “Processos metabólicos de ácido carboxílico” (49 DEGs) e “Processos metabólicos de oxiácidos” (49 DEGs). O termo “Imunidade Inata” apresentou 19 DEGs. Para este mesmo dataset, na análise de KEGG os principais termos encontrados (com o maior número de genes agrupados) foram “Metabolismo de ácidos graxos” e “Metabolismo de carbono”, ambos com 13 DEGs. Na análise do dataset das infecções bacterianas, para a infecção por *S. aureus* os principais termos encontrados foram “Processos metabólicos de ácidos graxos” (86 DEGs) e “Resposta a estímulos bióticos” (82 DEGs) e o termo “Imunidade inata” reuniu 49 DEGs. Na análise de KEGG os principais termos encontrados foram “Metabolismo de drogas - citocromo P450” (20 DEGs) e “Metabolismo de ácidos graxos” (18 DEGs). Para a infecção por *P. aeruginosa* os principais termos encontrados foram “Resposta de defesa a outros organismos” (45 DEGs) e “Resposta a estímulos bióticos” (45 DEGs) e o termo “Imunidade inata” reuniu 38 DEGs. Na análise de KEGG os principais termos encontrados foram Metabolismo de ácidos graxos (9 DEGs) e “Via de regulação da longevidade” (9 DEGs).

A partir da análise funcional, optamos por avaliar os DEGs agrupados nos termos “Imunidade Inata” do GO, que apareciam em ambos os datasets (glicose e infecções bacterianas) já que tínhamos como objetivo verificar a suscetibilidade dos vermes alimentados com glicose as infecções bacterianas. Os DEGs encontrados foram reunidos na Tabela 1.

Tabela 1. Genes diferencialmente expressos relacionados a imunidade inata de *C. elegans* alimentados com glicose e infectados por *S. aureus* e *P. aeruginosa*.

<i>Pseudomonas aeruginosa</i>			
		Suprarregulado*	Infrarregulado*
Glicose	Suprarregulado*	<i>F53C11.3</i>	<i>acdH-1</i>
	Infrarregulado*	<i>dod-24, F55G11.2, K08D8.5, gst-38, gst-13, C32H11.4, C29F3.7, dod-17, F55G11.8, clec-86, gst-24, dod-22, gst-6, clec-187</i>	-
<i>Staphylococcus aureus</i>			
		Suprarregulado	Infrarregulado
Glicose	Suprarregulado*	-	<i>acdH-1</i>
	Infrarregulado*	<i>C29F3.7, F55G11.8, dod-22</i>	<i>C32H11.4, dod-17, clec-86, gst-24, gst-6, clec-187</i>

* $p < 0,05$ e $\log FC > 0,6$, exceto o gene *acdH-1* que apresentou $\log FC < 0,6$.

Considerando a hipótese inicial de que a alimentação com glicose poderia interferir negativamente na defesa dos vermes as infecções bacterianas, fizemos uma nova seleção em que os DEGs fossem infrarregulados na alimentação com glicose e suprarregulados nas infecções bacterianas, obtendo três genes *F55G11.8*, *dod-22* e *C29F3.7* (Fig. 2).

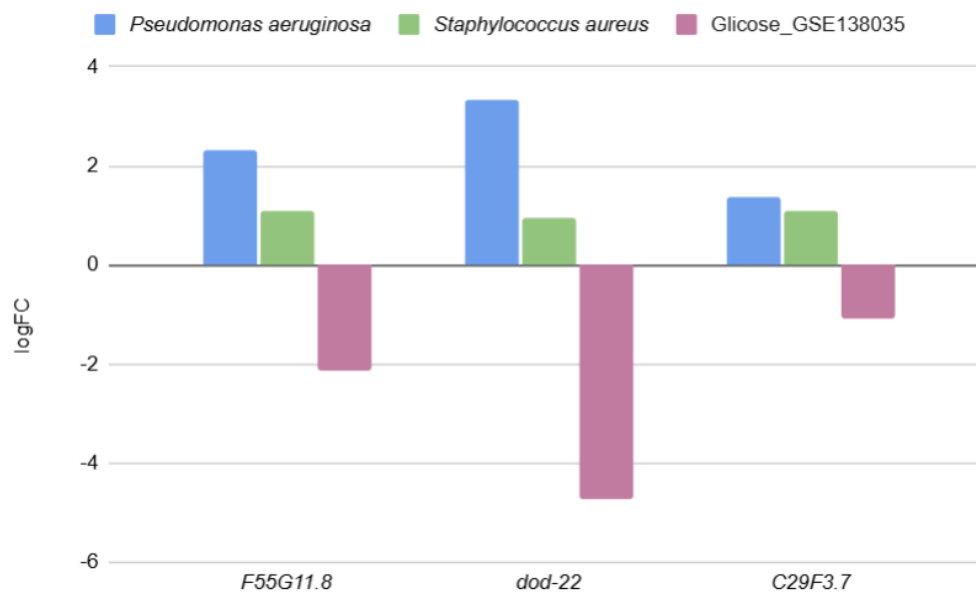


Figura 2. Diferença de expressão de genes encontrados associados a imunidade inata de vermes alimentados com glicose (infrarregulados) e infectados por *P. aeruginosa* e *S. aureus* (suprarregulados).

Os genes *F55G11.8*, *dod-22* e *C29F3.7* são descritos como genes que codificam proteínas com domínio CUB e compartilham do mesmo homólogo humano, o gene EPHX. Dentro os três, o melhor descrito na literatura é o gene *dod-22* (downstream of DAF-16), que é controlado pelo fator de transcrição DAF-16, sendo expresso nos neurônios da cabeça, nas células da glândula retal e no intestino. Esse gene já foi descrito como envolvido na resposta de defesa frente a bactérias gram-negativas como *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter* spp, *Stenotrophomonas maltophilia* e *Vibrio cholerae* (Wormbase; Sahu et al., 2012; White & Herman, 2018; Alper et al., 2007). Com estes resultados foi adquirida, no CGC (*Caenorhabditis Genetics Center*; <https://cgc.umn.edu/>), a cepa mutante para o gene *dod-22*, RB1573 (*dod-22(ok1918)* IV.).

Referências:

Patro, R.; Duggal, G.; Love, M. I.; Irizarry, R. A.; Kingsford, C. Salmon provides fast and bias-aware quantification of transcript expression. *Nature Methods*, vol. 14, no. 4, p. 417–419, 6 Apr. 2017. DOI 10.1038/nmeth.4197.

Soneson, C.; Love, M. I.; Robinson, M. D. Differential analyses for RNA-seq: transcript-level estimates improve gene-level inferences. *F1000Research*, vol. 4, no. 2, p. 1521, 2015. <https://doi.org/10.12688/f1000research.7563.1>.

Love, M. I.; Huber, W.; Anders, S. Moderated estimation of fold change and dispersion for RNA-seq data with DESeq2. *Genome Biology*, vol. 15, no. 12, p. 1–21, 2014. <https://doi.org/10.1186/s13059-014-0550-8>.

Yu, G.; Li, F.; Qin, Y.; Bo, X.; Wu, Y.; Wang, S. GOSemSim: An R package for measuring semantic similarity among GO terms and gene products. *Bioinformatics*, vol. 26, no. 7, p. 976–978, 2010. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btq064>.

Yu, G.; Wang, L. G.; Han, Y.; He, Q. Y. ClusterProfiler: An R package for comparing biological themes among gene clusters. *OMICS A Journal of Integrative Biology*, vol. 16, no. 5, p. 284–287, 2012. <https://doi.org/10.1089/omi.2011.0118>.

Wormbase:

https://wormbase.org/species/c_elegans/gene/WBGene00010125#0-9fe-10

Sahu SN, Lewis J, Patel I, Bozdog S, Lee JH, LeClerc JE, et al. (2012) Genomic Analysis of Immune Response against *Vibrio cholerae* Hemolysin in *Caenorhabditis elegans*. *PLoS ONE* 7(5): e38200. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038200>

White CV and Herman MA (2018). Transcriptomic, Functional, and Network Analyses Reveal Novel Genes Involved in the Interaction Between *Caenorhabditis elegans* and *Stenotrophomonas maltophilia*. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 8:266. doi: 10.3389/fcimb.2018.00266

Alper, S., McBride, S. J., Lackford, B., Freedman, J. H., & Schwartz, D. A. (2007). Specificity and Complexity of the *Caenorhabditis elegans* Innate Immune Response. *Molecular and Cellular Biology*, 27(15), 5544–5553. doi:10.1128/mcb.02070-06.

APÊNDICE B - COORIENTAÇÕES DE TRABALHOS DE CONCLUSÃO DE CURSO

AMANDA MOREIRA DE BARROS

Avaliação de biofilmes mono e duoespécie de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* usando o modelo de *Caenorhabditis elegans*.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Karine Rigon Zimmer.

Coorientadora: Me. Belisa Avila Rodrigues.

Porto Alegre

2023

MARIA PAULA LIMA E SILVA DE OLIVEIRA

**AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIBIOFILME DE COMPOSTOS DAS
CLASSES TETRAHIDRO-INDOLONAS E HÍBRIDOS TETRAHIDRO-
INDOLONAS-DIHIDROPIRIMIDINONAS**

Projeto de Trabalho de Conclusão de
Curso apresentado no Curso de
Biomedicina como requisito obrigatório
para obtenção do Grau de Bacharel em
Biomedicina.

Orientador: Prof. Dra. Karine Rigon
Zimmer

Coorientador: Me. Belisa Avila
Rodrigues

Porto Alegre

2024

NYCOLE DA SILVA GUERRA

**ANÁLISE DE BIOFILME MONO DUO E MULTIESPÉCIES DE
ENTEROCOCCUS FAECALIS, *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* E
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS***

Projeto de Trabalho de Conclusão de
Curso a ser apresentado no Curso de
Biomedicina como requisito obrigatório
para obtenção do Grau de Bacharel em
Biomedicina

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Karine Rigon
Zimmer

Coorientadora: Me. Belisa Avila
Rodrigues

Porto Alegre

2024

APÊNDICE C - PARCERIAS E CONTRIBUIÇÕES EM OUTROS TRABALHOS

1. AVALIAÇÃO DO POTENCIAL ANTIFÚNGICO DE SAIS IMIDAZÓLICOS EM MODELOS PRÉ-CLÍNICOS PARA USO EM FORMULAÇÕES DE ENXAGUATÓRIOS BUCAIS

Trabalho de Tese de Guilherme Stein – Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS)

Parceria com a Prof. Dra. Lina Hashizume, UFRGS

Ensaio de sobrevivência de *C. elegans* infectados com *Candida albicans* e tratados com os compostos (sais imidazólicos) C16 e C18.

Os ensaios foram realizados seguindo o protocolo de Singulani et al. (2017)¹, onde os animais, em estágio larval L4, são infectados em meio sólido, e posteriormente tratados e acompanhados em placas de 96 poços. Para cada grupo foram utilizados cerca de 10-25 animais. Os grupos utilizados foram: controle (animais alimentados com *E. coli* OP50, durante um período de 3 horas); controle 2 (animais alimentados com *E. coli* OP50, durante um período de 3 horas e posteriormente tratados com C16); controle 3 (animais alimentados com *E. coli* OP50, durante um período de 3 horas e posteriormente tratados com C18); não tratados (animais infectados com *C. albicans* por 3 horas); tratamento com C16 (animais infectados com *C. albicans* por 3 horas e posteriormente tratados com C16); tratamento com C18 (animais infectados com *C. albicans* por 3 horas e posteriormente tratados com C18); controle positivo ou tratamento com nistatina (animais infectados com *C. albicans* por 3 horas e posteriormente tratados com nistatina em uma concentração de 0,006mg/mL²). Os animais vivos e mortos foram contabilizados a cada 24 horas por cinco dias. A análise de sobrevivência dos animais foi realizada através da curva de Kaplan-Meier e do teste log-rank (Mantel-cox). Foram utilizados 120-200 animais por grupo, em três ensaios independentes.

Referências

¹ Singulani JL, Scorzoni L, Gomes PC, Nazaré AC, Polaquini CR, Regasini LO, Fusco-Almeida AM, Mendes-Giannini MJS. Activity of gallic acid and its ester derivatives in *Caenorhabditis elegans* and zebrafish (*Danio rerio*) models. *Future Med Chem.* 2017 Oct;9(16):1863-1872. doi: 10.4155/fmc-2017-0096.

² Rocha, EALSS & ACD, & Castro, Ricardo & Rosalen, Pedro & Saraiva, KLA & Godoy, Gustavo & Silva, LRA & Aleixo, CSS & Silva, PG & Costa, EMMB. Antifungal Activity, Phytochemical Characterization and Thermal Profile of *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada.* 2017. 17. 1-14. 10.4034/PBOCI.2017.171.12.

2. ESTUDOS MULTIDISCIPLINARES DE MICROBIOMAS EM INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS NO RIO GRANDE DO SUL: GERAÇÃO DE FERRAMENTAS INOVADORAS PARA PROGNÓSTICO, EPIDEMIOLOGIA E DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS

Parceria realizada entre a prof. Dra. Karine Rigon Zimmer e as professoras Dra. Danielle da Silva Trentin da UFCSPA e Dra. Marilene Henning Vainstein da UFRGS.

Avaliação da toxicidade de compostos com atividade antimicrobiana em *C. elegans*.

3. SILVER NANOPARTICLES FROM HERMETIA ILLUCENS BIOMASS ARE ANTIBACTERIAL AGAINST *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* INFECTION IN *CAENORHABDITIS ELEGANS*

Trabalho de Tese de Alinne Ayech da Universidade Federal do Rio Grande (FURG).

Parceria com o Prof. Dr. José Maria Monserrat, FURG.

Realização de ensaios de infecção em meio líquido por *P. aeruginosa* em *C. elegans* e tratamento com nano partículas de prata provenientes de *Hermetia illucens*.

Artigo publicado em Microorganisms
(<https://doi.org/10.3390/microorganisms13061277>)

4. ALTERED EXTRACELLULAR PURINES IS ASSOCIATED WITH BLOOD BIOMARKERS IN CRITICAL COVID-19: A TIME-COURSE STUDY

Trabalho de Tese de Paula Coelho Teixeira da UFCSPA.

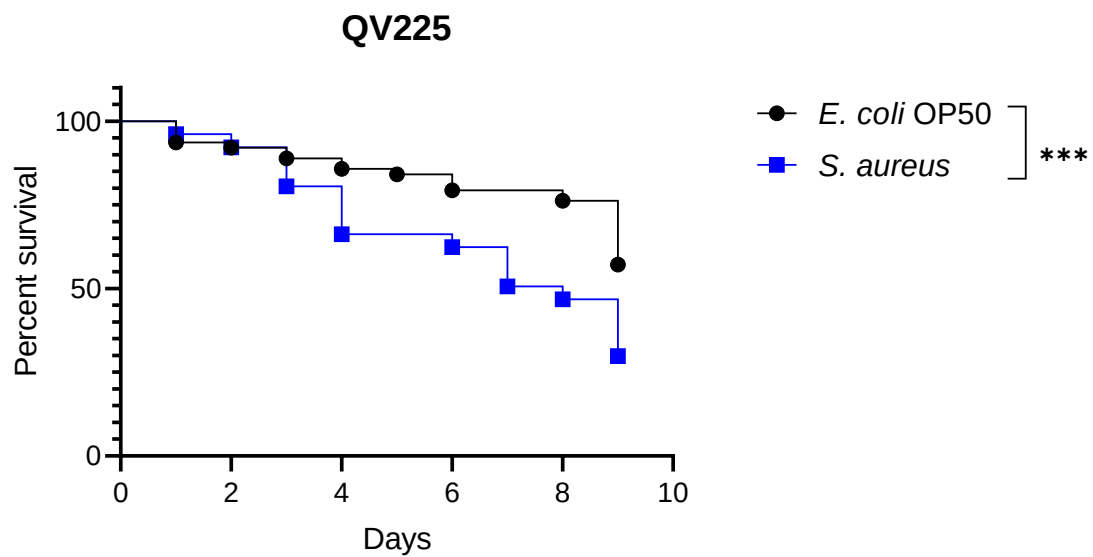
Parceria com o Prof. Pedro Roosevelt Torres Romão, UFCSPA.

Utilização da bactéria *E. coli* OP50 marcada com GFP para verificar a capacidade fagocítica de células RAW moduladas com plasma de pacientes COVID-19 sepse Sobrevivente e COVID-19 sepse Óbito. *E. coli* O50 foi cultivada em caldo LB e a concentração do cultivo foi ajustada para uma OD 620nm de 0.4.

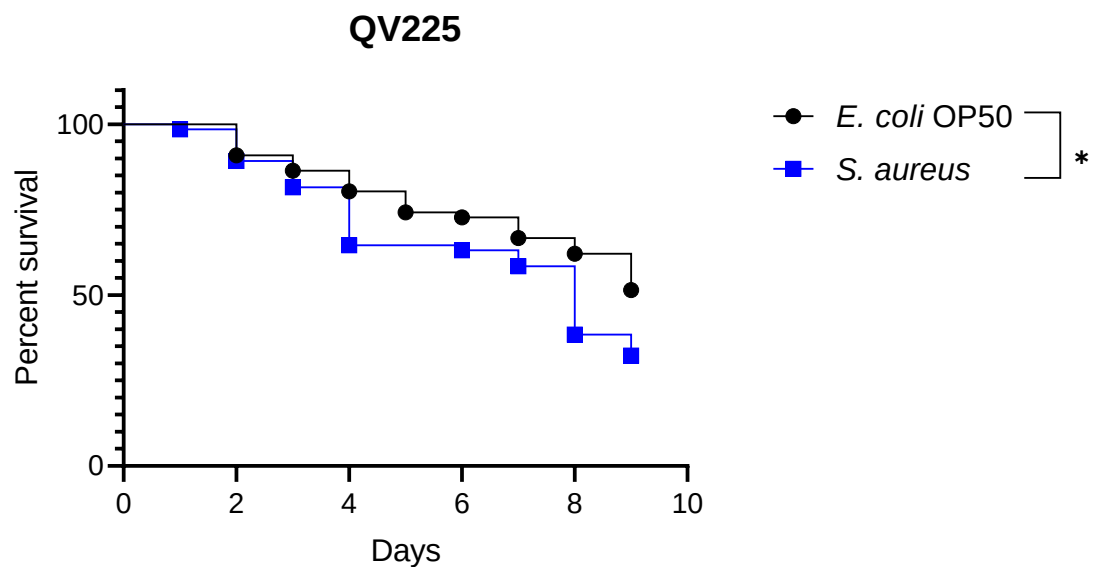
APÊNDICE D - RESULTADOS PRELIMINARES DE INFECÇÃO DE VERMES MUTANTES PARA O GENE *skn-1* POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Foi utilizada a cepa mutante *C. elegans* QV225 (*skn-1(zj15)* IV) que possui alelo hipomórfico de SKN-1. Os animais alimentados com a dieta controle (sem glicose) foram submetidos a infecções por *S. aureus* do mesmo modo que os ensaios realizados anteriormente (artigo 2 e 3). Foram realizados dois ensaios independentes.

A



B



C. elegans QV225 infectado com *S. aureus* e controle *E. coli* OP50. Log-rank e Gehan-Breslow-Wilcoxon tests. *** $p < 0,0001$; * $p: 0,03$. A e B representam cada ensaio independente realizado.

ANEXO I - APROVAÇÃO DO TRABALHO DE PESQUISA PELA COMPESQ



REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação

Comissão de Pesquisa - COMPESQ

CARTA DE APROVAÇÃO

A Comissão de Pesquisa analisou o projeto:

Número: 56/2022

Título: A susceptibilidade de *Caenorhabditis elegans* a infecções bacterianas pode ser influenciada pela sua dieta?

Coordenador: Karine Rigon Zimmer

Vigência: 13/05/2021 a 31/07/2024

Pesquisadores:

Equipe UFCSPA:

- Karine Rigon Zimmer
- Amanda Moreira De Barros
- Belisa Avila Rodrigues
- Maria Carolina Xavier Da Silva Dias

Equipe Externa:

- Marco Antonio De Bastiani - UFRGS
- Marcelo Alves Da Silva Mori - UNICAMP
- Eduardo Rigon Zimmer - UFRGS

Atestamos que o projeto de pesquisa acima identificado foi registrado na Comissão de Pesquisa da UFCSPA. Salientamos que este registro não autoriza o pesquisador a coletar ou analisar dados oriundos de sujeitos de pesquisa. Salientamos também que este registro não garante a concessão de recursos financeiros por parte da UFCSPA a este projeto de pesquisa.

Porto Alegre, 14 de abril de 2022

RENATA PADILHA GUEDES
Coordenadora Da Comissão De Pesquisa

ANEXO II - CURRÍCULO LATTES



Belisa Avila Rodrigues

Endereço para acessar este CV: <https://lattes.cnpq.br/2061686599824132>

Última atualização do currículo em 03/01/2025

Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Biociências da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Possui graduação em Biomedicina pelo Instituto Tecnológico de Ensino Superior de Santo Ângelo (2010). Especialização em Diagnóstico Laboratorial pela Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS (2012). Mestre em Biologia Celular e Molecular pelo Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular da Faculdade de Biociências da PUCRS (2016). Experiência em cultivo de microrganismos e ensaios com o organismo modelo *Caenorhabditis elegans*. (Texto informado pelo autor)

Identificação

Nome Belisa Avila Rodrigues
Filiação Serafim Rieffel Rodrigues e Elisa Avila Rodrigues
Nascimento 03/11/1988 - Sant'ana do Livramento/RS - Brasil
Lattes ID 2061686599824132
Nome em citações bibliográficas RODRIGUES, B. A.; RODRIGUES, BELISA ÁVILA

Idiomas

Inglês Compreende Bem , Fala Razoavelmente , Escreve Razoavelmente , Lê Bem

Prêmios e títulos

2022 Menção Honrosa - Diferença de expressão gênica em *Caenorhabditis elegans* alimentados com altas concentrações de açúcares e infectados por *Pseudomonas aeruginosa*, Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL

Formação acadêmica/titulação

- 2020** Doutorado em BIOCÊNCIAS.
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
Título: A susceptibilidade de *Caenorhabditis elegans* a infecções bacterianas pode ser influenciada pela sua dieta?
Orientador: Karine Rigon Zimmer
Co-orientador: Eduardo Rigon Zimmer
Bolsista do(a): Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, Brasil.
- 2014 - 2016** Mestrado em Biologia Celular e Molecular.
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, PUCRS, Porto Alegre, Brasil
Título: Caracterização de resistência a antimicrobianos de isolados clínicos de *Acinetobacter calcoaceticus-baumannii*, Ano de obtenção: 2016
Orientador: Sílvia Dias de Oliveira
Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
Palavras-chave: *Acinetobacter*, resistência a antimicrobianos, oxacilinas, integrons, polymixina B.
Grande área: Ciências Biológicas / Área: Microbiologia
Grande área: Ciências Biológicas / Área: Bioquímica / Subárea: Biologia Molecular
- 2011 - 2012** Especialização em Diagnóstico Laboratorial.
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, PUCRS, Porto Alegre, Brasil
Título: A influência de polimorfismos genéticos na Síndrome Metabólica
Orientador: Virginia Minghelli Schmitt
- 2007 - 2010** Graduação em Biomedicina.
Instituto Tecnológico de Ensino Superior de Santo Ângelo, IESA, Brasil
Título: A Relação do Estresse Oxidativo com a Aterosclerose
Orientador: Matias Nunes Frizzo

Formação complementar

- 2020 - 2020** Curso de curta duração em How to write a Review paper. (Carga horária: 2h).
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
- 2020 - 2020** Curso de curta duração em R para não programadores: analisando dados do TCGA. (Carga horária: 2h).
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
- 2020 - 2020** Curso de curta duração em Biossegurança e Pesquisa em Tempos da COVID-19. (Carga horária: 2h).
Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, UFCSPA, Porto Alegre, Brasil
- 2015 - 2015** Curso de curta duração em Workshop em Boas Práticas de Pipetagem. (Carga horária: 4h).
Mettler - Toledo Ag. MT, Suíça
- 2013 - 2013** Extensão universitária em PEGABIO. (Carga horária: 10h).
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, PUCRS, Porto Alegre, Brasil
- 2013 - 2013** Curso de curta duração em Gêneros *Campylobacter* e *Aerobacter*. (Carga horária: 6h).
Universidade Feevale, FEEVALE, Novo Hamburgo, Brasil

- 2010 - 2010** Curso de curta duração em EQU - Análise e Interpretação. (Carga horária: 4h). Instituto Cenequista de Ensino Superior de Santo Ângelo, IESA, Brasil
- 2010 - 2010** Curso de curta duração em Diagnóstico e Interpretação Laboratorial. (Carga horária: 12h). Instituto Cenequista de Ensino Superior de Santo Ângelo, IESA, Brasil
- 2010 - 2010** Gestão de Laboratório Clínico. (Carga horária: 14h). Instituto Cenequista de Ensino Superior de Santo Ângelo, IESA, Brasil
- 2010 - 2010** Curso de curta duração em Imunologia e sua aplicação na prática clínica. (Carga horária: 4h). Instituto Cenequista de Ensino Superior de Santo Ângelo, IESA, Brasil
- 2009 - 2009** Venopunção e fase analítica. (Carga horária: 2h). Instituto Hermes Pardini, IHP, Belo Horizonte, Brasil
- 2008 - 2008** Auxiliar de Laboratório de Análises Clínicas. (Carga horária: 75h). Instituto Tecnológico de Rio Preto, ITERP, Brasil

Atuação profissional

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS

- 2013 - 2013** Vínculo: PEGABIO, Enquadramento funcional: Extensionista, Carga horária: 10, Regime: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul/Dedicação exclusiva
Outras informações:
PEGABIO - Caracterização de Resistência a drogas antimicrobianas em isolados nosocomiais de bactérias importantes em infecção hospitalar
- 2015 - 2015** Vínculo: Estágio não obrigatório, Enquadramento funcional: Estagiária em Docência, Regime: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul Parcial
Outras informações:
Estágio realizado na disciplina de Microbiologia Geral da Faculdade de Farmácia.

Instituto Cenequista de Ensino Superior de Santo Ângelo - IESA

- 2010 - 2010** Vínculo: Estágio Curricular, Enquadramento funcional: Estagiária em Biomedicina, Carga horária: 20, Regime: Instituto Cenequista de Ensino Superior de Santo Ângelo Parcial

Produção

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

- 1.**  BARTH, VALDIR CRISTÓVÃO; RODRIGUES, BELISA ÁVILA; BONATTO, GRASIELA DAIANE; GALLO, STEPHANIE WAGNER; PAGNUSSATTI, VANY ELISA; FERREIRA, CARLOS ALEXANDRE; SANCHEZ, DE OLIVEIRA, SILVIA DIAS. Heterogeneous Persister Cells Formation in *Acinetobacter baumannii*. *Flos One*. **JCR**, v.8, p. e84361, 2013. Citações: **WOS OF SCIENCE** = 42 | **SCOPUS** 47

Apresentação de trabalho e palestra

- 1.**  RODRIGUES, B. A.; BARROS, A. M.; BASTIANI, M. A.; ZIMMER, K. R. Diferença de expressão gênica em *Caenorhabditis elegans* alimentados com altas concentrações de açúcares e infectados por *Pseudomonas aeruginosa*, 2022. (Congresso/Apresentação de Trabalho)
- 2.** RODRIGUES, B. A. Neoplasias de Pulmão, 2009. (Conferência ou palestra/Apresentação de Trabalho)

Orientações e Supervisões

Orientações e supervisões

Orientações e supervisões concluídas

Trabalhos de conclusão de curso de graduação

- 1.**  Nycole da Silva Guerra. Análise de biofilme mono e multi-espécies de *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. 2024. Curso (Biomedicina) - Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
- 2.**  Maria Paula Lima e Silva de Oliveira. Avaliação do potencial antibiofilme de compostos das classes tetrahydro-indolonas e híbridos tetrahydro-indolonas-dihidropirimidinonas. 2024. Curso (Biomedicina) - Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre
- 3.**  Amanda Moreira de Barros. Avaliação de biofilmes mono e duos espécies de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* usando o modelo de *Caenorhabditis elegans*. 2023. Curso (Biomedicina) - Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Eventos

Eventos

Participação em eventos

- 1.** II Congresso Brasileiro em Biotecnologias Aplicadas à Saúde – II CBBAS., 2023. (Congresso) Dietas com altas concentrações de glicose tem efeito na sobrevivência de *Caenorhabditis elegans* a infecções bacterianas?
- 2.** III Simpósio Pernambucano de *Caenorhabditis elegans* (III SIMPECE): acorado Brasil afora, 2023. (Simpósio) Influência de uma dieta com alta concentração de glicose na sobrevivência de *Caenorhabditis elegans* a infecções bacterianas.
- 3.** III Simpósio Pernambucano de *Caenorhabditis elegans* (III SIMPECE): acorado Brasil afora, 2023. (Simpósio) .
- 4.** I Congresso Brasileiro em Biotecnologias Aplicadas à Saúde, 2022. (Congresso) Diferença de expressão gênica em *Caenorhabditis elegans* alimentados com altas concentrações de açúcares e infectados por *Pseudomonas aeruginosa*.
- 5.** II Simpósio Pernambucano de *Caenorhabditis elegans* (II SIMPECE)", 2021. (Simpósio) .

6. V Biosciences Meeting – Crossing Borders, 2020. (Encontro) A susceptibilidade de *Caenorhabditis elegans* a infecções bacterianas pode ser influenciada pela sua dieta?.
7. V Biosciences Meeting – Crossing Borders, 2020. (Encontro) .
8. Workshop on Bacterial Pathogenesis, 2020. (Encontro) .
9. II Simpósio de Pesquisa do Programa de Pós-Graduação em Biologia Celular e Molecular-PUCRS, 2018. (Simpósio) .
10. Apresentação de Poster / Painel no(a) 28º Congresso Brasileiro de Microbiologia, 2015. (Congresso) Antimicrobial susceptibility and detection of resistance determinants in *Acinetobacter* spp..
11. Apresentação de Poster / Painel no(a) 28º Congresso Brasileiro de Microbiologia, 2015. (Congresso) Analysis of *Acinetobacter* spp. persister cells formation exposed to tobramycin.
12. 41º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas, 14º Congresso Brasileiro de Citologia Clínica, 2º Núcleo de Gestão e Qualidade Laboratorial, 1º Encontro de Ciência Forense, 2014. (Congresso) .
13. Apresentação de Poster / Painel no(a) 27º Congresso Brasileiro de Microbiologia, 2013. (Congresso) Avaliação da formação de células persisters em isolados nosocomiais de *Acinetobacter baumannii* frente à polimixina B.
14. VI Congresso Internacional de Bioanálises, IX Congresso Sulbrasileiro de Biomedicina e XIII Semana Gaúcha de Biomedicina, 2013. (Congresso) .
15. V Semana Acadêmica de Biomedicina da UFRGS, 2011. (Simpósio) .
16. Aula Magna - Biomedicina. Da Criação à Regulamentação Profissional, 2010. (Outra) .
17. IV Semana Acadêmica de Biomedicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS, 2010. (Outra) .
18. 36º Congresso Brasileiro de Análises Clínicas e 9º Congresso Brasileiro de Citologia Clínica, 2009. (Congresso) .
19. II Congresso Internacional de Bioanálises, V Congresso Sul Brasileiro de Biomedicina e IX Semana Gaúcha de Biomedicina, 2009. (Congresso) .
20. Apresentação de Poster / Painel no(a) II Simpósio de Biomedicina e II Mostra Científica - Hemoterapia: renovando o sistema sanguíneo, 2009. (Simpósio) Leucemia Mielóide Crônica.
21. 3º Encontro de Hemoterapia e 1ª Mostra Científica, 2008. (Encontro) .
22. AULA MAGNA - CIÊNCIA E SOCIEDADE - QUE FUTURO NOS ESPERA?, 2008. (Outra) .
23. I Ciclo de Palestras - Equipe Lugar de Vida de São Paulo, 2008. (Outra) .
24. I Congresso Internacional de Bioanálises, IV Congresso Sul Brasileiro de Biomedicina e VIII Semana Gaúcha de Biomedicina, 2008. (Congresso) .
25. I Semana Interna de Prevenção de Acidentes de Trabalho - SIPAT, 2008. (Outra) .
26. I Simpósio de Genética Molecular e I Mostra Científica, 2008. (Simpósio) .
27. I Encontro de Biomedicina do IESA, 2007. (Encontro) .

Organização de evento

1. RODRIGUES, B. A.. III Simpósio de Biomedicina, 2010. (Congresso, Organização de evento)

Página gerada pelo sistema Currículo Lattes em 04/02/2025 às 12:18:49.