

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UNB
FACULDADE DE MEDICINA - FM
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA MOLECULAR

MARIELLY REIS RESENDE SOUSA

INFLUÊNCIA DA MOLÉCULA *QUÓRUM SENSING OdDHL*
PRODUZIDA POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SOBRE AS
PROPRIEDADES FUNCIONAIS DAS CÉLULAS-TRONCO
MESENQUIMAIS

BRASÍLIA

2022

MARIELLY REIS RESENDE SOUSA

**INFLUÊNCIA DA MOLÉCULA *QUÓRUM SENSING OdDHL*
PSEUDOMONAS AERUGINOSA SOBRE AS PROPRIEDADES
FUNCIONAIS DAS CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós- Graduação em Patologia Molecular da Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Patologia Molecular.

Orientador: Prof. Dr. Felipe Saldanha de Araújo

Brasília

2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Sousa, Marielly Reis Resende

RS725i INFLUÊNCIA DA MOLÉCULA QUÓRUM SENSING OdDHL PRODUZIDA POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA SOBRE AS PROPRIEDADES FUNCIONAIS DAS CÉLULAS-TRONCO MESENQUIMAIS / Marielly Reis Resende Sousa; orientador Felipe Saldanha de Araújo. -- Brasília, 2022. 113 p.

Tese (Doutorado - Doutorado em Patologia Molecular) -- Universidade de Brasília, 2022.

1. *Pseudomonas aeruginosa*.
2. *quórum sensing*.
3. OdDHL.
4. Células-tronco mesenquimais.
5. licenciamento. I. Saldanha de Araújo, Felipe, orient. II. Título.

MARIELLY REIS RESENDE SOUSA

**INFLUÊNCIA DE MOLÉCULA *QUÓRUM SENSING* *OdDHL*
PRODUZIDA POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* SOBRE AS
PROPRIEDADES FUNCIONAIS DAS CÉLULAS-TRONCO
MESENQUIMAIS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Patologia Molecular.

Aprovada em 26 de setembro de 2022.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Felipe Saldanha de Araújo

Prof. Dr. Simoni Campos Dias

Prof. Dr. Rinaldo Wellerson Pereira

Prof. Dra. Danyelle Romana

Suplente – Prof. Dr. Alex Leite Pereira

“Um pouco de ciência nos afasta de Deus. Muito, nos aproxima.”

(Louis Pasteur)

“Você nunca sabe a força que tem. Até que a sua única alternativa é ser forte.”

(Johnny Deep)

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Deus que me deu força e paciência para chegar até aqui.

Aos meus pais, avós e irmã que me fizeram acreditar que eu era capaz de fazer tudo que eu desejasse e sempre me apoiaram em todas as minhas decisões. Foram exemplos de responsabilidade e determinação, valores que levo por toda a minha vida.

Agradeço ao meu esposo Luiz, meu maior incentivador. Ele que me inspira a ser uma pessoa melhor todos os dias e me dá coragem para correr atrás dos meus objetivos. Com seu olhar apaixonado pela vida acadêmica, me mostrou a forma de encarar com mais tranquilidade essa caminhada e esteve presente em todo o processo, com os melhores conselhos e apoio sempre quando precisei. Muito obrigada por sempre acreditar em mim.

Agradeço as minhas companheiras, Bela, Fera, Mimi e Tomtom por serem meu suporte e por me proporcionarem tanta alegria sempre ao chegar em casa. Perdoam a mamãe pela ausência durante todos esses anos. Sem vocês meus dias não seriam os mesmos.

Agradeço a minha sogra e cunhada pelas orações e por compreenderem meus inúmeros momentos de ausência.

Agradeço a minha grande família Amadio, que apesar da minha ausência nesses últimos anos, sempre deram todo o apoio necessário e torceram muito pela minha vitória.

Agradeço ao Prof. Dr. Felipe Saldanha, meu orientador, quem me deu a oportunidade de realizar um sonho. Que esteve muito presente e disposto a ajudar durante todo o caminho, com muita sabedoria, paciência, soube conduzir a minha pesquisa e o meu trabalho de forma ética e muito profissional.

Agradeço a todos os colegas de pesquisa e professores do Laboratório de Farmacologia Molecular, o querido Farmol, por todo o apoio e por terem me recebido de braços abertos, em especial a Natália, Simone e Rilva que me ajudaram a enfrentar todos esses anos com muito carinho e sempre quando necessário me deram o ombro para chorar.

Não poderia deixar de agradecer imensamente meu querido professor Simeoni, que foi um “pai” nessa jornada, também sempre me aconselhando e fazendo com que os dias fossem mais leves. Obrigada por todos os conselhos e momentos de distração.

Agradeço às gurias do Laboratório de Hematologia e Células Tronco-LHCT, Amandda, Luma, Raquel, Natália, Gabrielly e Elizabete que sempre me ajudaram com muito apoio técnico e até mesmo emocional, sem vocês nada disso seria possível. Em especial, gostaria de agradecer à Amandda e Luma que sempre se dedicaram a me ajudar a encontrar soluções para os problemas que iam surgindo ao longo dessa longa jornada.

Agradeço também as minhas amigas Izabela, Joana, Marliete, Mayara e Rejane, que nesses últimos anos, me deram sempre suporte e torceram por mim me dando todo o apoio necessário quando precisei.

Agradeço à Universidade de Brasília.

Agradeço ao CNPQ pela bolsa concedida

Por fim, agradeço a todos que contribuíram direta ou indiretamente para que este trabalho fosse concluído.

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho à minha amada sobrinha Antonella, que me vê como uma cientista e quer seguir meus passos, que se encantou quando viu pela primeira vez uma célula ao microscópio. À você minha princesa desejo muito sucesso e que você viva todos os planos e sonhos que Deus tem planejado pra sua vida. Titia estará sempre aqui para te ajudar no que for preciso.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Propriedades das CTMs.	15
Figura 2: Células imunes moduladas por CTMs	17
Figura 3: Funções dos AMPs secretados por CTMs.	19
Figura 4: Esquema dos efeitos do priming das CTMs com INF- γ	23
Figura 5: Quórum sensing baseado em AHL em <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26
Figura 6: Vias de apoptose desencadeadas pelo OddHL em células mamíferas.	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALS = moléculas auto indutoras

APCs = Células Apresentadoras de Antígeno

BAX = do inglês “*BCL-2 associated protein X*”

BCL-2 = do inglês “*B-cell lymphoma 2*”

BHL=N-butiril- Lomosomos lactona

CASP2 = Caspase 2

CASP3 = Caspase 3

CD = do ingles “*Cluster of differentiation*”

cDNA = DNA complementar

CFSE= do inglês “*carboxyfluorescein succinimidyl ester*”

CMPs= Células mononucleares do sangue periférico

CO₂ = Dióxido de Carbono

COX = do inglês “*ciclo-oxigenase*”

CTMs = Células-tronco Mesenquimais

CXCR4= do inglês “*C-X-C chemokine receptor type 4*”

CXCR7= do inglês “*C-X-C chemokine receptor type 7*”

C4-HSL= do inglês “*N-butanoil-L-homoserina lactona*”

DECH = Doença do Enxerto Contra o Hospedeiro

DEPEC = DiÉtil PiroCarbonato

DMSO = Dimetilsulfóxido

EDTA = Ácido etilenodiamino tetra-acético

ELISA = do inglês “*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*”

FITC = do inglês “*Fluorescein isothiocyanate*”

GAPDH = do inglês “*Gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase*”

HGF = do inglês “*Hepatocyte Growth Factor*”

HHQ= do inglês “*2-heptil-4-quinolone*”

HLA = do inglês “*Human Leukocyte Antigen*”

ICAM = do inglês “*Intracellular adhesion molecule*”

IDO = do inglês “*Indoleamina 2,3-dioxigenase*”

INF- γ = *Interferon gamma*

IL = Interleucina

ISCT= do inglês “*International Society for Cellular Therapy*”

LDH= do inglês” *lactato desidrogenase*”

LB = *Luria Bertani*

MHC = do inglês “*Major Histocompatibility Complex*”

mM = Milimolar

MTT = do inglês “*brometo de [3-(4,5-dimetiltiazol-2yl)-2,5-difenil tetrazolim]*”

OdDHL = do inglês “*N-(3-Oxododecanoyl)- L-homoserina lactona*”

PAMPs = Padrões Moleculares Associados a Patógenos

PBS = do inglês “*Phosphate Buffered Saline*”

PQS= do inglês “*2-heptil-3-hidroxi 4(1H)-quinolona*”

PCR = do inglês “*Polymerase Chain Reaction*”

QS= do inglês “*Quorum sensing*”

RNA = do inglês “*Ribonucleic Acid*”

ROS = Espécies reativas de Oxigênio

RTT = Receptor do tipo *Toll*

rpm = Rotações por minuto

SBF = Soro Bovino Fetal

TGF- β : Do inglês “*Transforming Growth Factor beta*”

TMO = Transplante de medula óssea

TNF = do inglês “*Tumor Necrosis Factor*”

TREGs = Linfócitos regulatórios

TSG-6=do inglês “*Tumor necrosis factor-inducible gene 6 protein*”

VCAM = do inglês “*Vascular Adhesion molecule*”

UI = Unidades Internacionais

UFC= Unidade formadoras de colônias

x g = Força g

μg = micrograma

μL = microlitro

μM = micromolar

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	10
1. INTRODUÇÃO	14
1.1 Células-tronco Mesenquimais: caracterização e propriedades.....	14
1.2 Priming das CTMs	21
1.3 Pseudomonas aeruginosa e quórum sensing	24
2 OBJETIVOS	31
2.1 Objetivo Geral	31
2.2 Objetivos Específicos	31
REFERÊNCIAS.....	32

1. INTRODUÇÃO

1.1 Células-tronco Mesenquimais: caracterização e propriedades

As Células Tronco Mesenquimais (CTMs) são células progenitoras, multipotentes, que inicialmente foram identificadas como Unidades Formadoras de Fibroblastos por Friedenstein e colaboradores (FRIEDENSTEIN; CHAILAKHJAN; LALYKINA, 1970). Essas células apresentam morfologia fibroblastoide e possuem a capacidade de se diferenciar em osteócitos, condrócitos e adipócitos (PITTENGER et al., 1999). Como as CTMs não apresentam um marcador celular específico para sua identificação, a Sociedade Internacional de Terapia Celular (ISCT, do inglês *International Society for Cellular Therapy*), estabeleceu três critérios mínimos que caracterizam essas células em condições de cultivo padrão *in vitro*: aderência ao plástico; caracterização imunofenotípica com ausência de marcadores hematopoiéticos (CD11, CD14, CD34 e CD45), moléculas co-estimulatórias (CD40, CD80 e CD86) e presença de marcadores como CD105, CD73 e CD90; além da capacidade de diferenciação em osteócitos, condrócitos e adipócitos (HORWITZ et al., 2005; DOMINICI et al., 2006). As CTMs foram inicialmente identificadas da medula óssea, porém, posteriormente foi demonstrado que essas células podem ser isoladas de diversos tecidos como da placenta, sangue do cordão umbilical, tecido adiposo e polpa dentária (DA SILVA; CHAGASTELLES; NARDI, 2006; COVAS et al., 2008).

A primeira propriedade identificada nas CTMs foi a de suporte à produção de células sanguíneas (MEIRELLES et al., 2009, LI et al., 2013). Entretanto, estudos adicionais mostraram que além de suportar a hematopoiese, as CTMs também atuam no controle da resposta imune, possuem efeito antiapoptótico (GALLEU et al., 2017), antimicrobiano (NEMETH et al., 2009; KRASNODEMBSKAYA et al., 2010; CHOW et al., 2020), estimulam

a angiogênese (TAO, HAN e LI, 2016), além de migrarem para sítios inflamatórios (MEIRELLES et al., 2009, OGGU et al., 2017) (Figura 1).

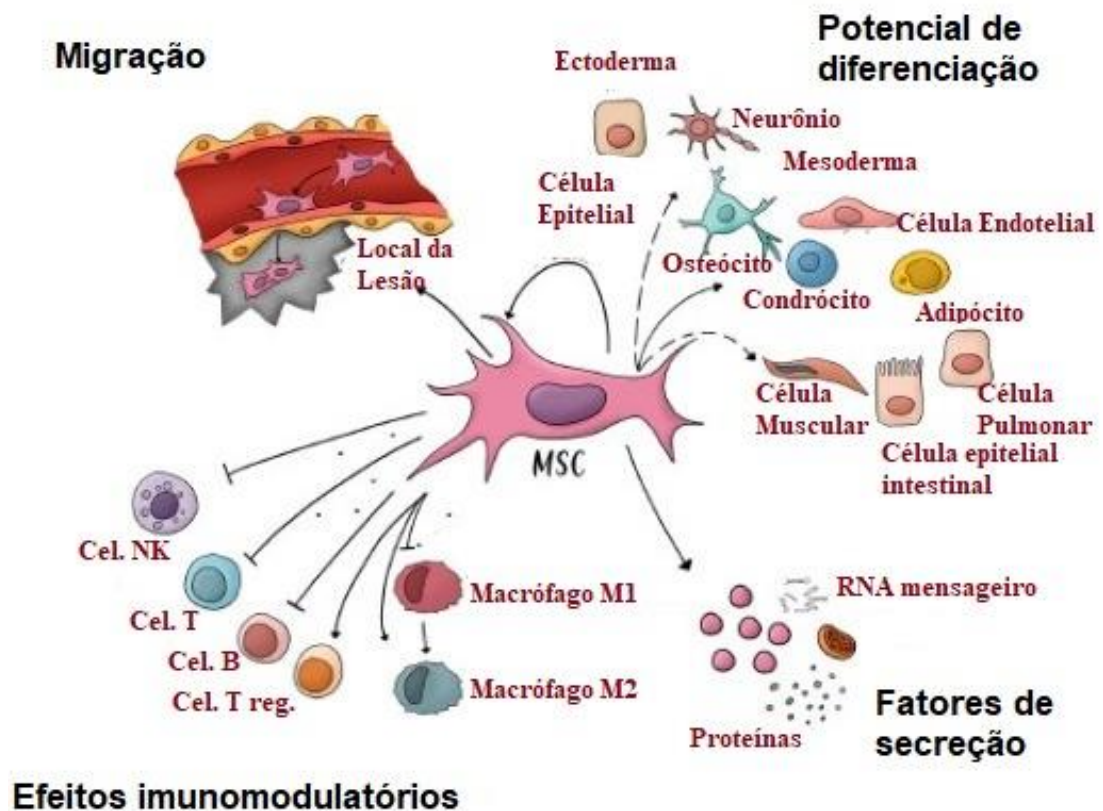


Figura 1: Propriedades das CTMs. O potencial terapêutico das CTMs pode ser explicado pelas principais propriedades que elas apresentam como: a capacidade de secretar várias moléculas bioativas, são capazes de estimular a regeneração e inibir a inflamação; possuem baixa imunogenicidade e capacidade de exercer funções imunomoduladoras; capacidade de se migrar para locais de inflamação após lesão tecidual e a capacidade de se diferenciar em vários tipos celulares (Obtido e adaptado de SANCHEZ-CASTRO et al., 2021).

Dentre todas essas propriedades, merece destaque a capacidade das CTMs de imunorregular o sistema imune. Através de diferentes receptores como os *Toll-like* (TLRs), as CTMs podem detectar sinais de perigo e responder aos sinais pró-inflamatórios por meio de receptores para fator de necrose tumoral alfa, (TNF- α), interferon gama (INF- γ) e interleucina 1 beta (IL-1 β), exercendo assim, sua atividade imunossupressora (JIANG e XU, 2020).

Dependendo dos tipos e intensidade de sinais, as CTMs secretam citocinas para promover ou suprimir respostas imunes de várias células e manter o controle imunológico (Figura 2). Estudos pregressos *in vitro* demonstram que as CTMs exercem um efeito supressivo sobre os linfócitos T (KRAMPERA et al., 2006; MOUGIAKAKOS et al., 2011). Esse efeito supressivo ocorre através de três mecanismos principais: indução de linfócitos regulatórios (Tregs), adesão célula-célula e liberação de fatores solúveis (GAJEWSKI et al., 2006; IANNI et al., 2008, SALDANHA-ARAÚJO, et al., 2012). Nesse contexto, moléculas como indoleamina 2,3 dioxigenase (IDO), hemeoxigenase, arginase 1 e 2, óxido nítrico, HGF, TGF- β , IL6, IL10, prostaglandina E₂ e adenosina constituem fatores bem descritos que estão envolvidos na regulação mediada pelas CTMs sobre a imunidade inata e adaptativa (NICOLA et al., 2002; MOUGIAKAKOS et al., 2011; SALDANHA-ARAÚJO et al., 2011; POGGI e GIULIANI, 2016; POGGI, VARESANO e ZOCCHI, 2018).

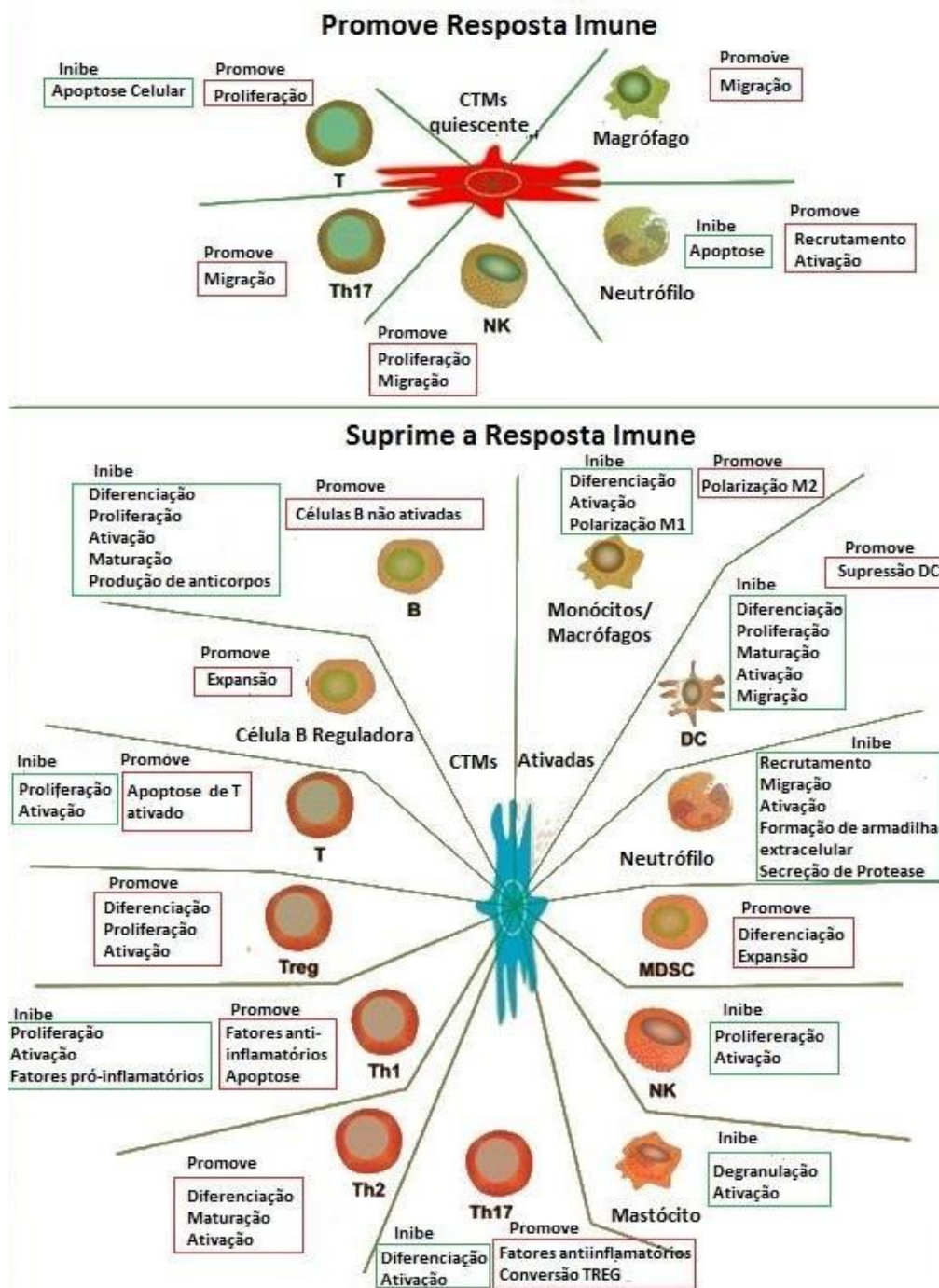


Figura 2: Células imunes moduladas por CTMs. As CTMs apresentam funções imunomoduladoras, promovendo ou suprimindo várias células imunes. Moldura azul indica inibição das funções; moldura vermelha indica a ativação das funções. Breg: célula B reguladora; CD: célula dendrítica; MDSC: células supressoras derivadas de mieloides; CTM: células-tronco mesenquimais; NK: célula natural Killer; Th1: célula T auxiliar, tipo 1; Th17: célula T auxiliar, tipo 17; Th2: célula T auxiliar, tipo 2; Treg: célula T reguladora (Obtido e adaptado de JIANG e XU, 2020).

Vale ressaltar que as CTMs possuem também a capacidade de combater infecções bacterianas, através da secreção de peptídeos antimicrobianos (AMPs). Os principais AMPs produzidos pelas CTMs são catelicidina LL-37, hepcidina e β -defensina (KRASNODEMBSKAYA et al., 2010; GUPTA et al., 2012; ALCAYAGA-MIRANDA et al., 2015; SUNG et al., 2016; SILVA-CARVALHO, et al., 2021). Os AMPs possuem a capacidade de interagir com vários receptores do hospedeiro (ALENCAR-SILVA et al., 2018), modulando a sensibilidade aos antibióticos e o controle do crescimento bacteriano (JOHNSON et al., 2017; AL-ANAZI e AL-JASSER, 2015; AL-ANAZIV, AL-ANAZI, AL-JASSER, 2020).

Vários estudos relatam que os AMPs tem a capacidade de romper a integridade física da parede bacteriana uma vez que, entram em contato com a superfície aniônica da membrana citoplasmática onde se inserem de forma que inicialmente atravessam a interface dos grupos hidrofílicos das cadeias de acil graxo dos fosfolípidios da membrana. Após a inserção na membrana, os AMPs agem interrompendo a integridade física da bicamada, via afinamento da membrana, poros de transição e/ou interrupção da função de barreira, ou translocam através da membrana e atuam em alvos internos, inibindo a biossíntese de proteínas, de ácido nucléico, atividade da protease ou a divisão celular (HANCOCK e SAHL, 2006; HUAN et al., 2020).

Foi relatado que o peptídeo LL-37 exerce papel antimicrobiano em espécies Gram-positivas e negativas suscetíveis e resistentes a antibióticos (DEAN et al., 2011). Além de exercer a atividade antimicrobiana, a LL-37 ao sinalizar receptores de peptídeo formil 1 (FPRL1), é capaz de induzir quimiotaxia de neutrófilos, monócitos e células T (YANG et al., 2000); induz a proliferação de células endoteliais e promove a angiogênese (KOCZULLA et al., 2003). As β -defensina 1 e 2 são capazes de exercer uma atividade antibacteriana em bactérias Gram-negativas e fungos, enquanto as β -defensina 3 exercem seu efeito sobre as bactérias Gram-positivas (JÄRVA et al., 2018). A partir de interações com CCR2 e CCR6, as

β -defensina são capazes de exercer um papel importante na quimiotaxia de células T, células dendríticas e neutrófilos (RÖHRL et al., 2010). Já a hepcidina mostrou-se eficaz reduzindo a disponibilidade de ferro extracelular como um dos mecanismos antimicrobianos (MAISETTA et al., 2010). Além de exercer um papel importante na remodelação óssea de CTMs (LU et al., 2015) (Figura 3).

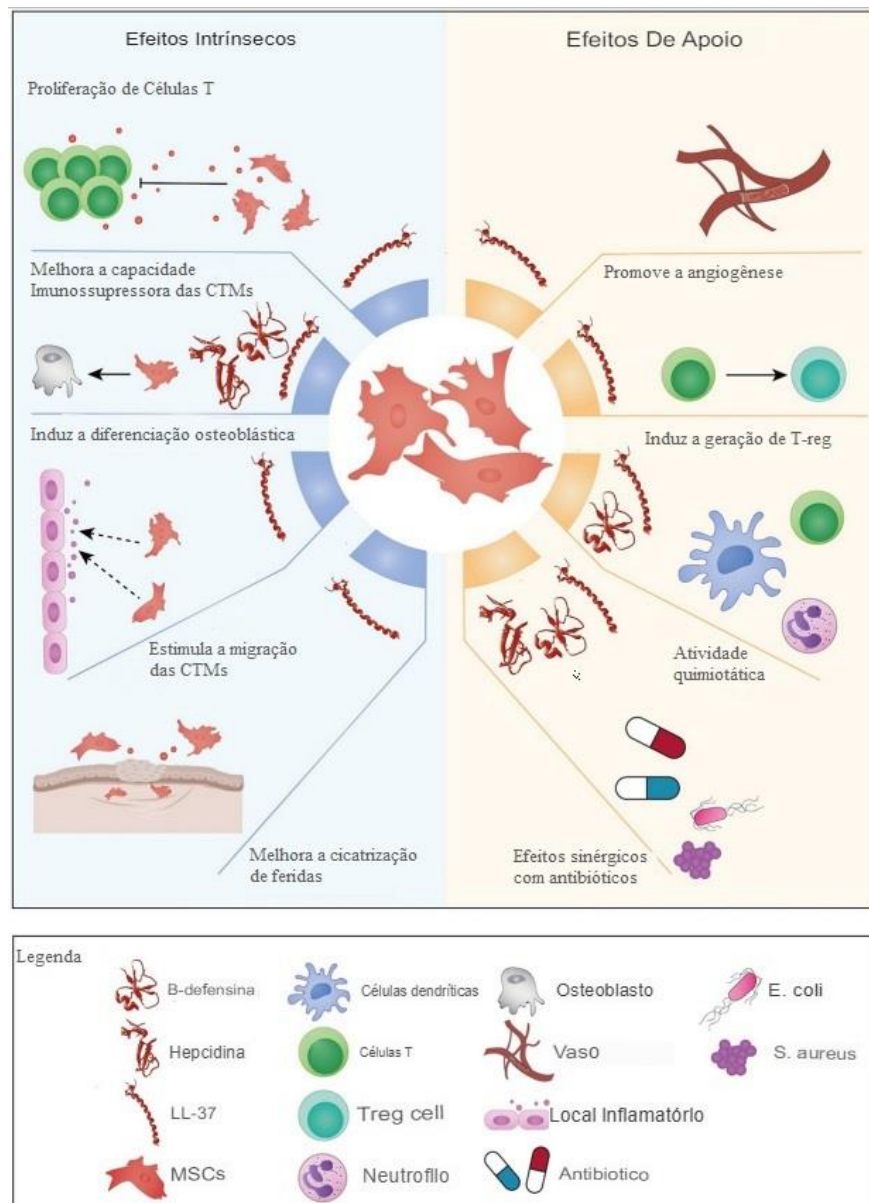


Figura 3: Funções dos AMPs secretados por CTMs. LL-37 possui capacidade imunossupressora, cicatrização de feridas e capacidade migratória das CTMs. Além disso, LL-37, β -defensina e hepcidina atuam na remodelação óssea induzindo a diferenciação osteoblástica (painel esquerdo azul). Os AMPs produzidos por CTMs também

sinergizam com antibióticos para matar bactérias, promovendo a angiogênese e modular a resposta imune (painel direito amarelo) (Obtido e adaptado de SILVA-CARVALHO, 2021).

Devido a essas propriedades e por possuírem características únicas como a baixa imunogenicidade (REGULSKI, 2017; JIANG e XU, 2020), as CTMs têm sido alvo de intenso interesse científico, especialmente em pesquisas voltadas à terapia celular, com enfoque em doenças que incluem infarto do miocárdio (AFZAL et al., 2015), doença de Crohn (OGGU et al., 2017), câncer, doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) (POLCHERT et al., 2008; MEISEL et al., 2011), diabetes do tipo I e II (TAN et al., 2012, QI et al., 2019), defeitos ósseos (TAN et al., 2012), lesão cerebral (KHERA, ALBERSEN e MULHALL, 2015), desordens oculares (DING et al., 2019, MANSOOR et al., 2019) e pulmonares associada a rejeição de aloenxertos pulmonares (WARD et al., 2005; HOLBAN et al., 2014). Mais recentemente, tem sido discutido também o uso dessas células em ensaios clínicos para tratamento de pacientes com COVID-19 (SALDANHA - ARAÚJO, et al., 2020; YASAMINEH, et al., 2022).

O Remestemcel-L (*Mesoblast Limited*) foi o primeiro medicamento a base de células aprovado pelo FDA, consistindo em um preparado de CTMs liberado para tratamento de DECH, tendo sido fabricado pela empresa *Osiris Therapeutics* sob o nome comercial de Prochymal (CHISHOLM, RUFF e VISWANATHAN, 2019). Embora as CTMs tenham dado origem ao primeiro medicamento à base de células e os resultados reportados na literatura frente ao uso terapêutico dessas células (especialmente com enfoque imunológico) sejam promissores, alguns efeitos limitam o sucesso da terapia celular em ensaios clínicos. Ademais, a grande quantidade de CTMs necessárias para uso clínico (LAMOURY et al., 2011) exige um longo processo de expansão, consequentemente, um número alto de passagens. Além disso, a criopreservação pode reduzir algumas propriedades das CTMs e induzir processos apoptóticos ou de senescência (KRETLOW et al., 2008; VON BAHR et al., 2012; GALIPEAU, 2013,

LOCATELLI, 2016). Outro ponto que merece atenção é que, além da variabilidade de protocolos para cultivo e ensaios com essas células - o que dificulta a obtenção de resultados homogêneos-, existem diferenças intrínsecas entre CTMs dependendo do doador e da fonte de onde elas foram obtidas (NORONHA et al., 2019). Com objetivo de contornar algumas dessas limitações, especialmente, o elevado número de células necessário para uso clínico, vários pesquisadores estão buscando desenvolver estratégias de licenciamento (*priming*) das CTMs, o que garantiria maior potencial para essas células e não comprometeria sua expansão em escala clínica.

1.2 *Priming* das CTMs

O *priming*, também conhecido como licenciamento ou pré-condicionamento, se baseia em preparar as células para que elas apresentem ganho de alguma função específica ou diferenciação específica de linhagem, envolvendo ativação celular, sinalização molecular, mudanças na morfologia e/ou fenótipo ou modulações epigenéticas. Atualmente, diversas abordagens têm sido descritas para esse propósito, incluindo o uso de citocinas inflamatórias; hipóxia; uso de agentes químicos; biomateriais ou diferentes condições de cultura, dentre outros (NORONHA et al., 2019).

O licenciamento das CTMs com INF- γ induz aumento da expressão de moléculas de adesão como VCAM-1 e ICAM-1 na superfície dessas células (REN e ROBERTS, 2011; CHINNADURAI et al., 2014; GUAN et al., 2018; SEREJO et al., 2019), estimula a secreção de moléculas imunorreguladoras como HGF, TGF- β , CCL2 e IDO (KRAMPERA et al., 2006; RYAN et al., 2007; TIPNIS, VISWANATHAN e MAJUMDAR, 2010, CARVALHO et al., 2019, NORONHA et al., 2019), promove efeito protetor na criopreservação (CHINNADURAI et al., 2014; CHINNADURAI et al., 2016) e potencializa os efeitos

imunomoduladores das CTMs sobre as células imunes (KAMPERA et al, 2006; REN et al., 2008; REDONDO-CASTRO et al., 2017) (Figura 4).

O uso de CTMs submetidas ao *priming* com INF- γ tem sido analisado em diferentes modelos de doenças com o intuito de se entender melhor os mecanismos envolvidos na capacidade imunossupressora dessas células licenciadas. Em um estudo utilizando modelo murino, foi demonstrado que a eficácia das CTMs para o tratamento da DECH é dependente de níveis de INF- γ , o que aumenta o potencial supressivo das células, além de permitir a utilização de um menor número de CTMs para se alcançar o efeito terapêutico desejado. Em adição, o tratamento da DECH experimental com o uso de CTMs previamente licenciadas com INF- γ apresentou resultados homogêneos, além de manter a sobrevivência dos camundongos transplantados quando comparados com o uso de CTMs não licenciadas (POLCHERT et al., 2008). Além disso, CTMs pré-tratadas com o INF- γ apresentaram maior capacidade de gerar diferentes subtipos de Tregs (YI et al., 2018).

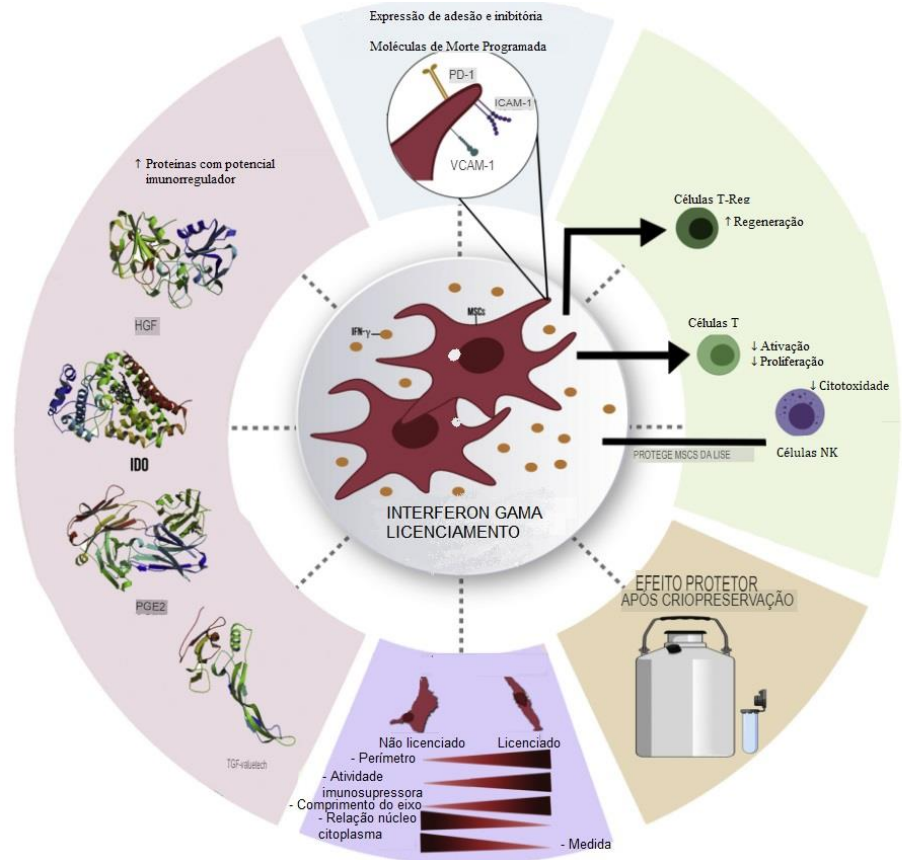


Figura 4: Esquema dos efeitos do *priming* das CTMs com $\text{INF-}\gamma$. O *priming* com $\text{INF-}\gamma$ estimula a secreção de moléculas imunorreguladoras, induz a expressão de moléculas de adesão na superfície de CTMs, promove o efeito na criopreservação, é capaz de potencializar os efeitos imunomoduladores das CTMs sobre as células imunes e favorecem o fenótipo imunomodulador identificado por aspectos morfológicos dessas células (Obtido e adaptado de SILVA-CARVALHO, 2019).

Como pode ser visto, as CTMs têm sido de grande utilidade clínica, uma vez que estão sendo amplamente exploradas para terapia de doenças imunomediadas, inflamatórias e degenerativas. Estudos pré-clínicos e ensaios clínicos têm demonstrado resultados terapêuticos promissores. No entanto, alguns aspectos como requisitos para expansão celular antes de infusões, variabilidades de fontes, doadores, protocolos de cultura e ensaios para avaliar as propriedades das CTMs ainda são considerados como limitações na área. Além disso, o acúmulo de moléculas autoindutoras pode interferir nas funções dessas células e eventualmente

pode comprometer o tratamento com terapia celular utilizando CTMs, uma vez que a utilização dessa terapia em pacientes imunocomprometidos e susceptíveis à infecção por patógenos Gram-negativos, pode induzir baixa sobrevivência das CTMs, afetando o prognóstico e influenciando o tratamento com terapias dessas células (HOLBAN et al., 2014).

Apesar dos avanços com relação aos benefícios promovidos pelo priming com INF- γ , não há dados na literatura que mostrem se há manutenção das propriedades funcionais das CTMs licenciadas em vigência de infecção bacteriana. Nesse estudo, investigamos se as CTMs submetidas ao *priming* com INF- γ mantêm suas propriedades biológicas mesmo em presença de moléculas de *quorum sensing* produzidas por *Pseudomonas aeruginosa*.

1.3 *Pseudomonas aeruginosa* e *quorum sensing*

Pseudomonas aeruginosa (*P. aeruginosa*) é uma espécie de bactéria Gram-negativa, oportunista, que representa uma ameaça para a prática clínica. Essas bactérias são responsáveis por causar infecções crônicas, induzindo choque séptico, infecções do trato urinário, gastrointestinais e cutâneas. Dentre as principais condições afetadas pela *P. aeruginosa* destaca-se indivíduos imunocomprometidos, pacientes vítimas de queimaduras, prematuros (GELLATLY e HANCOCK et al., 2013; KARIMINIK, BASERI-SALEHI e KHERIRKHAH, 2017) e transplantados (HOLBAN et al., 2014). O fato dessas bactérias terem a capacidade de formar um biofilme com extrema tolerância à antibióticos em infecções nosocomiais levou os Centro de Controle e Prevenção de Doenças e a Sociedade de Doenças Infecciosas da América (IDSA) a classificá-las como um dos seis micro-organismos perigosos, de alta prioridade, resistentes à medicamentos (TABOLT et al., 2006). A *Pseudomonas aeruginosa* possui capacidade de se desenvolver em ambientes com poucos nutrientes, como em reservatórios de

água ao redor de pias e em ar condicionado situados em ambientes hospitalares (SIMANEK e PACZKOWSKI, 2022).

A capacidade de virulência desses microrganismos se deve a um processo denominado *quórum sensing* (QS) (LIAO AET AL., 2022) que, em geral, consiste em um sistema de comunicação pelo qual os microrganismos regulam a sua densidade populacional através da produção e liberação de moléculas de sinalização denominadas moléculas auto indutoras (AIs). Essas moléculas são sintetizadas pelo gene LuxR e são difundidas no meio (MARTINEZ, 2014). É importante ressaltar que a concentração dessas moléculas no meio é diretamente proporcional à concentração de bactérias nesse *milieu* (GELLATLY e HANCOCK et al., 2013). Dessa forma, se a densidade bacteriana local atingir um certo limiar, as AIs serão transportadas para as bactérias e se ligarão ao receptor citoplasmático LuxR, permitindo que as células bacterianas promovam virulência e formação de biofilmes (FUQUA, WINANS e GREENBERG, 1994; NG e BASSLER, 2009; HOLM e VIKSTROM, 2014). Em adição, essas moléculas de sinalização estão presentes em um grande número de bactérias: em bactérias Gram-positivas estão presentes o sistema de QS a base de oligo peptídeo; em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas estão presentes o sistema de QS a base de 4, 5 di-hidroxi-2, 3-pentanodiona (DPD, AI-2) e em bactérias Gram-negativas, o sistema de QS a base de quinolona em alguns gêneros como *Alteromonas*, *Burkholderia* e *Pseudomonas*. O sistema de QS envolvendo as bactérias Gram-negativas dentre as mais encontradas são as N- Acyl homoserina lactonas (AHLs) - que consistem de ácidos graxos, com diferentes comprimentos e resíduos, ligado a um núcleo de homoserina (WRIGTH, et al., 2013; THIERBACH et al., 2019).

Em relação à *Pseudomona aeruginosa*, o primeiro sistema de QS reportado foi lasR-lasI, homólogo ao *V. fischeri luxR-luxI*, tendo como principal molécula autoindutora o N-(3-oxododecanoil)-L-homoserina lactona (OdDHL) (GAMBELLO e IGLEWSKI, 1991; PEARSON et al., 1994). O segundo sistema QS descoberto foi o rhlR- rhlI, responsável pela

biossíntese de ramnolípídeos utilizando como AI o N-butilil- Lomosomos lactona (BHL) (PEARSON et al., 1995; WINSON et al.; 1995). O terceiro sistema de QS identificado foi o sinal de quinolona (PQS) 2-heptil3-hidroxi-4-quinolona, que é regulada pelo gene pqsR-pqsABCDH, (GALLAGHER et al.; 2002). Até o momento, o último sistema de QS identificado foi o 2- (2-hidroxifenil) -tiazol-4- carbaldeído (LEE et al., 2013). Estes sistemas de QS são responsáveis por administrar alguns desses genes de *Pseudomonas* que estão envolvidos com alguns fatores de virulência (Figura 5) como protease alcalina, piocianina, elastase, fosfolipase C, entre outros (VENTURI,2006; WILLIAMS e CAMARA, 2009). A expressão regulada desses genes de virulência oferece à bactéria uma vantagem seletiva sobre as defesas do hospedeiro, sendo importante para a ação patogênica do micro-organismo (TURKINA e VIKSTROME, 2019).

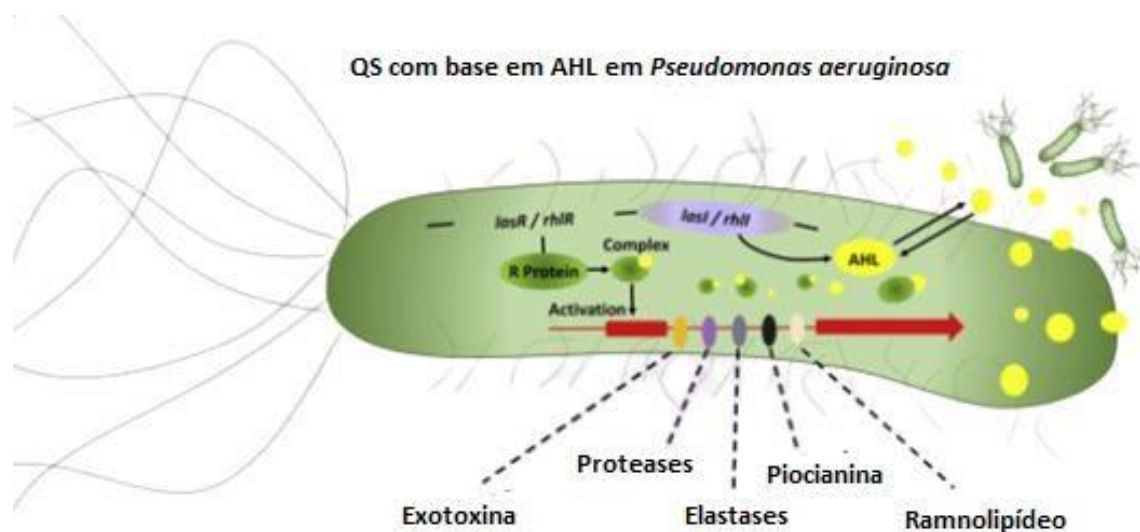


Figura 5: *Quórum sensing* baseado em AHL em *Pseudomonas aeruginosa*. Genes envolvidos na virulência desses microrganismos (Obtido e adaptado de GUO et al., 2020).

O OdDHL é composto por o anel de lactona homoserina carregando cadeias acil com 12 carbonos de comprimento em sua estrutura. Essa unidade de L-homoserina lactona, também conhecido como grupo oxo são fundamentais para garantir uma estabilidade na estrutura da molécula bem como exercer a atividade biológica de OdDHL (HORIKAWA et al., 2006;

CHAN et al., 2015). Ritchie e colaboradores (2007) descreveram que, devido a lipossolubilidade e permeabilidade membrana, o OdDHL pode ser rapidamente transportado para as células de mamíferos e, assim, exercer suas atividades biológicas. Guo et al., (2020) demonstram através de uma marcação prévia por fluorescência que o OdDHL entra nos osteoblastos e após 15min adere em algumas organelas, como mitocôndrias e retículo endoplasmático. Alguns estudos sustentam que, devido à alta solubilidade e permeabilidade da membrana, o OdDHL pode ser rapidamente transportado para as células de mamíferos exibindo sua atividade intracelular (RITCHIE et al., 2007, TURKINA e VIKSTROME, 2019).

Em adição, alguns estudos têm demonstrado que estas moléculas AHLs, principalmente o OdDHL, possuem efeito imunomodulador significativo na resposta imune (TELFORD et al., 1998, WILLIAMS et al.,2004; BAO et al., 2017). Foi demonstrado que o OdDHL afeta as células T e inibe a função de células apresentadoras de antígenos (APCs) (RITCHIE et al., 2005), além de gerar a ativação de neutrófilos e macrófagos e indução de mediadores pró-inflamatórios (KANNO et al., 2013; KANNO et al., 2016). Além disso, a molécula autoindutora de OdDHL foi capaz de inibir a produção de fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) por macrófagos estimulados por lipopolissacarídeo (LPS) de murinos *in vitro* em concentrações acima de 3×10^{-5} M (TELFORD et al., 1998, TATEDA et al., 2003). Em outro estudo foi demonstrado que a molécula de OdDHL pode induzir a proliferação de células linfocitárias, através da sinalização de receptores TLRs (BAO et al., 2017). OdDHL foi capaz de induzir apoptose celular em uma variedade de linhagens celulares incluindo células epiteliais (SCHWARZER et al., 2012; LOSA, et al., 2015) células endoteliais (SHINER et al., 2006), fibroblastos (SHINER et al., 2006; SCHWARZER et al., 2014), linfócitos (JACOBI et al., 2009) e em CTMs não licenciadas (HOLBAN et al., 2014).

É importante ressaltar que a apoptose é um mecanismo de morte celular programada mediada por vários mecanismos endógenos e processos de regulação gênica, podendo ser

estimulada por três vias diferentes. O OddHL é capaz de desencadear a apoptose em várias células eucarióticas utilizando as três vias (Figura 6). Na via intrínseca conhecida também como via da mitocôndria, o OddHL induz alterações na membrana mitocondrial onde o citocromo C é liberado da mitocôndria para o citosol, ativando assim uma cascata de eventos, envolvendo a ativação de caspases 9, 3 e 7 contribuindo para a lise do citoesqueleto e degradação do DNA (JACOBI et al., 2009; SCHWARZER et al., 2012; NEELY et al., 2018). Na via extrínseca, também denominada como a via do receptor, ocorre a trimerização do TNFR1 através da ligação do complexo TNF/TNF1, o OddHL ativa caspase 8 e 10, resultando em morte celular (TATEDA et al., 2003; SCHWARZER et al., 2012; SCHWARZER et al., 2014). A terceira via é a via do retículo endoplasmático (RE), em que o OddHL induz a sobrecarga de Ca^{2+} , através do canal IP3R e IP3 (receptor de inositol q, 4, 5-trifosfato), promovendo a redistribuição de citocromo C e ativação da apoptose dependente de caspase 9 e 12 (VIKSTROM et al., 2010).

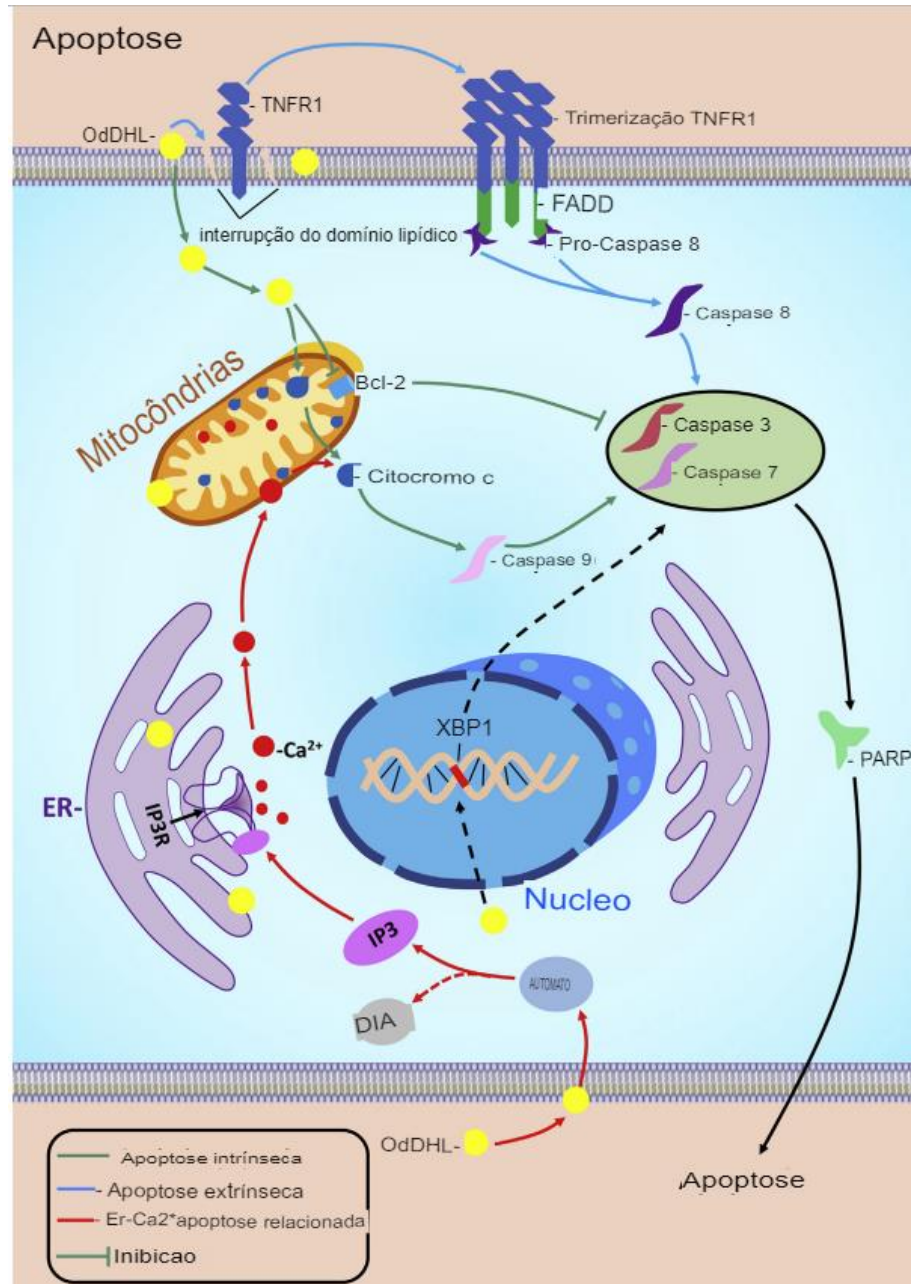


Figura 6: Vias de apoptose desencadeadas pelo OddDHL em células mamíferas. OddDHL induz apoptose em células mamíferas através de três diferentes vias de sinalização apoptótica. A via intrínseca indicada pelas setas verdes, causa a liberação do citocromo c seguido pelas mitocôndrias e ativação da Caspase-9. A via extrínseca indicada pelas setas azuis, desencadeia a trimerização do TNFR1, induzindo ativação da Caspase-8. A via do retículo endoplasmático, indicada pelas setas pretas, desencadeia a sobrecarga intracelular de Ca^{2+} através do canal de cálcio IP3R e promove a redistribuição do citocromo c. Cada fase dessas vias leva a uma ativação de Caspase-3 e/ou 7 (Obtido e adaptado de GUO et al., 2020).

Com relação a outros potenciais mecanismos, o OddHL, além de mediar a imunomodulação (TELFORD et al., 1998, WILLIAMS et al., 2004; BAO et al., 2017), pode estar envolvido no processo de cicatrização de feridas agudas infectadas em ratos com *P. aeruginosa* (KANNO et al., 2013; KANNO et al., 2016). Outro estudo demonstrou que OddHL também foi capaz de inibir o efeito vasoconstritor dos vasos sanguíneos coronarianos e pulmonares em suínos. Esses achados demonstraram que essa ação presente no tecido muscular liso dos vasos pode ser devido ao comprimento da cadeia de N-acil e por uma pequena porção da cadeia de hemoserina lactona (LAWRENCE, et al., 1999). Dessa forma, estes resultados confirmam que as AHLs, além de estarem envolvidas no processo de regulação de virulência bacteriana, também estimulam células eucarióticas responsáveis no processo de inflamação e defesas imunológicas (SMITH et al., 2002).

Considerando o amplo potencial terapêutico das CTMs submetidas ao *priming* com INF- γ , especialmente no tratamento de pacientes internados, como ocorre na doença do DECH, em transplantes de tecidos e em situações de reparação tecidual, torna-se fundamental investigar o comportamento dessas células frente à presença de QS promovido pela *Pseudomonas aeruginosa*.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar a influência da molécula *quórum sensing* OdDHL sobre as propriedades das CTMs submetidas ou não ao *priming* com INF- γ .

2.2 Objetivos Específicos

- Caracterizar fenotipicamente e funcionalmente CTMs de tecido adiposo;
- Investigar a influência da molécula OdDHL sobre a viabilidade de CTMs submetidas ou não ao *priming* com INF- γ ;
- Determinar se a molécula OdDHL modula a atividade das enzimas Caspase 3/7 e a liberação de LDH em CTMs submetidas ou não ao *priming* com INF- γ ;
- Avaliar se a molécula OdDHL impacta o potencial de membrana mitocondrial de CTMs submetidas ou não ao *priming* com INF- γ ;
- Investigar se a exposição de CTMs submetidas ou não ao *priming* com INF- γ à molécula OdDHL modula o potencial migratório dessas células;
- Determinar se a molécula odDHL exerce algum efeito sobre o potencial imunossupressivo de CTMs submetidas ou não ao *priming* com INF- γ ;
- Avaliar a expressão de genes relacionados aos processos celulares acima descritos;
- Investigar funcionalmente se CTMs submetidas ao *priming* com INF- γ são capazes de inibir o crescimento da bactéria *Pseudomonas aeruginosa*;
- Avaliar se a bactéria *Pseudomonas aeruginosa* impacta na sobrevivência das CTMs.

REFERÊNCIAS

AFZAL MR, SAMANTA A, SHAH ZI, JEEVANANTHAM V, ABDEL-LATIF A, ZUBA-SURMA EK, DAWN B. “Adult bone marrow cell therapy for ischemic heart disease: evidence and insights from randomized controlled trials,” **Circulation Research**, v. 117, n. 6, p. 558–575, 2015.

ALCAYAGA-MIRANDA F, CUENCA J, KHOURY M. Antimicrobial activity of mesenchymal stem cells: Current status and new perspectives of antimicrobial peptide- based therapies. **Frontiers in Immunology**. v.8, p.339-354, 2017.

ALCAYAGA-MIRANDA, F., CUENCA, J, MARTIN, A, CONTRERAS, L, FIGUEROA, F. E, KHOURY, M. Combination therapy of menstrual derived mesenchymal stem cells and antibiotics ameliorates survival in sepsis. **Stem Cell Research & Therapy**. v. 6, p. 199-2012, 2015.

AL-ANAZI KA, AL-JASSER AM. Mesenchymal stem cells-their antimicrobial effects and their promising future role as novel therapies of infectious complications in high risk patients. In: Demirer T, editor. Progress in Stem Cell Transplantation. **IntechOpen**, p.165-197,2015.

AL-ANAZIV KA, AL-ANAZI W K, AL-JASSER A M. The rising role of mesenchymal stem cells in the treatment of various infectious complications. **IntechOpen**, p- 1-12,2020.

ALENCAR-SILVA, T, BRAGA,M C, SANTANA, G O S, SALDANHA-ARAÚJO, F, POGUE, R., DIAS, S. C,CARVALHO J L. Breaking the frontiers of cosmetology with antimicrobial peptides.**Biotechnology Advances**, v. 36, n.8, p.2019–2031, 2018.

ASARI S, ITAKURA S, FERRERI K, LIU C.-P, KURODA Y, KANDEEL F, MULLEN Y. Mesenchymal stem cells suppress B-cell terminal differentiation. **Experimental Hematology**. v.37, p.604–615, 2009.

BALHOUSE B N, PATTERSON L, SCHMELZ E M, SLADE D J, VERBRIDGE S . N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone interactions in the breast tumor microenvironment: Implications for breast cancer viability and proliferation *in vitro*. **Plos one**, v. 12, n.7, 2017.

BAO L, YU J, ZHONG H, HUANG D, LU Q. Expression of toll-like receptors in T lymphocytes stimulated with N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone from *Pseudomonas aeruginosa*. **APMIS**, v.125, n.6, p.553–557, 2017.

BOONTHAM P, ROBINS A, CHANDRAN P, PRITCHARD D, CAMARA M, WILLIAMS P, et al. Significant immunomodulatory effects of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing signal molecules: possible link in human sepsis. **Clinical Science (Lond)**, v.15, p.343-351, 2008.

BRAVO MO, SANGIORGI BS, SCHIAVINATO J L S, CARVALHO J L, COVAS D T, PANEPUCCI RA, NEVES F A R,4, FRANCO O L, PEREIRA R W, ARAUJO F S. LL-37 boosts immunosuppressive function of placenta-derived mesenchymal stromal cells. **Stem Cell Research & Therapy**. v.7, n.1, p.189, 2016.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Biggest Threats and AR Threats Report; **CDC**: Atlanta, GA, USA, 2019.

CHARLTON TS, DE NYS R, NETTING A, KUMAR N, HENTZER M, GIVSKOV M & KJELLEBERG S (2000) A novel and sensitive method for the quantification of N-3-oxo-acyl homoserine lactones using gas chromatography–mass spectrometry: application to a model bacterial biofilm. **Environmental Microbiology**. v.2: p.530–541, 2000.

CHEN HD, FRANKEL G. Enteropathogenic *Escherichia coli*: unravelling pathogenesis. **FEMS Microbiology Reviews**. v.29, n.1, p. 83-98, 2005.

CHEN D, GONG Y, LING XU, ZHOU M, LI J, SONG J. Bidirectional regulation of osteogenic differentiation by the FOXO subfamily of Forkhead transcription factors in mammalian MSCs. **Cell Proliferation**. v.52, n.2, 2019.

CHEN Z, ZHANG H, LU H, HUANG P. Role of mitochondria-associated hexokinase II in cancer cell death induced by 3-Bromopyruvate. **Biochimica biophysica acta**. v.1787, n.5, p.553–560, 2009.

CORCIONE A, BENVENUTO F, FERRETTI E, GIUNTI D, CAPPIELLO V, CAZZANTI F, RISSO M, GUALANDI F, MANCARDI G L, PISTOIA V, UCCELLI A. Human mesenchymal stem cells modulate B-cell functions, **Blood**, v. 107 p. 367–372, 2006.

COVAS D T, PANEPUCCI R A, FONTES A M et al. Multipotent mesenchymal stromal cells obtained from diverse human tissues share functional properties and gene- expression profile

with CD146+ perivascular cells and fibroblasts. **Experimental Hematology**. v.36, n.5, p.642-654, 2008.

CHAN KG, LIU YC, CHANG CY. Inhibiting N-acyl-homoserine lactone synthesis and quenching Pseudomonas quinolone quorum sensing to attenuate virulence. **Frontiers in Microbiology**. v.6, p.1173-1180, 2015.

CHISHOLM J, RUFF C, VISWANATHAN S. Current state of Health Canada regulation for cellular and gene therapy products: potential cures on the horizon. **Cytotherapy**. v.21, n.7, p.686-698, 2019.

CHINNADURAI R, COPLAND I B, GARCIA M A, PETERSEN C T, LEWIS C N, WALLER E K, KIRK A D, GALIPEAU J. Cryopreserved mesenchymal stromal cells are susceptible to T-Cell mediated apoptosis which is partly rescued by IFN γ licensing. **Stem Cells**, v. 34 p. 2429–2442, 2016.

CHINNADURAI R, COPLAND I B, Patel S R, Galipeau J. IDO-independent suppression of T cell effector function by IFN- γ -licensed human mesenchymal stromal cells. **Journal of Immunology**. v. 192, p.1491–1501, 2014.

CHOW, L, JOHNSON V, IMPASTATO R, COY J, STRUMPF A, DOW S. Antibacterial activity of humanmesenchymal stem cells mediated directly by constitutively secreted factors and indirectly by activation of innate immune effector cells. **Stem Cells Translational Medicine**. v.9, n.2, p. 235–249, 2020.

CHUN CK, OZER EA, WELSH MJ, ZABNER J & GREENBERG EP. Inactivation of a *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal by human airway epithelia. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v.101 p.3587–3590, 2004.

DA SILVA ML, CHAGASTELLES P C, NARDI N B. Mesenchymal stem cells reside in virtually all post-natal organs and tissues. **Journal of Cell Science**. v. 119, p. 2204- 2213, 2006.

DEAN S N, BISHOP B M, VAN HOEK M L. Natural and synthetic cathelicidin peptides with anti-microbial and anti-biofilm activity against *Staphylococcus aureus*. **BMC Microbiology**. v 11, n.114, 2011.

DEBACQ-CHAINIAUX F, ERUSALIMSKY J D, CAMPISI J, TOUSSAINT O. Protocols to detect senescence-associated beta-galactosidase (SA- β gal) activity, a biomarker of senescent cells in culture and in vivo. **Nature Protocols**. v. 4, p.1798–1806, 2009.

DING S L, SUBBIAH S K, KHAN M S A, FARHANA A, MOK P L, Empowering Mesenchymal Stem Cells for Ocular Degenerative Disorders International. **Journal of Molecular Sciences**. v.20, n. 7, p.1784-1797, 2019.

DOMINICI M, LE BLANC K, MUELLER I, SLAPER-CORTENBACH I, MARINI F, KRAUSE D, DEANS R, KEATING A, PROCKOP DJ, HORWITZ E. Minimal criteria for defining multipotent mesenchymal stromal cells. The International Society for Cellular Therapy position statement. **Cytotherapy**, v. 8, n. 4, p. 315–317, 2006.

DUPLANTIER, A. J., & VAN HOEK, M. L. The human cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 as a potential treatment for polymicrobial infected wounds. **Frontiers in Immunology**. v. 4, p. 143-157, 2013.

ENG SK, PUSPARAJAHP, MUTALIB NA, SER HL, CHAN K, LEE L. Salmonella: A review on pathogenesis, epidemiology and antibiotic resistance. **Frontiers in Life Science**. v.8, n.3, p.284-293, 2015.

EIJKELENBOOM A, BURGERING B M T. FOXOs: signalling integrators for homeostasis maintenance **Nature Reviews Molecular Cell Biology**. v. 14, p.83– 97,2013.

ELSSNER, A., DUNCAN, M., GAVRILIN, M., & WEWERS, M. D. A novel P2X7 receptor activator, the human cathelicidin-derived peptide LL-37, induces IL-1 beta processing and release. **Journal of Immunology**. v. 172, n.8, p.4987–4994, 2004.

ENGLISH, K., RYAN, J. M., TOBIN, L., et al. Cell contact, prostaglandin E(2) and transforming growth factor beta 1 play non-redundant roles in human mesenchymal stem cell induction of CD4+CD25(High) forkhead box P3+ regulatory T cells. **Clinical and Experimental Immunology**, v.156, n.1, p.149-160, 2009.

ERICKSON DL, ENDERSBY R, KIRKHAM A, STUBER K, VOLLMAN DD, RABIN HR, MITCHELL I, STOREY DG. Pseudomonas aeruginosa quorum-sensing systems may control virulence factor expression in the lungs of patients with cystic fibrosis. **Infection and Immunity**. v. 70, p. 1783–1790, 2002.

FRIEDENSTEIN, A J; CHAILAKHJAN R K; LALYKINA K S The development of fibroblast colonies in monolayer cultures of guinea-pig bone marrow and spleen cells. **Cell Proliferation**. v. 3, n. 4, p. 393–403, 1970.

FUQUA WC, WINANS SC, GREENBERG EP. Quorum sensing in bacteria: the LuxRLuxI family of cell density-responsive transcriptional regulators. **Journal Bacteriology**. v.176, p.269-275, 1994.

GAO H, PRIEBE W, GLOD J, BANERJEE D. Activation of signal transducers and activators of transcription 3 and focal adhesion kinase by stromal cell-derived factor 1 is required for migration of human mesenchymal stem cells in response to tumor cell-conditioned medium. **Stem Cells**. v.27, p. 857–865, 2009.

GAMBELLO MJ, IGLEWSKI BH. Cloning and characterization of the *Pseudomonas aeruginosa* lasR gene, a transcriptional activator of elastase expression. **Journal Bacteriology**. v.173, p.3000-3009, 1991.

GALLAGHER LA, MCKNIGHT SL, KUZNETSOVA MS, PESCI EC, MANOIL C. Functions required for extracellular quinolone signaling by *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal Bacteriology**, v.184, p.6472-6480, 2002.

GAJEWSKI, T.F.; MENG, Y.; BLANK, C.; et al. Immune resistance orchestrated by the tumor microenvironment. **Immunological Reviews**. v. 213, p. 131-145, 2006.

GALLEU A, RIFFO-VASQUEZ Y, TRENTO C, LOMAS C, DOLCETTI L, CHEUNG TS, VON BONIN M, BARBIERI L, HALAI K, WARD S, WENG L, CHAKRAVERTY R, LOMBARDI G, WATT FM, ORCHARD K, MARKS DI, APPERLEY J, BORNHAUSER M, WALCZAK H, BENNETT C, DAZZI F. Apoptosis in mesenchymal stromal cells induces in vivo recipient-mediated immunomodulation. **Science Translational Medicine**. v.9, n.416, 2017.

GALIPEAU J. The mesenchymal stromal cells dilemma--does a negative phase III trial of random donor mesenchymal stromal cells in steroid-resistant graft-versus-host disease represent a death knell or a bump in the road? **Cytotherapy**.v.15, p. 2-8, 2013.

GARDINER S M, CHHABRA S R, HARTY C, WILLIAMS P, PRITCHARD D I, BYCROFT B W, BENNETT T. Haemodynamic effects of the bacterial quorum sensing signal molecule, N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone, in conscious, normal and endotoxaemic rats. **British Journal of Pharmacology**. v.133, n.7 p.1047- 1054, 2001.

GELLATLY S L, HANCOCK R E. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into pathogenesis and host defenses. **Pathogens and Disease**, v. 67, n.3, p.159 –173, 2013.

GHAVAMI S, HASHEMI M, ANDE SR, YEGANEH B, XIAO W, ESHRAGHI M. Apoptosis and cancer: mutations within caspase genes. **Journal of Medical Genetics**.v.46, n.8, p.497-510, 2009.

GIESEKE F, SCHUTT B, VIEBAHN S, KOSCIELNIAK E, FRIEDRICH W, HANDGRETINGER R, MULLER I. Human multipotent mesenchymal stromal cells inhibit

proliferation of PBMCs independently of IFN γ R1 signaling and IDO expression. **Blood**. v.110 p. 2197–2200, 2007.

GUAN Q, LI Y, SHPIRUK T, BHAGWAT S, WALL D A, Inducible indoleamine 2,3-dioxygenase 1 and programmed death ligand 1 expression as the potency marker for mesenchymal stromal cells. **Cytotherapy**, v. 20, p. 639–649, 2018.

GUO J, YOSHIDA K, IKEGAME M, OKAMURA H. Quorum sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone: An all-rounder in mammalian cell modification, **Journal of Oral Biosciences**, v.62 p.16-29, 2020.

GUPTA, N, KRASNODEMBSKAYA, A, KAPETANAKI, M, MOUDED, M, TAN, X, SERIKOV, MATTHAY, V M. A. Mesenchymal stemcells enhance survival and bacterial clearance in murine Escherichia coli pneumonia. **Thorax**. v.67, n.6, p.533–539, 2012.

HADDAD R, SALDANHA-ARAÚJO F. Mechanisms of T-Cell Immunosuppression by Mesenchymal Stromal Cells: What Do We Know So Far? **BioMed Research International**. v. 2014, p.14, 2014.

HAMEEDALDEEN A. , LIU J, BATRES A, GRAVES G. S., AND GRAVES D. T. FOXO1, TGF- β regulation and wound healing. **International Journal of Molecular Sciences**. V.15, p. 16257–16269, 2014.

HANCOCK R. E W, SAHL H G. Antimicrobial and host-defense peptides as new anti-infective therapeutic strategies. **Nature Biotechnology**. v. 24, n.12, p. 1551–1557, 2006.

HONCZARENKO M, LE Y, SWIERKOWSKI M, GHIRAN I, GLODEK A M, SILBERSTEIN L E. Human bone marrow stromal cells express a distinct set of biologically functional chemokine receptors. **Stem Cells**. v.24, p.1030–1041, 2006.

HOOI DS, BYCROFT BW, CHHABRA SR, WILLIAMS P, PRITCHARD DI. Differential immune modulatory activity of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal molecules. **Infection and Immunity**. v.72, p. 6463–6470, 2004.

HOLBAN AM, BLEOTU C, CHIFIRIUC MC, BEZIRTZOGLU E, LAZAR V. Role of *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing (QS) molecules on the viability and cytokine profile of human mesenchymal stem cells. **Virulence**. v. 5, p.303-310, 2014.

HOLM A, VIKSTROM E. Quorum sensing communication between bacteria and human cells: signals, targets, and functions. **Front Plant Science**. v. 5, p.309-316, 2014.

HORWITZ E M, LE BLANC K, DOMINICI M, MUELLER I, SLAPER-CORTENBACH I, MARINI F C, DEANS R J, KRAUSE D.S, KEATING A. International society for cellular therapy, clarification of the nomenclature for MSC: the international society for cellular therapy position statement, **Cytotherapy**. v.7, p. 393–395, 2005.

HORIKAWA M, TATEDA K, TUZUKI E, ISHII Y, UEDA C, TAKABATAKE T, MIYAIRI S, YAMAGUCHI K, ISHIGURO M. Synthesis of *Pseudomonas* quorum-sensing autoinducer analogs and structural entities required for induction of apoptosis in macrophages. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**. v.16, p.2130-2133, 2006.

HU C, ZHAO L, PENG C, LI L. Regulation of the mitochondrial reactive oxygen species: Strategies to control mesenchymal stem cell fates ex vivo and in vivo. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**. v.22, n.11, p.5196–5207, 2018.

HU, X.; PARK-MIN, K. H.; HO, H. H.; IVASHKIV, L. B. IFN- γ -Primed Macrophages Exhibit Increased CCR2-Dependent Migration and Altered IFN- γ Responses Mediated by Stat1. **Journal of Immunology**, v. 175, n. 6, p. 3637-3647, 2005.

HUAN Y, KONG Q, MOU H, YI H. Antimicrobial peptides: Classification, design, application and research progress in multiple fields. **Frontiers in Microbiology**. v.16, n.11, 2020.

IANNI, M.D.; PAPA, B.D.; IOANNI, M.D. et al. Mesenchymal cells recruit and regulate T regulatory cells. **Experimental Hematology**. v.36, p.309-318, 2008.

JACOBI C A, SCHIFFNER F, HENKEL M, WAIBEL M, STORK B, DAUBRAWA M, EBERL L, GREGOR M, WESSELBORG S. Effects of bacterial N-acyl homoserine lactones on human Jurkat T lymphocytes-OddHL induces apoptosis via the mitochondrial pathway. **Journal of Medical Microbiology**, v.299, n.7, p. 509–519, 2009.

JÄRVÅ M, PHAN T K, LAY F T, CARIA S, KVANSAKUL M, HULETT M D. Human β -defensin 2 kills through phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate-mediated membrane permeabilization. **Science Advances**. v. 4, n.7, 2018.

JIANG Y, JAHAGIRDAR, B N, REINHARDT R. L. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. **Nature**, v.418, p.41–49, 2002.

JIANG W, XU J. Immune modulation by mesenchymal stem cells. **Cell Proliferation**.v. 53, n.1, 2020.

JOHNSON V, WEBB T, NORMAN A, COY J, KURIHARA J, REGAN D, DOW S. Activated mesenchymal stem cells interact with antibiotics and host innate immune responses to control chronic bacterial infections. **Scientific Reports**. v. 7, n.1, 2017.

JORGENSEN I, MIAO E A. Pyroptotic cell death defends against intracellular pathogens. **Immunological Reviews**. v.165, n.1, p.130-142, 2015.

KANNO E, KAWAKAMI K, MIYAIRI S, TANNO H, OTOMARU H, HATANAKA A, SATO S, ISHII K, HAYASHI D, SHIBUYA N, IMAI Y, GOTOH N, MARUYAMA R, TACHI M. Neutrophil-derived tumor necrosis factor- α contributes to acute wound healing promoted by *N*-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone from *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Dermatological Science**. v.70, n.2, p.130-138, 2013.

KANNO E, KAWAKAMI K, MIYAIRI S, TANNO H, SUZUKI A, KAMIMATSUNO R, TAKAGI N, MIYASAKA T, ISHII K, GOTOH N, MARUYAMA R, TACHI M. Promotion of acute-phase skin wound healing by *Pseudomonas aeruginosa* C4-HSL. **International Wound Journal**, v.13, n.6, p.1325–1335, 2016.

KARIMINIK A, BASERI-SALEHI M, KHEIRKHAH B. *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing modulates immune responses: Na updated review article. **Immunology Letters**, v. 190, p.1–6, 2017.

KRAVCHENKO VV, ULEVITCH RJ, KAUFMANN GF. Modulation of mammalian cell processes by bacterial quorum sensing molecules. **Methods Molecular Biology**. V.692, p.133–145, 2011.

KHERA M, ALBERSEN M, MULHALL JP. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of erectile dysfunction. **The Journal of Sexual Medicine**, v.12, n. 5, p.1105 – 1106, 2015.

KIM S H,DAS A, CHOI H I, KIM K H, CHAI J C, CHOI M R, BINAS B, PARK KS, LEE Y S, JUNG K H, CHAI Y G. Forkhead box O1 (FOXO1) controls the migratory response of Toll-like receptor (TLR3)-stimulated human mesenchymal stromal cells. **Journal of Biological Chemistry** v.24, n. 294, p. 8424–8437, 2019.

KIRAZ Y, ADAN A, KARTAL YANDIM M, BARAN Y. Major apoptotic mechanisms and genes involved in apoptosis. **Tumour Biology**. v.37, p.8471-8486, 2016.

KLINKER MW, MARKLEIN R A, LO SURDO J L, WEI C, BAUER S R. Morphological features of IFN- γ -stimulated mesenchymal stromal cells predict overall immunosuppressive capacity. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. V .114, p.2598-2607, 2017.

KRAMPERA, M. Mesenchymal stromal cell licensing: a multistep process. **Leukemia**, v. 25, n. 9, p. 1408–1414, 2011.

KRAMPERA M, COSMI L, ANGELI R, PASINI A, LIOTTA F, ANDREINI L, SANTARLASCI V, MAZZINGHI B, PIZZOLO G, VINANTE F, ROMAGNANI P, MAGGI

E, ROMAGNANI S, ANNUNZIATO F. Role for interferon-gamma in the immunomodulatory activity of human bone marrow mesenchymal stem cells. **Stem Cells**. v. 24, p. 386–39, 2006.

KRASNODEMBSKAYA A, SONG Y, FANG X, GUPTA N, SERIKOV V, LEE JW, MATTHAY MA. Antibacterial effect of human mesenchymal stem cells is mediated in part from secretion of the antimicrobial peptide LL-37. **Stem Cells**. v.28, n.12, p.2229- 2238, 2010.

KRETLOW J D, JIN Y Q, LIU W, ZHANG W J, HONG T, ZHOU G, BAGGET L S, MIKOS A G, CAO Y. Donor age and cell passage affects differentiation potential of murine bone marrow-derived stem cells. **BMC Cell Biology**. v.9, n.1, 2008.

KOCZULLA R, VON DEGENFELD G, KUPATT C, KRÖTZ F, ZAHLER S, GLOE T, ISSBRUCKER K, UNTERBERGER P, ZAIYOU M, LEBHERZ C, KARL A, RAAKE P, PFOSSER A, BOEKSTGERS P, WE, SCH U, HIEMSTRA P, VOGELMEIER C, GALLO R, CLAUSS M, BALS R. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL-37/hCAP-18. **The Journal of Clinical Investigation**. v. 111, n.11, p. 1665–1672, 2003.

LAMOURY J C, FRANCOIS M J L, CARISTO, KAZUO S, WALKER D, TAKIKAWA O, TAYLOR R, BREW B. Interferon- γ Regulates the Proliferation and Differentiation of Mesenchymal Stem Cells via Activation of Indoleamine 2,3 Dioxygenase (IDO). **PLoS One**. v.6, n.1, 2011.

LAWRENCE R N, DUNN W R, BYCROFT B, CAMARA M, CHHABRA S R, WILLIAMS P, WILSON V G. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signal molecule, N-(3-

oxododecanoyl)-l-homoserine lactone, inhibits porcine arterial smooth muscle contraction. **British journal of pharmacology**, v. 128, n. 4, p. 845-848, 1999.

LEE J, WU J, DENG Y, WANG J, WANG C, WANG J, et al. A cell-cell communication signal integrates quorum sensing and stress response. **Nature Chemical Biology**, v.9, p.339-343, 2013.

LIAO C, HUANG X, WANG Q, YAO D, LU W. Virulence Factors of *Pseudomonas Aeruginosa* and Antivirulence Strategies to combat its Drug Resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. v.6, n.12, p. 1-27, 2022.

LI W, CHEN W, HUANG S, TANG X, YAO G, SUN L. Mesenchymal Stem Cells Enhance Pulmonary Antimicrobial Immunity and Prevent Following Bacterial Infection. **Stem Cell International**. v.28, 2020.

LI L, HOOI D, CHHABRA S R, PRITCHARD D, SHAW P E. Bacterial N-acylhomoserine lactone-induced apoptosis in breast carcinoma cells correlated with down-modulation of STAT3. **Oncogene**, v.23, n.28, p.4894-902, 2004.

LI O, TORMIN A, SUNDBERG B, HYLLNER J, LE BLANC K, SCHEDING S. Human Embryonic Stem Cell-Derived Mesenchymal Stroma Cells (hES-MSCs) Engraft *In Vivo* and Support Hematopoiesis without Suppressing Immune Function: Implications for Off-The Shelf ES-MSC Therapies. **PLoS One**. v. 8, n.1, 2013.

LIVAK K J; SCHMITTGEN T D. Analysis of relative gene expression data using real time quantitative PCR and the 2^{(-Delta Delta C(T))} Method. **Methods**, v. 25, n. 4, p. 408-408, 2001.

LIANG CC, PARK AY, GUAN JL. In vitro scratch assay: a convenient and inexpensive method for analysis of cell migration in vitro. **Nature Protocols**, v.2, p.329–333, 2007.

LOCATELLI F, ALGERI M, TREVISAN V, BERTAINA A. Remestemcel-L for the treatment of graft versus host disease. **Expert Review of Clinical Immunology**, v.13, n.1, p. 43–56, 2016.

LOSA D, KOHLER T, BACCHETTA M, SAAB JB, FRIEDEN M, VAN DELDEN C, et al. Airway epithelial cell integrity protects from cytotoxicity of *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing signals. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v.53, p.265-275, 2015.

LU H, LIAN L, SHI D, ZHAO H, DAI Y. Heparin promotes osteogenic differentiation through the bone morphogenetic protein 2/small mothers against decapentaplegic and mitogen-activated protein kinase/P38 signaling pathways in mesenchymal stem cells. **Molecular Medicine Reports**. v. 11, n.1, p.143–150, 2015.

LUK F, CARRERAS-PLANELLA L, KOREVAAR S S, WITTES F H, BORRAS F E, BETJES M G H, BAAN C C, HOOGDUIJN M J, FRANQUESA M. Inflammatory conditions dictate the effect of mesenchymal stem or stromal cells on B cell function, **Frontiers Immunology**. v. 8, p. 1042, 2017.

LYONS A B, PARISH C R. Determination of lymphocyte division by flow cytometry. **Journal of Immunological Methods**, v. 171, n.1, p. 131–137, 1994.

MAITRA, B.; SZEKELY, E.; GJINI, K.; et al. Human mesenchymal stem cells support unrelated donor hematopoietic stem cells and suppress T-cell activation. **Bone Marrow Transplantation**. v.33, p. 597-604, 2004.

MANSOOR H , ONG HS , RIAU AK , STANZEL TP , MEHTA JS , YAM GH. Current Trends and Future Perspective of Mesenchymal Stem Cells and Exosomes in Corneal Diseases. **International Journal of Molecular Sciences**. v. 20, n. 12, 2019.

MARTÍNEZ J L. Interkingdom signaling and its consequences for human health. **Virulence**. v.5, n.2, p. 243–244, 2014.

MAISETTA, G., PETRUZZELLI, R., BRANCATISANO, F. L., ESIN, S., VITALI, A., CAMPA, M., & BATONI, G. Antimicrobial activity of human hepcidin 20 and 25 against clinically relevant bacterial strains: effect of copper and acidic pH. **Peptides**. v. 31,n.11, p.1995–2002, 2010 .

MEIRELLES L S, FONTES A M, COVAS D T, CAPLAN AI. Mechanisms involved in the therapeutic properties of mesenchymal stem cells. **Cytokine Growth Factor Rev**. V.5, n.6, p.419-227, 2009.

MEISEL R, BROCKERS S, HESELER K, DEGISTIRICI O, BÜLLE H, WOITE C, STUHLSATZ S, SCHWIPPERT W, JÄGER M, SORG R, HENSCHLER R, SEISSLER J, DILLOO D, DÄUBENER W. Human but not murine multipotent mesenchymal stromal cells exhibit broad-spectrum antimicrobial effector function mediated by indoleamine 2, 3-dioxygenase. **Leukemia**. v.25 n.4, p.648–654, 2011.

MOUGIAKAKOS D, JITSCHIN R, JOHANSSON CC, OKITA R, KIESSLING R, LE BLANC K. The impact of inflammatory licensing on heme oxygenase-1-mediated induction of regulatory T cells by human mesenchymal stem cells. **Blood**. v.117, n.18, p.4826-4835, 2011.

MÜLLER A, HESELER K, SCHMIDT S K, SPEKKER K, MACKENZIE C R, DÄUBENER W. The missing link between indoleamine 2,3-dioxygenase mediated antibacterial and immunoregulatory effects. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**. v.13, n.6, p.1125–1135, 2009.

NAGAOKA I, TAMURA H, HIRATA M. An antimicrobial cathelicidin peptide, human CAP18/LL-37, suppresses neutrophil apoptosis via the activation of formyl-peptide receptor-like 1 and P2X7. **Journal of Immunology**. v. 176, n.5, p. 3044–3052, 2006.

NEELY AM, ZHAO GP, SCHWARZER C, STIVERS NS, WHITT AG, MENG SH, BURLISON J, MACHEN T E, LI C. N-(3-Oxo-acyl)-homoserine lactone induces apoptosis primarily through a mitochondrial pathway in fibroblasts. **Cellular Microbiology**. v. 20, n.1, 2018.

NG WL, BASSLER BL. Bacterial quorum-sensing network architectures. **Annual Review of Genetics**, v.43, p.197-222, 2009.

NICOLA M DI, CARLO-STELLA C, MAGNI M, MILANESI M, LONGONI P D, MATEEUCCI P, GRISANT S, GIANNI A M. Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. **Blood**, v. 99, n. 10, p. 3838–3843, 2002.

NEMETH K, KEANE-MYERS A, BROWN A J, METCALFE D D, GORHAM J D, BUNDOC V G, HODGES M G, JELINEK I, MADALA S, KARPATI S, MEZEY E. Bone marrow stromal cells use TGF- to suppress allergic responses in a mouse model of ragweed-

induced asthma. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. v. 107, p. 5652-5657, 2010.

NEMETH, E, TUTTLE, M S, POWELSON, J, VAUGHN, M B, DONOVAN, A, WARD, D M, KAPLAN, J. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. **Science**. v. 306, n.5704, p.2090–2093, 2004.

NÉMETH, K, LEELAHAVANICHKUL, A, YUEN, P. S. T, MAYER, B, PARMELEE, A, DOI, K, MEZEY, E. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E (2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. **Nature Medicine**. v.15, n.1, p.42–49, 2009.

NORONHA N C, MIZUKAMI A, CALIÁRI-OLIVEIRA C, COMINAL JG, ROCHA J L M, COVAS D T, SWIECH K, MALMEGRIM K C R. Priming approaches to improve the efficacy of mesenchymal stromal cell-based therapies. **Stem Cell Research & Therapy**. v. 10, n. 1 p. 131, 2019.

OGGU G S, SASIKUMAR S, REDDY N, KIRAN K, ELLA R, RAO C M, BOKARA K K. Gene Delivery Approaches for Mesenchymal Stem Cell Therapy: Strategies to Increase Efficiency and Specificity. **Stem Cell. Rev and Rep**, 2017.

PANEPUCCI R A, SIUFI J L, SILVA W A JR, PROTO-SIQUIERA R, NEDER L, ORELLANA M, ROCHA V, COVAS D T, ZAGO M A. Comparison of Gene Expression of Umbilical Cord Vein and Bone Marrow–Derived Mesenchymal Stem Cells. **Stem Cells Journals**, v. 22, n. 7, p. 1263–1278, 2004.

PFAFFL MW. A new mathematical model for relative quantification in real-time RT- PCR. **Nucleic Acids Reserch**, v.1, n.9. p.29-45, 2001.

PEARSON JP, GRAY KM, PASSADOR L, TUCKER KD, EBERHARD A, IGLEWSKI BH, et al. Structure of the autoinducer required for expression of *Pseudomonas aeruginosa* virulence genes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.91, 197-201, 1994.

PEARSON JP, PASSADOR L, IGLEWSKI BH, GREENBERG EP. A second N-acylhomoserine lactone signal produced by *Pseudomonas aeruginosa*. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 92, p.1490-1494, 1995.

PINTO J P, DIAS V, ZOLLER H, PORTO G, CARMO H, CARVALHO F, DE SOUSA M. Hecpidin messenger RNA expression in human lymphocytes. **Immunology**. v.130, n.2, p.217–230, 2010.

PITTENGER MF, MACKAY AM, BECK SC, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. **Science**. v. 284, p. 143-147, 1999.

POGGI A, GIULIANI M. Mesenchymal Stromal cells can regulate the immune response in microenvironment. **Vacines**, v.8, n.4, 2016.

POGGI A, VARESANO S, ZOCCHIM R. How to Hit Mesenchymal Stromal Cells and Make the Tumor Microenvironment Immunostimulant Rather Than Immunosuppressive. **Fronties Immunology**, v. 9, 2018.

POLCHERT D, SOBINSKY J, DOUGLAS GW, KIDD M, MOADSIRI A, REINA E, GENTICH K, MEHROTRA S, SETTY S, SMITH B, BARTHOLOMEW A. IFN- γ activation of mesenchymal stem cells for treatment and prevention of graft versus host disease. **European Journal of Immunology**, v. 38, n. 6, p. 1745–1755, 2008.

PROCKOP, D. J.; OLSON, S. D. Clinical trials with adult stem/progenitor cells for tissue repair: Let's not overlook some essential precautions. **Blood**. v. 109, p. 3147–3151, 2007.

QI Y, MA J, LI S, LIU W. Aplicabilidade de células-tronco mesenquimais derivadas de adipose no tratamento de pacientes com diabetes tipo 2. **Stem Cell Research & Therapy**. v. 10, n. 274, 2019.

RAFFAGHELLO L, BIANCHI G, BERTOLOTTI M, MONTECUCCO F, BUSCA A, DALLEGRI F, OTTONELLO L, PISTOIA V, Human mesenchymal stem cells inhibit neutrophil apoptosis: a model for neutrophil preservation in the bone marrow niche. **Stem Cells**. v. 26, p.151–162, 2008.

RAFEI M, BIRMAN E, FORNER F, GALIPEAU J. Allogeneic mesenchymal stem cells for treatment of experimental autoimmune encephalomyelitis. **Molecular Therapy**. v.10, p.1799-1803, 2009.

REDONDO-CASTRO, C. CUNNINGHAM, J. MILLER, L. MARTUSCELLI, S. AOULAD-ALI, N.J. ROTHWELL, C.M. KIELTY, S.M. ALLAN, E. Pinteaux, Interleukin-1 primes human mesenchymal stem cells towards an anti-inflammatory and pro-trophic phenotype in vitro. **Stem Cell Research & Therapy**. v.8, p.79, 2017.

REIMMANN C, BEYELER M, LATIFI A, WINTELER H, FOGLENO M, LAZDUNSKI A, HAAS D. The global activator GacA of *Pseudomonas aeruginosa* PAO positively controls the production of the autoinducer N-butyryl-homoserine lactone and the formation of the virulence factors pyocyanin, cyanide, and lipase. **Molecular Microbiology**. v.24, p. 309–319, 1997.

REN G, ZHAO X, ZHANG L, ZHANG Z, HUILIER A, LING W, ROBERTS AI, LE AD, Shi S, Shao C, Shi Y. Inflammatory cytokine-induced intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in mesenchymal stem cells are critical for immunosuppression. **Journal of Immunology**, v.184, p.2321-2328, 2010.

REN G, ROBERTS A I, SHI Y. Adhesion molecules. **Cell Adhesion and Migration**. v. 5 p. 20–22, 2011.

REN G, ZHANG L, ZHAO X, XU G, ZHANG Y, ROBERTS A I, ZHAO R C, Shi Y. Mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression occurs via concerted action of chemokines and nitric oxide. **Cell Stem Cell**.v.2, p.141–150, 2008.

REN Z, ZHENG Z , YANG H, ZHANG Q, LIU Z, ZHANG X, YANG S, XU F, YANG J. Human umbilical-cord mesenchymal stem cells inhibit bacterial growth and alleviate antibiotic resistance in neonatal imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infection. **Innate Immunology**. v.26, n.3, p. 215–221 2020.

REDFIELD, R.R. Antibiotic Resistance Threats in the United States; **Centres for Disease Control and Prevention**: Atlanta, GA, USA, 2019.

REGULSKI MJ. Mesenchymal Stem Cells: "Guardians of Inflammation". **Wounds**. v.29, n.1, p.20-27, 2017.

RITCHIE AJ, JANSSON A, STALLBERG J, NILSSON P, LYSAGHT P, COOLEY MA. The *P. aeruginosa* quorum sensing molecule N-3-(oxododecanoyl)-L-homoserine lactone (OdDHL) inhibits T cell differentiation and cytokine production by a mechanism involving an early step in T cell activation. **Infection and Immunity**. v.73, p.1648–1655, 2005.

RITCHIE A J, WHITTALL C, LAZENBY J, CHHABRA S R, PRITCHARD D I, COOLEY M A. The immunomodulatory *Pseudomonas aeruginosa* signalling molecule N -(3-oxododecanoyl)-l -homoserine lactone enters mammalian cells in an unregulated fashion. **Immunology and Cell Biology**. v. 85, n.8, p. 596–602, 2007.

RÖHRL J, YANG D, OPPENHEIM J, HEHLGANS T. Human beta-defensin 2 and 3 and their mouse orthologs induce chemotaxis through interaction with CCR2. **Journal of Immunology**. v.184, n.12, p.6688–6694, 2010.

RYAN, J. M.; BARRY, F.; MURPHY, J. M.; MAHON, B. P. Interferon-gamma does not break, but promotes the immunosuppressive capacity of adult human mesenchymal stem cells. **Clinical and Experimental Immunology**, v. 149, p. 353-363, 2007.

SALDANHA-ARAÚJO F, GARCEZ E M, SILVA-CARVALHO A E, CARVALHO J L. Mesenchymal Stem Cells: A New Piece in the Puzzle of COVID-19 Treatment. **Frontiers in Immunology**. v.11, p.1563, 2020.

SALDANHA-ARAÚJO F, FERREIRA F I, PALMA P V, ARAÚJO A G, QUEIROZ R H, COVAS D T, ZAGO M A, PANEPUCCI R A. Mesenchymal stromal cells up-regulate CD39

and increase adenosine production to suppress activated T-lymphocytes. **Stem Cell Research**, v.7, n.1, p.66-74, 2011.

SALDANHA-ARAUJO F, HADDAD R, FARIAS K C, SOUZA A P A, PALMA PV, ARAUJO A G, ORELLANA M D, VOLTARELLI J C, COVAS D T, ZAGO M A, PANEPUCCI R A. Mesenchymal stem cells promote the sustained expression of CD69 on activated T lymphocytes: roles of canonical and non-canonical NF- κ B signalling. **Journal of Cellular and Molecular Medicine**. v.16, n.6, p.1232-1244, 2012.

SANCHEZ-CASTRO EE, PAJUELO-REYES C, TEJEDO R, SORIA-JUAN B, TAPIA-LIMONCHI R, ANDREU E, HITOS AB, MARTIN F, CAHUANA GM, GUERRA-DUARTE C, DE ASSIS TCS, BEDOYA FJ, SORIA B, CHAVEZ-OLORTEGUI CAND TEJEDO JR. Mesenchymal Stromal Cell-Based Therapies as Promising Treatments for Muscle Regeneration After Snakebite Envenoming. **Frontiers in Immunology**. v.11, p. 2021.

SIMANEK K A, PACZKOWSKI J E. Resistance Is Not Futile: The Role of Quorum Sensing Plasticity in *Pseudomonas aeruginosa* Infections and Its Link to Intrinsic Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Microorganisms**. v.10, n.6, p.1247, 2022.

SEREJO T R T, SILVA-CARVALHO A É, BRAGA D DE C F, NEVES DE A R, PEREIRA R W, DE CARVALHO J L, SALDANHA-ARAUJO F. Assessment of the immunosuppressive potential of INF- γ licensed adipose mesenchymal stem cells, their secretome and extracellular vesicles. **Cells**. v 8, 2019.

SCHWARZER C, FU Z, PATANWALA M, HUM L, LOPEZ-GUZMAN M, ILLEK B, KONG W, LYNCH S V, MACHEN T E. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm-associated homoserine lactone C12 rapidly activates apoptosis in airway epithelia. **Cell Microbiology**, v.14, p.698-709, 2012.

SCHWARZER C, FU Z, SHUAI S, BABBAR S, ZHAO G, LI C, MACHEN T E. *Pseudomonas aeruginosa* homoserine lactone triggers apoptosis and Bak/Bax-independent release of mitochondrial cytochrome C in fibroblasts. **Cell Microbiology**, v.16, p.1094-1104, 2014.

SHINER EK, TARENTYEV D, BRYAN A, SENNOUNE S, MARTINEZ-ZAGUILAN R, LI G, GYORKE S, WILLIAMS S C, RUMBAUGH K P. *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer modulates host cell responses through calcium signalling. **Cell Microbiology**, v.8, p-1601-1610, 2006.

SILVA-CARVALHO AÉ, SOUSA MRR, ALENCAR-SILVA T, CARVALHO JL, SALDANHA-ARAÚJO F. Mesenchymal stem cells immunomodulation: The road to IFN- γ licensing and the path ahead. **Cytokine and Growth Factor Reviews**. v. 47, p. 32- 42, 2019.

SILVA-CARVALHO A É, CARDOSO M H, ALENCAR-SILV T, BOGEA G M, CARVALHO J L, FRANCO O L, SALDANHA-ARAÚJO F. Dissecting the relationship between antimicrobial peptides and mesenchymal stem cells. **Pharmacology & Therapeutics**. v.233, 2021.

SKINDERSOE M E, ZEUTHEN L H, BRIX S, FINK L N, LAZENBY J, WHITTALL C, WILLIAMS P, DIGGLE S P, FROEKIAER H, COOLEY M, GIVSKOV M. *Pseudomonas*

aeruginosa quorum-sensing signal molecules interfere with dendritic cell-induced T-cell proliferation. **FEMS Immunology Medical Microbiology**. v.55, n.3, p.:335-45, 2009.

SMITH RS, FEDYK ER, SPRINGER TA, MUKAIDA N, IGLEWSKI BH, PHIPPS RP. IL-8 production in human lung fibroblasts and epithelial cells activated by the *Pseudomonas* autoinducer N-3-oxododecanoyl homoserine lactone is transcriptionally regulated by NF-kappa B and activator protein-2. **Journal of Immunology**, v.167, p.366- 374, 2001.

SMITH R S, KELLY R, IGLEWSKI B H, PHIPPS R P. The *Pseudomonas* autoinducer N- (3-oxododecanoyl) homoserine lactone induces cyclooxygenase-2 and prostaglandin E2 production in human lung fibroblasts: implications for inflammation. **The Journal of Immunology**, v.169, n.5, p.2636-2642, 2002.

SOHNI, A.; VERFAILLIE, C. M. Mesenchymal stem cells migration homing and tracking. **Stem Cells International**. v. 2013, p. 14–16, 2013.

SPAGGIARI G M, CAPOBIANCO A, ABDELRAZIK H, BECCHETTI F, MINGARI M C, MORETTA L. Mesenchymal stem cells inhibit natural killer-cell proliferation, cytotoxicity, and cytokine production: role of indoleamine 2,3-dioxygenase and prostaglandin E2. **Blood**. v. 111, p. 1327–1333, 2008.

SUNG, D. K., CHANG, Y. S., SUNG, S. I., YOO, H. S., AHN, S. Y., & PARK, W. S. Antibacterial effect of mesenchymal stem cells against *Escherichia coli* is mediated by secretion of beta-defensin-2 via toll-like receptor 4 signalling. **Cellular Microbiology**. V. 18, n.3, p. 424–436, 2016.

TALBOT G H, BRADLEY J, EDWARDS JR J E, GILBERT D, SCHELD M, BARTLETT J G. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**. v.42, n. 5, 1, p.657-668, 2006.

TAN J, WU W, XU X, LIAO L, ZHENG F, MESSINGER S, SUN X, CHEN J, YANG S, CAI J, GAO X, PILEGGI A, RICORDI C.. Induction therapy with autologous mesenchymal stem cells in living-related kidney transplants: a randomized controlled trial. **JAMA**. v.307, p. 1169–1177, 2012.

TAO H, HAN Z, HAN ZC, LI Z. Proangiogenic Features of Mesenchymal Stem Cells and Their Therapeutic Applications. **Stem Cells International**. 2016.

TATEDA K, ISHII Y, HORIKAWA M, MATSUMOTO T, MIYAIRI S, PECHERE J C, STANDIOFORD T J, ISHIGURO M, YAMAGUCHI K. The *Pseudomonas aeruginosa* autoinducer N-3-oxododecanoyl homoserine lactone accelerates apoptosis in macrophages and neutrophils. **Infection and Immunity**, v.71, p.5785-5793, 2003.

TELFORD G, WHEELER D, WILLIAMS P, TOMKINS PT, APPLEBY P, SEWELL H, STEWART G S A B, BYCROFT B, PRITCHARD D I. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing signal molecule, N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone has immunomodulatory activity. **Infection and Immunity**, v. 66-n.1 p. 36–42, 1998.

THIERBACH S, WIENHOLD M, FETZNER S, HENNECKE U. Synthesis and biological activity of methylated derivatives of the *Pseudomonas* metabolites HHQ, HQNO and PQS. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v.15, p.187-193, 2019.

TIPNIS S, VISWANATHAN C AND MAJUMDAR A. S, Immunosuppressive properties of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells: role of B7-H1 and IDO. **Immunology and Cell Biology**. v. 88, n. 8, p. 795–806, 2010.

TOMCHUCK, S. L.; ZWEZDARYK, K. J.; COFFELT, S. B.; et al. Toll-Like Receptors on Human Mesenchymal Stem Cells Drive Their Migration and Immunomodulating Responses. **Stem Cells**. v. 26, p. 99–107, 2008.

TROPEL P, PLATET N, PLATEL JC, NOËL D, ALBRIEUX M, BENABID AL, BERGER F. Functional neuronal differentiation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells. **Stem Cells**. v.24, n.12, p.2868–2876, 2006.

TURKINA M V, VIKSTRÖM E. Bacteria-Host Crosstalk: Sensing of the Quorum in the Context of *Pseudomonas aeruginosa* Infections. **Journal of Innate Immunity**. v. 11, n.3, p.263-279, 2019.

ULLAH M, LIU D, THAKOR A S. . Mesenchymal Stromal Cell Homing: Mechanisms and Strategies for Improvement. **IScience**. v.31, n.15, p-421-438, 2019.

VENTURI V. Regulation of quorum sensing in *Pseudomonas*. **FEMS Microbiology Reviews**. v.30, p.274-291, 2006.

VIKSTROM E, BUI L, KONRADSSON P, MAGNUSSON KE. Role of calcium signalling and phosphorylations in disruption of the epithelial junctions by *Pseudomonas aeruginosa* quorum sensing molecule. **European Journal of Cell Biology**. V.89, p. 584-597, 2010.

VIKSTRÖM E, MAGNUSSON KE, PIVORIŪNAS A. The *Pseudomonas aeruginosa* quorum-sensing molecule N-(3-oxododecanoyl)-L-homoserine lactone stimulates phagocytic activity in human macrophages through the p38 MAPK pathway. **Microbes and Infection**. v.7, p.1512–1518, 2005.

VON BAHR L, SUNDBERG B, LÖNNIES G, SANDER B, KARBACH H, HÄGGLUND H, LJUNGMAN P, GUSTAFSSON B, KARLSSON H, LE BLANC K, RINGDÉN Ó. Long-term complications, immunologic effects, and role of passage for outcome in mesenchymal stromal cell therapy. **Biol Blood Marrow Transplant**. v.18, 557-564, 2012.

VON LUTTICHAU I, NOTOHAMIPRODJO M, WECHSELBERGER A, PETERS C, HENGER A, SELIGER C, DJAFARZADEH R, HUSS R, NELSON P J. Human adult CD34-progenitor cells functionally express the chemokine receptors CCR1, CCR4, CCR7, CXCR5, and CCR10 but not CXCR4. **Stem Cells Development**. v.14, p. 329–336, 2005.

WARD C, FORREST IA, MURPHY DM, JOHNSON GE, ROBERTSON H, CAWSTON TE, FISHER AJ, DARK JH, LORDAN JL, KIRBY JA, CORRIS PA. Phenotype of airway epithelial cells suggests epithelial to mesenchymal cell transition in clinically stable lung transplant recipients. **Thorax**. v. 60, n. 10, p.: 865-871, 2005.

WILLIAMS S C, PATTERSON E K, CARTY N L, GRISWOLD J A, HAMOOD A N, RUMBAUGH K P. *Pseudomonas aeruginosa* Autoinducer Enters and Functions in Mammalian Cells. **Journal of Bacteriology**. v. 186, n. 8 p. 2281-2287, 2004.

WILLIAMS P, CAMARA M. Quorum sensing and environmental adaptation in *Pseudomonas aeruginosa*: a tale of regulatory networks and multifunctional signal molecules. **Current Opinion in Microbiology**, v.12, p.182-191, 2009.

WINSON M K, CAMARA M, LATIFI A, FOGLINO M, CHHABRA SR, DAYKIN M, BALLY M, CHAPON V, SALMOND G P, BYCROFT B W. Multiple N-acyl-L-homoserine lactone signal molecules regulate production of virulence determinants and secondary metabolites in *Pseudomonas aeruginosa*. **Proceedings of the National Academy of Sciences U S A**, v.92, p. 9427-4931, 1995.

WRIGHT CJ, BURNS LH, JACK AA, BACK CR, DUTTON LC, NOBBS AH, LAMONT R J, JENKISON HF. Microbial interactions in building of communities. **Molecular Oral Microbiology**. v.28, p.83-101, 2013.

WYNN RF, HART C A, CORRADI-PERINI C, O'NEILL L, EVANS C A, WRAITH J E, FAIRBAIRN L J, BELLANTUONO I.A small proportion of mesenchymal stem cells strongly expresses functionally active CXCR4 receptor capable of promoting migration to bone marrow. **Blood**. v.104, p. 2643–2645, 2004.

YANG D, CHEN Q, SCHMIDT A P, ANDERSON G M, WANG J M, WOOTERS J, CHERTOV O. LL-37, the neutrophil granule- and epithelial cell-derived cathelicidin, utilizes

formyl peptide receptor-like 1 (FPRL1) as a receptor to chemoattract human peripheral blood neutrophils, monocytes, and T cells. **The Journal of Experimental Medicine**. v.192, n.7, p.1069–1074, 2000.

YANG F, WANG LH, WANG J, DONG YH, HU JY & ZHANG LH. Quorum quenching enzyme activity is widely conserved in the sera of mammalian species. **FEBS Lettrs**. v.579, p. 3713–3717, 2005.

YANG D, OKAMURA H, TERAMACHI J, HANEJI T. Histone demethylase Jmjd3 regulates osteoblast apoptosis through targeting anti-apoptotic protein Bcl-2 and pro- apoptotic protein Bim. **Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Cell Research**. v.1863, p.650-659, 2016.

YASAMINEH S, KALAJAHI H G, YASAMINEH P, GHOLIZADE O, YOUSHANLOUEI H R , MATLOUB S K , MASOUD MOZAFARI, JOKAR E , YAZDANI Y, ADASHPOUR M. Spotlight on therapeutic efficiency of mesenchymal stem cells in viral infections with a focus on COVID-19. **Stem Cell Res Therapy**. v.17, n.13, p.257, 2022.

YI JZ, CHEN ZH, XU FH, WANG ZY, ZHANG HQ, JIANG GS, LUAN XY. Interferon- γ suppresses the proliferation and migration of human placenta-derived mesenchymal stromal cells and enhances their ability to induce the generation of CD4⁺CXCR5⁺Foxp3⁺Treg subset. **Cellular Immunology**, v. 326, p.42-51, 2018.

ZHANG C, PONUGOTI B, TIAN C, XU F, TARAPORE R, BATRES A, ALSADUN S, LIM J, DONG G, GRAVES D T. FOXO1 differentially regulates both normal and diabetic wound healing. **Journal of Cell Biology**. V.209, p. 289–303, 2015.