



## Atividade antimicobacteriana e anti-inflamatória de tioureias como estratégia de tratamento para a tuberculose pulmonar grave

<sup>1,2</sup>Sanderson Dias Calixto\*, <sup>4</sup> Marcos Vinicius Palmeira Mello, <sup>3</sup> Gil Mendes Viana, <sup>1</sup> Camila Couto do Espírito Santo, <sup>1</sup> Vinícius de Oliveira Mussi, <sup>3</sup> Lúcio Mendes Cabral, <sup>4</sup> Alessandra Mendonça Teles de Souza, <sup>1</sup> Elena Lassounskaia, <sup>2</sup> Thatiana Lopes Biá Ventura e <sup>2</sup> Michelle Frazão Muzitano.

<sup>1</sup> Laboratório de Biologia do Reconhecer, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Campos dos Goytacazes. <sup>2</sup> Laboratório de Produtos Bioativos, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Campus UFRJ-Macaé. <sup>3</sup> Laboratório Tecnologia Industrial Farmacêutica, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro. <sup>4</sup> Laboratório de Modelagem Molecular & QSAR, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro.

O aparecimento de cepas *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) resistentes aos medicamentos disponíveis, incentivam a busca por novos fármacos para controle da tuberculose (TB). Nos casos graves da doença pulmonar associados à inflamação exacerbada, a terapia adjuvante anti-inflamatória pode proporcionar a reparação ou prevenção dos danos teciduais e aumento da capacidade do organismo na eliminação ou contenção do bacilo. As tioureias possuem diversas atividades biológicas descritas e a presença de atividade anti-TB combinada à ação anti-inflamatória pode representar uma vantagem nos casos graves. O estudo objetivou avaliar o potencial de setenta e quatro derivados de tioureias, quanto à capacidade antimicobacteriana e anti-inflamatória como estratégia de tratamento adjuvante para TB pulmonar grave. Derivados de tioureias (25-200  $\mu$ M) foram avaliados contra a cultura de Mtb H37Rv e M299 quanto ao potencial de inibir o crescimento e em cultura celular de macrófagos RAW 264.7 estimulados com LPS quanto a capacidade de inibição de mediadores inflamatórios (NO e TNF- $\alpha$ ) e citotoxicidade. A relação estrutura-atividade e estudos de ADMET foram realizados no programa SPARTAN'10. As tioureias mais ativas para ambas as atividades foram avaliadas quanto à ação inibitória do crescimento micobacteriano intracelular em macrófagos RAW 264.7 infectados por Mtb H37Rv através da contagem de CFU. Estas amostras também foram testadas frente aos agregados micobacterianos de Mtb M299. A partir do *screening* inicial, obtivemos 5 tioureias (10, 15, 16, 28 e 29) apresentando *dual* atividade com IC<sub>50</sub> de 30.6  $\pm$  0.14, 22.4  $\pm$  0.13, 9.9  $\pm$  0.09, 8.5  $\pm$  0.9 e 2.4  $\pm$  0.4, respectivamente, para a inibição de NO e MIC<sub>50</sub> de 22.5  $\pm$  0.1, 11.8  $\pm$  0.1, 5.4  $\pm$  0.1, 23.2  $\pm$  1.4, 8.1  $\pm$  0.9, respectivamente, para a inibição do crescimento da cepa Mtb H37Rv. Estas amostras também reduziram o crescimento da cepa hipervirulenta Mtb M299 com MIC<sub>50</sub> de 29.7  $\pm$  0.14, 11.3  $\pm$  0.1, 6.9  $\pm$  0.8, 28.7  $\pm$  1.4 e 7.8  $\pm$  0.8 respectivamente, sem interferência da citotoxicidade. As tioureias selecionadas foram capazes de inibir o crescimento micobacteriano intracelular, destacando-se os derivados 16, 28 e 29 com valores de MIC<sub>50</sub> de 3,7  $\pm$  0,9; 4,8  $\pm$  0,4 e 3,4  $\pm$  0,4, respectivamente, para Mtb H37Rv e 5.1  $\pm$  0.9; 6.1  $\pm$  0.5 e 4.1  $\pm$  0.4, respectivamente, frente aos agregados micobacterianos de Mtb M299. Estudos *in silico* demonstram que a tioureia 29 apresenta maior lipofilicidade, o que pode contribuir para sua passagem pela parede micobacteriana. As tioureias selecionadas apresentam potencial atividade antimicobacteriana e anti-inflamatória, sendo promissoras na busca de novos candidatos a fármacos para o tratamento da tuberculose pulmonar grave.

Instituição do Programa de IC, IT ou PG: **UENF - PPG Biociências e Biotecnologia**  
Fomento da bolsa (quando aplicável): **Capes**