

XU Congresso
Fluminense
de Iniciação
Científica e Tecnológica

28^o

Encontro de
Iniciação
Científica
da UENF

20^o

Circuito de
Iniciação
Científica do
IFFluminense

16^a

Jornada de
Iniciação
Científica
da UFF



UIII Congresso
Fluminense de
Pós-Graduação

23^a

Mostra de
Pós-Graduação
da UENF

8^a

Mostra de
Pós-Graduação
do IFFluminense

8^a

Mostra de
Pós-Graduação
da UFF

ESTUDO DE CHALCONAS E AURONAS SINTÉTICAS QUANTO AO POTENCIAL ANTIMICOBACTERIANO E ANTI-INFLAMATÓRIO PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR GRAVE

Yasmin Viana Martins, Felipe C. Demidoff, Guilherme da S. Caleffi, Sarah M. R. do Nascimento, Vinicius de O. Mussi, Sanderson D. Calixto, Paulo Roberto R. Costa, Bianca O. R. S. Portela, Elena Lassounskaia, Thatiana Lopes Biá Ventura Simão, Michelle Frazão Muzitano

A tuberculose (TB) é uma das doenças infecciosas mais mortais em todo o mundo. O aparecimento de cepas *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) resistentes à fármacos incentiva a busca por novas substâncias mais eficazes e menos tóxicas. Formas graves da TB pulmonar associadas a uma resposta inflamatória deletéria necessitam de terapia adjuvante ao tratamento padrão, a fim de prevenir ou reparar os danos teciduais necróticos e aumentar a capacidade de eliminação e contenção de Mtb. Novas substâncias com atividade *dual*, antimicobacteriana e anti-inflamatória, são fontes promissoras no tratamento da TB pulmonar grave, onde chalconas e auronas possuem descrição de diversas atividades biológicas, incluindo anti-Mtb e anti-inflamatória. O objetivo deste estudo foi avaliar o potencial de chalconas e auronas substituídas quanto à atividade antimicobacteriana, anti-Mtb e anti-inflamatória com foco no tratamento adjuvante da TB pulmonar grave. O potencial antimicobacteriano das substâncias foi avaliado frente à suspensão bacteriana da cepa laboratorial Mtb H37Rv e de um isolado clínico de Mtb hipervirulenta por 5 dias. A avaliação do potencial anti-inflamatório foi realizada em cultura de macrófagos RAW 264.7 estimulados por LPS e tratados com as amostras por 24 h, através da capacidade de inibir a produção de óxido nítrico (NO), além da avaliação da viabilidade celular, através do método de MTT. Inicialmente foi realizado um *screening* com 34 derivados de chalconas e 6 auronas, onde trinta e duas chalconas (700-703, 706-709, 558-779 e 781-782) e duas auronas (710 e 712) foram capazes de inibir o crescimento da cepa laboratorial Mtb H37Rv, com $MIC_{50} \leq 40 \mu M$. Oito chalconas (700, 701, 705, 708, 709, 767, 778 e 782) mantiveram potencial inibitório frente a cepa Mtb de hipervirulência. Os índices de seletividade para ambas as cepas Mtb (CC_{50}/MIC_{50}) variaram de 2,1 a 71,4. Vinte e três amostras (700-702, 704, 706-715, 762, 767, 771, 773, 776-779 e 781) exibiram CC_{50} acima de $60 \mu M$, não exibindo interferência da citotoxicidade quando a atividade inibitória foi presente. Trinta chalconas (700-705, 707, 709, 758-775, 778, 779, 781 e 782) inibiram a produção de NO em macrófagos estimulados. As chalconas 700, 701, 709, 762, 767, 773, 778, 779 e 781 mostraram atividade *dual*, antimicobacteriana e imunomodulatória, com baixa ou nenhuma citotoxicidade e são substâncias candidatas para obtenção e *design* de novos fármacos para o tratamento da TB pulmonar grave associada à hiperinflamação.

Instituição do Programa de IC, IT ou PG: : LBR/CBB/UENF

Eixo temático: PPG Biociências e Biotecnologia

Fomento da bolsa (quando aplicável): UENF-FAPERJ

ORGANIZAÇÃO E REALIZAÇÃO:



APOIO:



XU Congresso
Fluminense
de Iniciação
Científica e Tecnológica

28^o

Encontro de
Iniciação
Científica
da UENF

20^o

Circuito de
Iniciação
Científica do
IFFluminense

16^a

Jornada de
Iniciação
Científica
da UFF



UIII Congresso
Fluminense de
Pós-Graduação

23^a

Mostra de
Pós-Graduação
da UENF

8^a

Mostra de
Pós-Graduação
do IFFluminense

8^a

Mostra de
Pós-Graduação
da UFF

STUDY OF SYNTHETIC CHALCONES AND AUONES AS TO THE ANTIMYCOBACTERIAL AND ANTI-INFLAMMATORY POTENTIAL FOR THE TREATMENT OF SEVERE PULMONARY TUBERCULOSIS

Yasmin Viana Martins, Felipe C. Demidoff, Guilherme da S. Caleffi, Sarah M. R. do Nascimento, Vinicius de O. Mussi, Sanderson D. Calixto, Paulo Roberto R. Costa, Bianca O. R. S. Portela, Elena Lassounskaia, Thatiana Lopes Biá Ventura Simão, Michelle Frazão Muzitano

Tuberculosis (TB) is one of the deadliest infectious diseases worldwide. The emergence of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) strains encourages the search for new, more effective and less toxic substances. Severe forms of pulmonary TB associated with a deleterious inflammatory response require adjunctive therapy to standard treatment in order to prevent or repair necrotic tissue damage and increase the ability to eliminate and contain Mtb. New substances with dual activity, antimycobacterial and anti-inflammatory, are promising sources in the treatment of severe pulmonary TB, where chalcones and aurones have description of several biological activities, including anti-Mtb and anti-inflammatory. The aim of this study was to evaluate the potential of substituted chalcones and aurones for antimycobacterial, anti-Mtb and anti-inflammatory activity with a focus on the adjuvant treatment of severe pulmonary TB. The antimycobacterial potential of the substances was evaluated against bacterial suspension of the laboratory strain Mtb H37Rv and a clinical isolate of hypervirulent Mtb for 5 days. The evaluation of the anti-inflammatory potential was carried out in a culture of RAW 264.7 macrophages stimulated by LPS and treated with the samples for 24 h, through the ability to inhibit the production of nitric oxide (NO), in addition to the evaluation of cell viability, through the MTT method. Initially, a screening was carried out with 34 chalcone derivatives and 6 aurones, where thirty-two chalcones (700-703, 706-709, 558-779 and 781-782) and two aurones (710 and 712) were able to inhibit growth of the laboratory strain Mtb H37Rv, with $MIC_{50} \leq 40 \mu M$. Eight chalcones (700, 701, 705, 708, 709, 767, 778 and 782) maintained inhibitory potential against the hypervirulence Mtb strain. Selectivity indices for both Mtb strains (CC_{50}/MIC_{50}) ranged from 2.1 to 71.4. Twenty-three samples (700-702, 704, 706-715, 762, 767, 771, 773, 776-779 and 781) exhibited CC_{50} above $60 \mu M$, not showing interference from cytotoxicity when inhibitory activity was present. Thirty chalcones (700-705, 707, 709, 758-775, 778, 779, 781 and 782) inhibited NO production in stimulated macrophages. Chalcones 700, 701, 709, 762, 767, 773, 778, 779 and 781 showed dual activity, antimycobacterial and immunomodulatory, with low or no cytotoxicity and are candidate substances for obtaining and designing new drugs for the treatment of severe pulmonary TB associated with hyperinflammation.

ORGANIZAÇÃO E REALIZAÇÃO:



APOIO:

