



Modelo murino de infecção por *Mycobacterium kansasii* reproduz patologia pulmonar necrótica observada em humanos

Vinicius O. Mussi¹, Thatiana L. B. V. Simão¹, Fabrício M. Almeida¹, Sanderson D. Calixto¹, Guilherme A. M. Sales¹, Eulógio C. Q. Carvalho², Edson Machado³, Philip N. Suffys³, Elena Lassounskaia¹

¹ Laboratório de Biologia do Reconhecer, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos, Rio de Janeiro, Brasil.

² Laboratório de Morfologia e Patologia Animal, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos, Rio de Janeiro, Brasil.

³ Laboratório de Biologia Molecular aplicada a Micobactérias, Instituto Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

Micobactérias não tuberculosas (MNTs) são micobactérias ambientais, incluindo as espécies relacionadas com infecções oportunistas em seres humanos com imunodeficiências. Entre as MNTs, *M. kansasii* (Mkan) é uma das mais patogênicas, podendo causar doença pulmonar indistinguível da tuberculose em adultos imunocompetentes suscetíveis. A falta de modelos animais reproduzindo a doença pulmonar humana, associada à patologia pulmonar necrótica na maioria dos casos, prejudica os estudos de virulência e patogenicidade de Mkan. Neste estudo, verificamos a capacidade dos camundongos C57BL/6 infectados intratraquealmente com cepas altamente virulentas de Mkan de produzir uma infecção crônica e patologia pulmonar necrótica. Em estudo preliminar, avaliamos dez cepas de Mkan isoladas de pacientes brasileiros com doença pulmonar e a cepa de referência de Mkan ATCC 12478 para propriedades associadas à virulência, como capacidade de sobrevivência e citotoxicidade, em macrófagos infectados *in vitro*. Cinco cepas que apresentaram graus de virulência diferentes (baixa, intermediária e alta) foram selecionados para estudo *in vivo*. Após infecção intratraqueal dos camundongos com uma alta dose de inóculo (50.000 bacilos/camundongo), os isolados mais virulentos foram capazes de induzir doença pulmonar progressiva, resultando na formação de grandes granulomas caseosos circundados por uma cápsula fibrosa 120-150 dias após a infecção (dpi), enquanto os isolados de menor virulência foram eliminados dos pulmões por volta de 40 dpi. Duas cepas demonstraram virulência aumentada, causando mortalidade prematura nos animais infectados. Esses dados demonstram que o modelo murino C57BL/6 é um modelo confiável para estudos de virulência e patogenicidade de Mkan. Foi demonstrada considerável heterogeneidade na virulência de cepas isoladas de pacientes no Brasil, com alta prevalência das cepas de alta virulência. A comparação de dados publicados de genomas Mkan obtidos de isolados de várias regiões do mundo, incluindo o Brasil, demonstrou que pelo menos algumas das cepas altamente patogênicas isoladas no Brasil compartilham similaridade genômica com a cepa ATCC 12478 que foi isolada nos EUA há 70 anos (menos de 100 SNP) e com alguns dos isolados clínicos europeus recentes. Esses dados sugerem que poucos clones patogênicos foram capazes de se espalhar amplamente na população de Mkan em todo o mundo, provavelmente refletindo a evolução de um novo patógeno pulmonar de um organismo ambiental.

Palavras-chave: *Mycobacterium kansasii*, virulência, macrófagos, camundongos C57BL/6.

Instituição do Programa de PG: UENF

Fomento da bolsa: Capes