

Estudo químico e biológico de metabólitos secundários da esponja *Aplysina alcicornis*

Cauê Arantes Wagner Zuccarino

Andrès Felipe Torres Peña

Eduardo Hajdu

Orientador: Dr. Roberto Gomes de Souza Berlinck

Instituto de Química de São Carlos, Universidade de São Paulo (USP)

cauezuccarino@gmail.com ; rgsberlinck@iqsc.usp.br

Objetivos

Os objetivos deste estudo são: realizar a análise do perfil químico e também a análise de atividades biológicas de frações enriquecidas da esponja *Aplysina alcicornis*. A análise do perfil químico será realizada por HPLC-UV-MS. Análises de atividades anti-plasmodial, antibacteriana contra linhagens resistentes de bactérias patogênicas e citotóxica em células tumorais também serão realizadas. Ambos conjuntos de dados (perfil químico e análises de atividades biológicas) serão utilizados para direcionar o isolamento de compostos bioativos e/ou estruturalmente relevantes do ponto de vista químico.

Métodos e Procedimentos

Amostras da esponja *Aplysina alcicornis* foram coletadas no litoral do Rio de Janeiro (Arraial do Cabo) e preservadas em EtOH. As amostras foram separadas do EtOH, sua massa líquida foi registrada e exaustivamente extraídas com MeOH. Os extratos EtOH e MeOH foram reunidos, concentrados e desengordurados com n-hexano (3 X). A fração polar foi submetida a uma série de partições adicionais com CH₂Cl₂/MeOH (4:1) e n-BuOH. Após reunião do extrato orgânico polar, este foi submetido a separações por Sephadex LH-20 e

cromatografia em coluna de fase reversa C-18. As frações obtidas foram analisadas por HPLC-UV-MS. Alíquotas foram enviadas aos bioensaios de atividade anti-plasmodial (realizados pelo grupo de pesquisas coordenado pelo Professor Rafael V. C. Guido, IFSC-USP), de atividade antibacteriana (realizados pelo grupo do Dr. André Tempone, Instituto Butantan) e de atividade citotóxica contra linhagens de células tumorais (realizados pelo grupo da Professora Raquel dos Santos, UNIFRAN, Franca). Frações de interesse foram subsequentemente submetidas a uma série de separações cromatográficas. Até o momento foram isolados 3 compostos puros: a fistularina-3, a 5-[3,5-dibromo-4-[(2-oxo-5-oxazolidinil)]metoxifenil]-2-oxazolidinona e um novo derivado da dibromotirosina.

Resultados

Os resultados obtidos da avaliação das frações enriquecidas oriundas da extração da esponja *A. alcicornis* em bioensaios de atividade anti-plasmodial, antibacteriana e citotóxica foram utilizados para direcionar o estudo das frações quimicamente mais relevantes.

A partir da fração AASP-12 foi isolada a fistularina-3, completamente identificada por análises de RMN e espectrometria de massas.

A partir da fração AASP-7 foi isolada a a 5-[3,5-dibromo-4-[(2-oxo-5-oxazolidinil)]metoxifenil]-2-oxazolidinona, também identificada por análises de RMN e espectrometria de massas. Um novo composto derivado da dibromotirosina também foi isolado e identificado, preliminarmente denominado de caissarina E. No momento estamos concluindo a caracterização completa dos compostos isolados, de maneira a estabelecer suas configurações absolutas, para posteriormente avaliarmos suas atividades biológicas.

Conclusões

O fracionamento de extratos da esponja *A. alcornis* forneceu frações com atividade antiplasmodial contra *Plasmodium falciparum*; atividade citotóxica contra 7 tipos diferentes de células cancerígenas e; atividade antibacteriana contra duas bactérias ultra resistentes do grupo ESKAPE, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*. Três derivados da dibromotirosina já foram isolados e identificados. Posteriormente as atividades biológicas dos compostos puros deverão ser analisadas. Também, vários outros compostos derivados da dibromotirosina estão sendo isolados e identificados.

Agradecimentos

Os autores agradecem à FAPESP pelo apoio financeiro (processos 23/02821-3 e 19/17721-9), ao CNPq e CAPES pelo apoio financeiro. Também agradecem à Dra. Karin Fabiana Bandeira por todo apoio recebido.

Referências

- [1] Beatriz M. Saeki, Ana Claudia Granato, Roberto G. S. Berlinck, Alvielér Magalhães, Alexandre B. Schefer, Antonio G. Ferreira, Ulisses S. Pinheiro, and Eduardo Hajdu. *Journal of Natural Products* **2002** 65 (5), 796-799. DOI: 10.1021/np0105735
- [2] (a) Ciminiello, P.; Dell'Aversano, C.; Fattorusso, E.; Magno, S.; Pansini, M. J. *Nat. Prod.* 2000, 63, 263-266. (b) Ross, S. A.; Weete, J. D.; Schinazi, R. F.; Wirtz, S. S.; Tharnish, P.; Scheuer, P. J.; Hamann, M. T. *J. Nat. Prod.* 2000, 63, 501-503. (c) Okamoto, Y.; Ojika, M.; Sakagami, Y. *Tetrahedron Lett.* 1999, 40, 507-510. (d) Compagnone, R. S.; Avila, R.; Suarez, A. I.; Abrams, O. V.; Rangel, H. R.; Anvelo, F.; Pinã, I. C.; Merentes, E. J. *Nat. Prod.* 1999, 62, 1443-1444.
- [3] Nicacio, K. J.; Ióca, L. P.; Fróes, A. M.; Leomil, L.; Appolinario, L. R.; Thompson, C. C.; Thompson, F. L.; Ferreira, A. G.; Williams, D. E.; Andersen, R. J.; Eustaquio, A. S.; Berlinck, R. G. S. Cultures of the Marine Bacterium *Pseudovibrio denitrificans* Ab134 Produce Bromotyrosine-Derived Alkaloids Previously Only Isolated from Marine Sponges. *J. Nat. Prod.*, **2017**, 80, 235-240.