



Produtos naturais do fungo endofítico *Sordaria spp* como fonte de novas substâncias para o tratamento *dual* da tuberculose pulmonar severa

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

O aparecimento de cepas *M. tuberculosis* multidroga-resistentes é uma ameaça ao controle da tuberculose (TB) mundialmente. Adicionalmente, micobactérias não tuberculosas, como *M. kansasii* (*Mkan*), são capazes de causar infecções pulmonares semelhantes a TB. As infecções pulmonares graves são frequentemente associadas à inflamação pulmonar exacerbada que pode conduzir a uma patologia necrótica e formação de cavidades, encorajando o uso de terapia anti-inflamatória adjuvante à terapia anti-TB. Deste modo, avaliamos produtos naturais do fungo endofítico *Sordaria spp*, quanto à atividade antimicobacteriana e anti-inflamatória. Suspensões de *Mbv* BCG, *Mtb* H37Rv e isolados clínicos de *Mtb* M299 e de *Mkan* (12478, 4404 e 8835) foram incubadas com amostras de *Sordaria ssp* (4-500 µg/mL) por 5 dias. Macrófagos RAW 264.7 estimulados com LPS também foram incubados com as mesmas por 24 h para avaliação da capacidade de inibição de mediadores inflamatórios (NO, TNF- α e PGE₂) e citotoxicidade. Camundongos C57BL/6 foram infectados com *Mtb* M299 e tratados por 15 dias com a substância isolada lasiodiplodina. O extrato etanólico apresentou MIC₅₀ 1,5±0,6 (*Mbv* BCG), 66,8±0,1 (*Mtb* H37Rv), 80,0±0,1 (*Mtb* M299), 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), 69,4±0,1 (*Mtb* M299) e 20,9±0,8, 25,3±0,4 e 23,0±0,8 (*Mkan* 12478, 4404 e 8835). A lasiodiplodina inibiu o crescimento de todas as cepas, ressaltando *Mtb* M299 (MIC₅₀ 92,2±1,8). A fração em acetato de etila e o extrato inibiram mais de 80% da produção de NO, IC₅₀ 77,2±2,2 e 33,8±0,2, respectivamente. O extrato destacou-se quanto à inibição de PGE₂ (IC₅₀ 93,5±0,8) sem interferência da citotoxicidade. A lasiodiplodina destacou-se quanto à inibição de TNF- α (IC₅₀ 17,3±0,7). O tratamento dos animais C57BL/6 infectados com a lasiodiplodina reduziu a patologia pulmonar, o influxo de leucócitos e a produção de citocinas pró-inflamatórias no pulmão. Concluiu-se que o extrato, a fração em acetato de etila e a lasiodiplodina apresentaram promissores resultados e a lasiodiplodina demonstrou importante contribuição para a descoberta de novos fármacos focando o tratamento *dual* da TB pulmonar severa.

Palavras-chave: Produtos Naturais, Fungos endofítico, Tuberculose pulmonar severa

Instituição de fomento: FAPERJ, UENF, CAPES