

EFFECTO DEL XILITOL SOBRE *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*, PRINCIPAL PATÓGENO CAUSANTE DE INFECCIÓN PULMONAR EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA: ESTUDIO EN MODELOS *IN VITRO* DE EPITELIO RESPIRATORIO HUMANO

EFFECT OF XYLITOL ON PSEUDOMONAS AERUGINOSA, THE MAIN CAUSAL AGENT OF PULMONARY INFECTION IN PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS: A IN VITRO STUDY IN MODELS OF HUMAN RESPIRATORY EPITHELIUM

Investigadores USAL:

Conforte, Valeria Paola (valeria.conforte@usal.edu.ar); Farinati, Alicia Esther;
Bianco, María Isabel; Vojnov, Adrián Alberto

Investigadora externa:

Dugour, Andrea Vanesa

Palabras clave: *Pseudomonas aeruginosa*, xilitol, epitelio respiratorio

Keywords: *Pseudomonas aeruginosa*, xylitol, respiratory epithelium

Resumen

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente y severa en la población caucásica. Si bien se trata de una enfermedad multisistémica, son los pulmones de los pacientes los que se ven más afectados en la mayoría de los casos. Estos pacientes son más susceptibles de padecer infecciones crónicas pulmonares que se asocian con mayor frecuencia a la presencia del patógeno oportunista *Pseudomonas aeruginosa*. Esta bacteria es difícil de erradicar porque, además de poseer múltiples mecanismos de resistencia a antibióticos, tiene la capacidad de formar biofilms. Estas estructuras aumentan aún más su resistencia a tratamientos con antimicrobianos. Asimismo, produce una batería de factores de virulencia que generan inflamación y daño en las células del hospedador, contribuyendo al deterioro del paciente. Por lo expuesto, resulta de suma importancia disponer de estrategias terapéuticas alternativas y/o complementarias al uso de antibióticos convencionales, tanto para la profilaxis como para el tratamiento de esta bacteria. Estudios *in vitro* preliminares de nuestro grupo proponen el azúcar natural xilitol como un inhibidor de la patogenicidad de *P. aeruginosa*, ya que mostró inhibir la formación del biofilm y afectar negativamente la expresión de factores de virulencia fundamentales para el proceso infeccioso. Proponemos, entonces, como objetivo general de este proyecto, ahondar en el estudio del efecto del xilitol sobre *P. aeruginosa* evaluando cómo este compuesto afecta la patogenicidad de la bacteria en modelos *in vitro* de epitelio respiratorio humano. Se utilizará una línea celular con características de epitelio sano y otra línea obtenida de epitelio bronquial de un paciente con FQ. Se determinará en estas células si el xilitol modifica la capacidad de adhesión de las bacterias a las células epiteliales y formación de biofilm. Se estudiará también si

la presencia de esta molécula genera cambios en la viabilidad de las células, así como también en el estrés oxidativo y la inflamación generados por la presencia de la bacteria. Este abordaje facilitará el entendimiento de cómo el xilitol modula la interacción entre *P. aeruginosa* y el epitelio respiratorio. Esperamos que los resultados obtenidos contribuyan con elementos que sustenten el uso del xilitol en terapias de tratamiento de FQ, potenciando la disminución del uso de antibacterianos sistémicos.

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is the most frequent and severe autosomal recessive disease in the Caucasian population. Although it is a multisystemic disease, in most cases the lungs are the most affected organs. These patients are more susceptible to suffering chronic infections frequently associated with the presence of the opportunistic pathogen Pseudomonas aeruginosa. This bacterium is difficult to eradicate, owing to its multiple antibiotic resistance mechanisms and its ability to form biofilms, a further barrier to antimicrobial treatments. Moreover, P. aeruginosa produces a battery of virulence factors that cause inflammation and damage the host's cells, contributing to the patient's decline. Consequently, it is extremely important to develop therapeutic strategies as an alternative and/or complement to conventional antibiotics, both as prophylaxis and as a treatment. Preliminary in vitro studies conducted by our group propose xylitol as an inhibitor of P. aeruginosa's pathogenicity, since it was shown to inhibit biofilm development and affect the expression of virulence factors that are crucial for the infective process. The main objective of this project is to delve into the study of xylitol's effect on P. aeruginosa, based on in vitro models of human respiratory epithelium to evaluate how this compound affects the bacterium's pathogenicity. Using a cell line with a healthy epithelium and another line obtained from the bronchial epithelium of a patient with CF, the study will determine whether xylitol modifies bacterial adhesion to epithelial cells and biofilm formation. The research also seeks to assess whether the presence of xylitol generates changes in epithelial cell viability, as well as in the oxidative stress and inflammation caused by the bacterium. This approach will facilitate the understanding of how xylitol modulates the interaction between P. aeruginosa and the respiratory epithelium. The results of this project are expected to contribute to improving knowledge about the use of xylitol in CF treatment therapies, fostering the reduction of systemic antibacterial use.