



Fungo endofítico *Sordaria spp* como fonte de novas substâncias com potencial antimicobacteriano e anti-inflamatório

Sanderson Dias Calixto, Thatiana Lopes Biá Ventura, Vinicius Oliveira Mussi, Denise Oliveira Guimarães, Michelle Frazão Muzitano, Elena Lassounskaia.

O aparecimento de cepas *M. tuberculosis* multidroga-resistentes (MDR) é uma ameaça ao controle da tuberculose (TB) mundialmente. Adicionalmente, as micobactérias não tuberculosas que são capazes de causar infecções pulmonares semelhantes a TB, como *M. kansasii* (*Mkan*). As infecções pulmonares graves causadas por estas cepas são frequentemente associadas a uma inflamação pulmonar exacerbada que conduz a uma patologia necrótica e formação de cavidades, o que encoraja o uso de terapia anti-inflamatória adjuvante à terapia anti-TB. Neste trabalho avaliamos produtos naturais do fungo endofítico *Sordaria spp*, isolado de *Tocoyena bullata*, quanto à atividade antimicobacteriana e anti-inflamatória. Suspensões de *M. bovis* BCG, *Mtb* H37Rv e *Mkan* (12478/ATCC, 4404 e 8835) foram incubadas com as amostras do fungo endofítico *Sordaria ssp* (4-500 µg/mL) por 5 dias. Macrófagos RAW 264.7 estimulados com LPS foram incubados com as amostras (4-500 µg/mL) por 24 horas para avaliação da capacidade de inibição de mediadores inflamatórios (NO, TNF-α e PGE₂) e citotoxicidade. Todas as amostras foram capazes de inibir o crescimento das cepas utilizadas. O extrato etanólico apresentou MIC₅₀ 1,5±0,6 (*M. bovis* BCG), MIC₅₀ 66,8±0,1 (*Mtb* H37Rv) e MIC₅₀ 0,4±0,6; 2,3±3,3 e 3,4±1,0 (*Mkan* 12478, 4404 e 8835). Para a fração em acetato de etila foram obtidos MIC₅₀ 84,8±1,9 (*Mtb* H37Rv) e MIC₅₀ 20,9±0,8, 25,3±0,4 e 23,0±0,8 (*Mkan* 12478, 4404 e 8835). A substância isolada, lasiodiplodina, inibiu o crescimento de todas as cepas, ressaltando *M. bovis* BCG (MIC₅₀ 6,7±0,3). Salienta-se que a cepa *Mkan* 8835 é resistente a rifampicina, fármaco anti-TB padrão. Em geral, as amostras inibiram mais de 80% da produção de NO, IC₅₀ 77,2±2,2 (extrato), IC₅₀ 33,8±0,2 (fração em acetato de etila), sem interferência da citotoxicidade. A lasiodiplodina foi a mais ativa em inibir a produção do TNF-α (IC₅₀ 17,3±0,7). O extrato foi o mais ativo em inibir a produção de PGE₂ (IC₅₀ 93,5±0,8), embora a fração em acetato de etila e a lasiodiplodina também tenham exibido potencial inibitório. Concluiu-se que o extrato, a fração em acetato de etila e a lasiodiplodina são promissores no âmbito da descoberta de novos fármacos para o tratamento *dual* da TB pulmonar severa e de infecções pulmonares ocasionadas por *M. kansasii*.

Palavras-chave: Produtos Naturais, Fungos endofítico, Tuberculose

Instituição de fomento: FAPERJ, UENF