



## ESTUDO DE EXTRATOS E FRAÇÕES DA ALGA *Caulerpa racemosa* QUANTO À ATIVIDADE ANTIMICOBACTERIANA E ANTI-INFLAMATÓRIA NA BUSCA DE NOVOS FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO DA TUBERCULOSE PULMONAR SEVERA

Ana Clara Oliveira Lopes Soares, Sanderson Dias Calixto, Michelle Frazão Muzitano, Angélica Ribeiro Soares, Thatiana Lopes Biá Ventura Simão, Elena Lassounskaia.

A tuberculose (TB) continua a ser um problema de saúde pública agravado pela emergência de cepas *M. tuberculosis* (Mtb) fármaco-resistentes. Formas graves da TB estão associadas à inflamação exacerbada, agravando a patologia pulmonar em pacientes hiper-reativos. Este cenário incentiva a busca por novas substâncias que combinem as propriedades anti-TB e anti-inflamatória. Dentre os produtos naturais marinhos, a alga verde *Caulerpa racemosa* foi descrita por apresentar ação anti-*M. smegmatis* com a identificação e isolamento da substância ativa, caulerpina, um bisindole alcaloide. O presente estudo objetivou avaliar 60 extratos derivados de populações de *C. racemosa* e a caulerpina, quanto às atividades anti-inflamatória e contra *M. tuberculosis*. A atividade anti-inflamatória das amostras (0,8, 4, 20 e 100  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) foi avaliada em macrófagos RAW 264.7 estimulados por lipopolissacarídeo quanto à capacidade de inibir a produção de óxido nítrico (NO) e TNF- $\alpha$ , utilizando método de Griess e bioensaio indireto com fibroblastos L929, respectivamente. A toxidez das amostras em cultura dos macrófagos foi analisada pelo método de MTT. A atividade antimicobacteriana foi avaliada frente à cultura bacteriana (cepas Mtb H37Rv e M299) e às culturas dos macrófagos infectados, avaliando a capacidade de inibir o crescimento bacteriano através do ensaio de contagem de CFU. Nos testes de *screening* inicial, doze extratos de *C. racemosa* coletadas em diferentes locais foram selecionados quanto à capacidade inibitória da produção de NO, segundo o critério  $\text{IC}_{50} \leq 10 \mu\text{g}/\text{mL}$  e quanto à seletividade sendo o  $\text{CC}_{50} > 70 \mu\text{g}/\text{mL}$ . Nove extratos apresentaram potencial de inibir o crescimento de Mtb H37Rv, segundo o critério  $\text{MIC}_{50} \leq 10 \mu\text{g}/\text{mL}$ . Quanto à capacidade inibitória da produção de TNF- $\alpha$  em macrófagos estimulados, o extrato codificado F21/ *C. racemosa* coletada em Praia do Forno/RJ e a caulerpina apresentaram maior atividade com  $\text{IC}_{50} \leq 2 \mu\text{g}/\text{mL}$ . O extrato F21 também apresentou elevado potencial de inibir o crescimento intracelular de Mtb H37Rv com  $\text{MIC}_{50} 0.1 \pm 1.8 \mu\text{g}/\text{mL}$ , apresentando diminuição acima de 90% no crescimento de Mtb nas concentrações testadas. Similar atividade foi observada para a caulerpina, tendo  $\text{MIC}_{50} 0.2 \pm 1.7 \mu\text{g}/\text{mL}$ . Esta é a 1ª descrição de atividade antimicobacteriana para *C. racemosa* e caulerpina isolada, estimulando a continuação e aprofundamento do trabalho, além da primeira descrição de atividade dual (anti-Mtb e anti-inflamatória) sendo a espécie potencial candidata para obtenção de novos fármacos para o tratamento da TB pulmonar severa.