



UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO



**Avaliação do potencial fotoprotetor de fungos marinhos
isolados do continente Antártico**

Camila Parizzi

**Ribeirão Preto
2022**

CAMILA PARIZZI

**Avaliação do potencial fotoprotetor de fungos marinhos isolados do continente
Antártico**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para obtenção do Título de Mestre em Ciências.
Área de Concentração: Medicamentos e Cosméticos
Orientadora: Profa. Dra. Lorena Rigo Gaspar Cordeiro

Versão corrigida da Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas no dia 19/05/2022. A versão original encontra-se disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto
2022

RESUMO

Parizzi, C. **Avaliação do potencial fotoprotetor de fungos marinhos isolados do continente Antártico**. 2022. 76f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

A exposição à radiação solar pode provocar efeitos indesejáveis, como o fotoenvelhecimento cutâneo e câncer de pele. Desta forma é recomendado o emprego de medidas de fotoproteção. A busca de novas substâncias com capacidade fotoprotetora de origem natural nos leva a prospectar princípios ativos a partir de ambientes extremos com alto índice de radiação. Este é o caso do continente Antártico, habitado por organismos capazes de resistir aos danos causados pela alta incidência de radiação solar. Para este estudo foram selecionadas duas espécies de fungos do continente antártico: *Geomyces vinaceus*, coletado de sedimentos de água de fumarola, e *Rhinocladiella similis*, isolado da alga parda *Phaeurus antarcticus*, com objetivo de analisar o potencial fotoprotetor e antioxidante de seus extratos. Para isso foram avaliadas diferentes condições de cultivo dos fungos variando meio de cultura e tempo de incubação para selecionar extratos mais promissores. Foi realizado fracionamento e subfracionamento dos extratos pelas técnicas de cromatografia líquida a vácuo e em camada delgada. Para análise do potencial fotoprotetor foram obtidos os espectros de absorção na região UV das amostras, bem como análise da fotoestabilidade perante exposição à radiação UVA. A atividade antioxidante foi analisada pelo método de neutralização do radical DPPH e pela detecção da geração de ERO intracelular induzida por radiação UVA em monocamada celular (HaCaT). Também foram analisadas a fototoxicidade baseada no guia 432 da OECD em monocamada celular de fibroblastos murinos e a irritação ocular pelo método HET-CAM. Os extratos brutos extraídos com acetato de etila dos fungos cultivados em arroz, suas frações e subfrações, mostraram alta absorção na região do UVA e UVB, entretanto foram consideradas fotoinstáveis perante a dose de radiação utilizada. Os extratos brutos, frações e subfrações do fungo *R. similis* cultivado em 14 e 28 dias também apresentaram potencial cito e fototóxico, contudo as frações testadas pelo ensaio de HET-CAM não apresentaram potencial irritante. Frações do fungo *R. similis* cultivado em 28 dias apresentaram boa atividade de neutralização do DPPH e frações de *R. similis* cultivado em 14 dias apresentaram redução da produção de ERO induzidos pelo UVA em até 22% em baixas concentrações (<25 µg/mL). O estudo realizado contribuiu para indicar possíveis aplicações de frações e substâncias isoladas dos fungos endofíticos estudados. Entretanto são necessários estudos complementares para a confirmar a ausência de toxicidade, avaliar e identificar quais são as substâncias responsáveis pela cito e fototoxicidade e quais são as de interesse para a fotoproteção.

Palavras-chave: Fungos, Fotoproteção, Fototoxicidade, Antioxidante, Métodos *in vitro*, *Geomyces vinaceus*, *Rhinocladiella similis*.

ABSTRACT

Parizzi, C. **Evaluation of photoprotective potential of marine fungi isolated from Antarctic continent.** 2022. 76f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

Exposure to solar radiation can cause unwanted effects, such as photoaging and skin cancer. Thus, different photoprotective approaches are important. The search for new compounds of natural origin with photoprotective potential lead to prospect extreme environments with high radiation levels. This is the case of Antarctic continent, inhabited by organisms capable of protect themselves from UV induced damages. In this study we selected two species of fungi from the Antarctic continent: *Geomyces vinaceus*, collected from fumarole sediments, and *Rhinochrysiella similis*, isolated from brown algae *Phaeurus antarcticus*, aiming to evaluate the photoprotective potential and antioxidant activity of their extracts. Different cultivation conditions were tested altering culture medium and incubation time to obtain most promising extracts. The extracts were fractionated and subfractionated by vacuum liquid chromatography and thin layer chromatography. Photoprotection was assessed by obtaining the UV absorption spectra and determination of photostability with exposure to UVA radiation. Antioxidant activity was assessed by DPPH radical scavenging and detection of intracellular ROS induced by UVA radiation in cell monolayer (HaCaT). Phototoxicity was evaluated by OECD 432 guidelines in mouse fibroblast cell monolayer assay, and ocular irritation was assessed by the HET-CAM assay. The crude extracts of ethyl acetate of fungi cultivated in rice, its fractions and subfractions presented high UVA and UVB absorption, however were considered photounstable under the radiation dose employed. The crude extract, fractions and subfractions of *R. similis* cultivated for 14 and 28 days also presented cyto and phototoxic potential, although fractions tested by the HET-CAM assay did not present any irritation potential. Fractions of *R. similis* cultivated for 28 days presented good scavenging activity of DPPH radical and fractions of *R. similis* cultivated for 14 days decreased of ROS production induced by UVA up to 22% in lower concentrations (<25 µg/mL). This study contributed to indicate possible applications of fractions and substances isolated from the studied endophytic fungi. However, further studies are needed to confirm the absence of toxicity, evaluate and identify which substances are responsible for cytotoxicity and phototoxicity and which are of interest for photoprotection.

Keywords: Fungi, Photoprotection, Phototoxicity, Antioxidant, *in vitro* methods, *Geomyces vinaceus*, *Rhinochrysiella similis*.

1. INTRODUÇÃO

A radiação ultravioleta (UV) faz parte do espectro eletromagnético da luz solar, sendo dividida entre UVC (200 – 290 nm), UVB (290 – 320 nm) e UVA (320 – 400 nm), sendo esta subdividida em UVA II (320 – 340 nm) e UVA I (340 – 400 nm). A radiação que atinge a superfície da Terra é majoritariamente composta pela radiação UVA (>90%), junto com a radiação UVB (<10%), enquanto a radiação UVC é completamente absorvida na região da camada de ozônio, não atingindo a superfície terrestre e não apresentando, portanto, relevância clínica (NARAYANAN et al., 2010).

A exposição à radiação UVA pode produzir espécies reativas de oxigênio (ERO), que induzem reações inflamatórias e danos ao DNA. Além disso, é responsável pelo efeito de bronzeamento imediato, através da oxidação da melanina presente na epiderme. Já o UVB é responsável pelo eritema, pelo espessamento da epiderme e por danos diretos ao DNA, como, por exemplo, a formação de dímeros de pirimidina. Apesar dos efeitos danosos, a radiação UVB assume um papel importante para o organismo, participando da síntese de vitamina D (NARAYANAN et al., 2010; CASTRO, 2011; MADDODI et al., 2012; ASSIS et al., 2021; GUAN et al., 2021).

Adotar medidas de fotoproteção pode atenuar os efeitos danosos da exposição à radiação UV ao organismo. Estas podem ser feitas com a utilização de itens de vestimenta apropriados ou uso de filtros solares de aplicação tópica, que podem ser formulados incluindo compostos antioxidantes para maior proteção cutânea contra os efeitos da formação de ERO pela radiação.

Uma atual tendência de mercado na área de proteção solar é a busca de novas matérias primas de origem natural. O Helioguard 365 da empresa Mibelle Biochemistry (MIBELLE GROUP, Suíça), por exemplo, é uma matéria prima utilizada em fotoprotetores, extraído de algas vermelhas *Porphyra umbilicalis*. Além dos compostos produzidos por algas, também é descrito na literatura que algumas espécies de fungos também produzem substâncias que absorvem radiação na região do UV (TORRES et al., 2004; PALLELA et al., 2010; RANGEL et al., 2020; TEIXEIRA et al., 2021).

Organismos provenientes do ambiente marinho apresentam grande potencial para prospecção e produção de novas estruturas químicas. Diferentes espécies de microrganismos podem colonizar uma grande variedade de algas marinhas, em associações simbióticas, denominados microrganismos endofíticos. Estes representam uma fonte promissora de estruturas químicas com atividade biológica devido a relação entre microrganismo e a alga hospedeira (STROBEL, 2003; SARASAN et al., 2017; CARROLL et al., 2020).

O ambiente antártico é considerado um ambiente de condições extremas devido a baixa temperatura, baixos níveis de nutrientes, períodos de luz variáveis e a alta incidência de radiação UV. Microrganismos que habitam a Antártica possuem diversos mecanismos de defesa para suportar os danos da radiação, como, por exemplo, a produção de pigmentos absorvedores de radiação UV, mecanismo antioxidante enzimático ou não, entre outras (ÓRDENES-AENISHANSLINS et al., 2016; NUNEZ-PONS et al., 2018; SILVA et al., 2019).

Em busca de novas opções de matéria-prima para uso em fotoprotetores, selecionamos dois fungos provenientes do Continente Antártico: *Geomyces vinaceus*, coletado do ambiente antártico, a partir de sedimentos de água de fumarola (orifícios no solo que emitem vapores e gases em alta temperatura, associados a atividade vulcânica); e *Rhinocladiella similis*, fungo endofítico isolado da alga parda *Phaeurus antarcticus*.

O fungo *R. similis* já foi isolado de organismos de outros ambientes além da Antártica, como o deserto e o mangue, e foram descobertas novas moléculas da classe dos sesquiterpenoides e análogos de lactonas de ácido resorcílico com atividade biológica (LI et al., 2019; LIU et al., 2019). Fungos do gênero *Geomyces* são encontrados em abundância na Antártica, entretanto ainda não possuem muitas espécies identificadas (ROSA et al., 2010; GONÇALVES et al., 2012; GODINHO et al., 2013). Possuem pigmento de coloração avermelhada denominado *geomycamine* (WANG et al., 2015; HUANG et al., 2020). Especificamente ao *G. vinaceus*, informações na literatura permanecem escassas.

Desta forma, este projeto apresenta relevância para descoberta de novas substâncias com possível potencial bioativo a partir do estudo de organismos provenientes do ambiente marinho antártico, focando na atividade fotoprotetora e antioxidante para uso cosmético.

2. CONCLUSÃO

Os fungos *Rhinocladiella similis* e *Geomyces vinaceus* foram cultivados e extraídos com utilização de solventes orgânicos. A utilização de diferentes condições de cultivo mostrou que ao se alterar as condições de crescimento do fungo *R. similis*, houve alteração dos resultados que obtivemos no processo de fracionamento. Os extratos brutos mostraram absorção UV, em ambas as regiões do UVA e UVB. As frações e subfrações mostraram alta absorção UV, principalmente as amostras RS28D, RS28E, RS14F, RS14G, e as subfrações D4 e E6.

Os ensaios mostraram que a maioria das frações foram consideradas fotoinstáveis, sendo que a fração RS28F apresentou menor absorção e menor fotodegradação UVB que as demais frações analisadas.

O extrato bruto RS28 (*R. similis* cultivado em arroz por 28 dias) e as frações RS28 D, E e F frações RS14 E, F e G, e subfrações RS28 E4, E5 e E8 também apresentaram potencial fototóxico. Já as frações RS28 D, E e F; RS14 D, E, F e G, RS28 E6 e E7 apresentaram citotoxicidade, entretanto as frações RS28 D e F não apresentaram potencial irritante no ensaio de HET-CAM.

Para os ensaios de atividade antioxidante, as frações RS28E, RS28F, RS14E, RS14F e RS14G apresentaram redução da produção de ERO induzidos pelo UVA quando avaliadas nas concentrações de 2,5 a 10µg/mL. A substância RS14F apresentou maior atividade antioxidante dentre as analisadas com diminuição de geração de ERO de 22%. Já as frações RS28F e RS28E6 apresentaram atividade pró-oxidante acima de 25 µg/mL.

Para caracterização estrutural das substâncias, embora não tenha sido realizada elucidação completa das estruturas químicas, foi possível inferir a partir dos dados obtidos de RMN de ¹H e de experimentos bidimensionais, informações estruturais das substâncias em estudo, como a presença de anel benzênico dissubstituído na amostra RS28E7, também o padrão semelhante a estruturas de rhinoclactonas e/ou sesquiterpenoides. Para a substância RS28D4, foi possível observar a presença de um sinal referente a carbonila cetônica, além de outros grupos metílicos característicos de estruturas de citocalasinas, semelhantes àquelas isoladas de fungos do gênero *Rhinocladiella* sp.. Além da presença de hidrogênios característicos de ligações duplas que podem justificar os resultados obtidos para alta absorção da radiação UV através de um sistema de ligações duplas conjugadas.

O estudo realizado contribuiu para indicar possíveis aplicações de frações e substâncias isoladas dos fungos endofíticos estudados. Entretanto são necessários estudos complementares para a confirmar a ausência de toxicidade, avaliar e identificar quais são as substâncias responsáveis pela cito e fototoxicidade e quais são as de interesse para a fotoproteção, o que

abre novas perspectivas para continuidade dos estudos, inclusive com a proposta de novos ensaios de avaliação de eficácia.

3. REFERÊNCIAS

AGRAWAL, S. et al. Marine fungi: An untapped bioresource for future cosmeceuticals. **Phytochemistry letters**, v. 23, p. 15-20, 2018.

AGRAWAL, S.; DESHMUKH, S. K.; BARROW, C. J. Marine Fungi as a Potential Source of Future Cosmeceuticals. In: **Advancing Frontiers in Mycology & Mycotechnology**. Springer, Singapore, p. 627-669, 2019.

ALSAYED, R. et al. Antioxidant activity of vitamins against free radicals. **Int. J. Res. Eng. Innov**, v. 2, p. 249-252, 2018.

ALVES, G. A. D. et al. *Cecropia obtusa*, an Amazonian ethanolic extract, exhibits photochemoprotective effect *in vitro* and balances the redox cellular state in response to UV radiation. **Industrial Crops and Products**, v. 94, p. 893-902, 2016.

ANDREWS, D. G. An Introduction to atmospheric physics. 2. New York: Cambridge University Press, 2010. 237 ISBN 978-0-511-72966-9.

ASSIS, L. V. M. et al. How does the skin sense sun light? An integrative view of light sensing molecules. **Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews**, v. 47, p. 100403, 2021.

ATKINS, P.; JONES, L.; **Princípios de Química**, questionando a vida moderna e o meio ambiente; 5ª Ed, Bookman Companhia Ed., 2011

AUN, M. et al. Solar UV radiation measurements in Marambio, Antarctica, during years 2017–2019. **Atmospheric Chemistry and Physics**, v. 20, n. 10, p. 6037-6054, 2020.

BALOGH, T. S. et al. Ultraviolet radiation protection: current available resources in photoprotection. **Anais brasileiros de Dermatologia**, v. 86, n. 4, p. 732-742, 2011.

BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química nova**, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2006.

BARRERA, A. et al. Fungal endophytes enhance the photoprotective mechanisms and photochemical efficiency in the Antarctic *Colobanthus quitensis* (Kunth) Bartl. exposed to UV-B radiation. **Frontiers in Ecology and Evolution**, v. 8, p. 122, 2020.

BEHLING, E. V. et al. Flavonoide quercetina: aspectos gerais e ações biológicas. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v. 15, n. 3, p. 285-292, 2008.

BONDA, C.; LOTT, D. **Sunscreen Photostability**. In: S.Q. Wang; H.W. Lim (Ed.). Principles and Practice of Photoprotection. Adis. Springer International Publishing Switzerland. Part II, p.247-73, 2016.

BRASIL, Antártica: ensino fundamental e ensino médio / coordenação Maria Cordélia S. Machado, Tânia Brito. – Brasília: Ministério da Educação, Secretaria de Educação Básica, 167 p.: il. (**Coleção explorando o ensino**; v. 9), 2006.

BRASIL. Atos do Poder Legislativo. **Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008**. Estabelece procedimentos para o uso científico de animais. Diário Oficial da União, Brasília, 9 out. de 2008.

BRASIL. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação. **Resolução normativa nº 18, 24 de setembro de 2014**. Reconhece métodos alternativos ao uso de animais em atividades de pesquisa no Brasil. Diário Oficial da União, Brasília, 25 set. de 2014.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Resolução - RDC nº 629, de 10 de março de 2022**. Dispõe sobre protetores solares e produtos multifuncionais em cosméticos e internaliza a Resolução GMC MERCOSUL nº 08/2011. Diário Oficial da União, Brasília, 16 de março de 2022.

CAMPOS, P. M. B. G. M et al. *Spirulina, Palmaria Palmata, Cichorium Intybus, and Medicago Sativa* extracts in cosmetic formulations: an integrated approach of *in vitro* toxicity and *in vivo* acceptability studies. **Cutaneous and Ocular Toxicology**, v. 38, n. 4, 2019.

CARROLL, A. R. et al. Marine natural products. **Natural product reports**, v. 38, n. 2, p. 362-413, 2021.

CARROLL, Anthony R. et al. Marine natural products. **Natural Product Reports**, v. 37, n. 2, p. 175-223, 2020.

CASTENHOLZ, R. W. Culturing methods for cyanobacteria. **Methods in Enzymology**, v. 167, 68-93, 1988.

CASTRO, L. C. G. O sistema endocrinológico vitamina D. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 55, n. 8, p. 566-575, 2011

CERIDONO, Mara et al. The 3T3 neutral red uptake phototoxicity test: Practical experience and implications for phototoxicity testing—The report of an ECVAM–EFPIA workshop. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 63, n. 3, p. 480-488, 2012.

CHAPLA, V. M. et al. Griseofulvin, diketopiperazines and cytochalasins from endophytic fungi *Colletotrichum crassipes* and *Xylaria* sp., and their antifungal, antioxidant and anticholinesterase activities. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 29, p. 1707-1713, 2018.

COLIPA Guideline. *In Vitro* Method for the Determination of the UVA Protection Factor and "Critical Wavelength" Values of Sunscreen Products, 2009.

FIOLETOV, V.; KERR, J. B.; FERGUSSON, A. The UV index: definition, distribution and factors affecting it. **Canadian journal of public health**, v. 101, n. 4, p. I5-I9, 2010.

FREITAS, J. V.; GASPAR, L. R. *In vitro* photosafety and efficacy screening of apigenin, chrysin and beta-carotene for UVA and VIS protection. **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 89, p. 146-153, 2016.

- GODINHO, V. M. et al. Diversity and bioprospecting of fungal communities associated with endemic and cold-adapted macroalgae in Antarctica. **The ISME journal**, v. 7, n. 7, p. 1434-1451, 2013.
- GONÇALVES, V. N. et al. Diversity and distribution of fungal communities in lakes of Antarctica. **FEMS microbiology ecology**, v. 82, n. 2, p. 459-471, 2012.
- GUAN, L. L.; LIM, H. W.; MOHAMMAD, T. F. Sunscreens and photoaging: a review of current literature. **American journal of clinical dermatology**, v. 22, n. 6, p. 819-828, 2021.
- HUANG, H. et al. Combinatorial strategies for production improvement of red pigments from Antarctic fungus *Geomyces* sp. **Journal of Food Science**, v. 85, n. 10, p. 3061-3071, 2020.
- HUANG, W. et al. A potential antioxidant resource: endophytic fungi from medicinal plants. **Economic botany**, v. 61, n. 1, p. 14-30, 2007.
- Instituto Nacional do Câncer (INCA). Disponível em <<https://www.inca.gov.br/>>. Último acesso em: 09/03/2022.
- INFANTE, V. H. P. et al. Safety and efficacy of combined essential oils for the skin barrier properties: *in vitro*, *ex vivo* and clinical studies. **International journal of cosmetic science**, 2022.
- ISO, I. 10993–5: 2009 Biological evaluation of medical devices—part 5: tests for *in vitro* cytotoxicity. **International Organization for Standardization**, Geneva, 2009.
- JUNQUEIRA, L. C.; CARNEIRO, J. **Histologia básica**. 13ª edição. Rio de Janeiro - RJ: Guanabara Koogan, 2017.
- KALYANARAMAN, B. et al. Measuring reactive oxygen and nitrogen species with fluorescent probes: challenges and limitations. **Free radical biology and medicine**, v. 52, n. 1, p. 1-6, 2012.
- Khan Academy. Luz: ondas eletromagnéticas, espectro eletromagnético e fótons. Disponível em: <<https://pt.khanacademy.org/science/physics/light-waves/introduction-to-light-waves/a/light-and-the-electromagnetic-spectrum>> Último acesso em 15/03/2022.
- LAMBERT, M. W. et al. The physiology of melanin deposition in health and disease. **Clinics in Dermatology**, v. 37, p. 402–417, 2019.
- LHIAUBET-VALLET, V. et al. Filter–filter interactions. Photostabilization, triplet quenching and reactivity with singlet oxygen. **Photochemical & photobiological sciences**, v. 9, n. 4, p. 552-558, 2010.
- LI, G. et al. Diving into the world of marine 2, 11-cyclized cembranoids: A summary of new compounds and their biological activities. **Natural Product Reports**, v. 37, n. 10, p. 1367-1383, 2020.
- LI, L. et al. Rhinoclactones AE, resorcylic acid analogs from desert plant endophytic fungus *Rhinocladiella similis*. **Molecules**, v. 24, n. 7, p. 1405, 2019.

- LI, Y. et al. Bioactive asterric acid derivatives from the Antarctic ascomycete fungus *Geomyces* sp. **Journal of natural products**, v. 71, n. 9, p. 1643-1646, 2008.
- LIU, S. et al. Sesquiterpenoids from the endophytic fungus *Rhinochlaidiella similis*. **Journal of natural products**, v. 82, n. 5, p. 1055-1062, 2019.
- LUEPKE, N. P. Hen's egg chorioallantoic membrane test for irritation potential. **Food and Chemical Toxicology**, v. 23, n. 2, p. 287-291, 1985.
- LUEPKE, N. P.; KEMPER, F. H. The HET-CAM test: an alternative to the Draize eye test. **Food and Chemical Toxicology**, v. 24, n. 6-7, p. 495-496, 1986.
- MACIEL, O. M. C. et al. Photoprotective potential of metabolites isolated from algae-associated fungi *Annulohyphoxylon stygium*. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 178, p. 316-322, 2018.
- MADDODI, N.; JAYANTHY, A.; SETALURI, V. Shining light on skin pigmentation: the darker and the brighter side of effects of UV radiation. **Photochemistry and photobiology**, v. 88, n. 5, p. 1075-1082, 2012.
- MANN, T. et al. High-energy visible light at ambient doses and intensities induces oxidative stress of skin—Protective effects of the antioxidant and Nrf2 inducer Licochalcone A *in vitro* and *in vivo*. **Photodermatology, photoimmunology & photomedicine**, v. 36, n. 2, p. 135-144, 2020.
- MAPARI, S. A. S. et al. Identification of potentially safe promising fungal cell factories for the production of polyketide natural food colorants using chemotaxonomic rationale. **Microbial cell factories**, v. 8, n. 1, p. 1-15, 2009.
- MIBELLE GROUP – Mibelle Biochemistry. Helioguard 635. Disponível em <<https://mibellebiochemistry.com/helioguardtm-365/>> último acesso em: 09/03/2022
- MITCHELMORE, C. L. et al. A critical review of organic ultraviolet filter exposure, hazard, and risk to corals. **Environmental toxicology and chemistry**, v. 40, n. 4, p. 967-988, 2021.
- NARAYANAN, D. L.; SALADI, R. N.; FOX, J. L. Ultraviolet radiation and skin cancer. **International journal of dermatology**, v. 49, n. 9, p. 978-986, 2010.
- NEALE, R. E. et al. Environmental effects of stratospheric ozone depletion, UV radiation, and interactions with climate change: UNEP Environmental Effects Assessment Panel, Update 2020. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 20, n. 1, p. 1-67, 2021.
- NIMSE, S.B.; PAL, D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. **RSC Adv.**, v.5, p.27986-8006, 2015.
- NUNEZ-PONS, L. et al. UV-protective compounds in marine organisms from the Southern Ocean. **Marine drugs**, v. 16, n. 9, p. 336, 2018.
- OECD - Organization for Economic Co-operation and Development. OECD Guidelines for Testing of Chemicals Test no. 432: *In Vitro* 3T3 NRU Phototoxicity Test, 2019.

- ÓRDENES-AENISHANSLINS, N. et al. Pigments from UV-resistant Antarctic bacteria as photosensitizers in dye sensitized solar cells. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 162, p. 707-714, 2016.
- PALLELA, R.; NA-YOUNG, Y.; KIM, S.K. Anti-photoaging and photoprotective compounds derived from marine organisms. **Mar Drugs**, v.8, n.4, p.1189-1202, 2010.
- PEARCE, C. Biologically active fungal metabolites. **Advances in applied microbiology**, v. 44, p. 1-80, 1997.
- PINTO, A. C. et al. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química nova**, v. 25, p. 45-61, 2002.
- PRIETO, J. M. Procedure: Preparation of DPPH Radical, and antioxidant scavenging assay. **DPPH Microplate Protocol In 1–3**, 2012.
- RAI, M. et al. Mycoendophytes in medicinal plants: Diversity and bioactivities. **Nusantara Bioscience**, v. 4, n. 2, 2012.
- RANGEL, K. C. et al. Assessment of the photoprotective potential and toxicity of Antarctic red macroalgae extracts from *Curdiea racovitzae* and *Iridaea cordata* for cosmetic use. **Algal Research**, v. 50, p. 101984, 2020.
- REINIERS, Megan J. et al. Preparation and practical applications of 2', 7'-dichlorodihydrofluorescein in redox assays. **Analytical chemistry**, v. 89, n. 7, p. 3853-3857, 2017.
- REPETTO, G. et al. Neutral red uptake assay for the estimation of cell viability/cytotoxicity. **Nature protocols**, v. 3, n. 7, p. 1125-1131, 2008.
- ROSA, L. H. et al. Endophytic fungi community associated with the dicotyledonous plant *Colobanthus quitensis* (Kunth) Bartl. (Caryophyllaceae) in Antarctica. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 73, n. 1, p. 178-189, 2010.
- SARASAN, M. et al. Marine algicolous endophytic fungi-a promising drug resource of the era. **Journal of microbiology and biotechnology**, v. 27, n. 6, p. 1039-1052, 2017.
- SCARPIN, M. S. et al. Effects of UV-filter Photostabilizers in the Photostability and Phototoxicity of Vitamin A Palmitate Combined with Avobenzone and Octyl Methoxycinnamate. **Photochemistry and Photobiology**, v. 97, n. 4, p. 700-709, 2021.
- SHAATH, N. A. Ultraviolet filters. **Photochemical & Photobiological Sciences**, v. 9, n. 4, p. 464-469, 2010.
- SILVA, T. R. et al. Chemical characterization and biotechnological applicability of pigments isolated from Antarctic bacteria. **Marine biotechnology**, v. 21, n. 3, p. 416-429, 2019.
- SPECIAN, V. et al. Metabólitos secundários de interesse farmacêutico produzidos por fungos endofíticos. **Journal of Health Sciences**, v. 16, n. 4, 2014.

- SVOBODOVÁ, A. et al. Natural phenolics in the prevention of UV-induced skin damage. A review. **Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub**, v. 147, n. 2, p. 137-145, 2003.
- STROBEL, G. A. Endophytes as sources of bioactive products. **Microbes Infect.**, v. 5, p 535-544, 2003.
- TAVARES, R. S. N. et al. Fucoxanthin for topical administration, a phototoxic vs. photoprotective potential in a tiered strategy assessed by *In vitro* methods. **Antioxidants**, v. 9, n. 4, p. 328, 2020.
- TEIXEIRA, T. R. et al. Characterization of the lipid profile of Antarctic brown seaweeds and their endophytic fungi by gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS). **Polar Biology**, v. 42, n. 8, p. 1431-1444, 2019.
- TEIXEIRA, T. R. et al. *In Vitro* Evaluation of the Photoprotective Potential of Quinolinic Alkaloids Isolated from the Antarctic Marine Fungus *Penicillium echinulatum* for Topical Use. **Marine Biotechnology**, p. 1-16, 2021.
- TORRES, A. et al. A new UV-B absorbing mycosporine with photo protective activity from the lichenized ascomycete *Collema cristatum*. **Eur J Biochem.**, v.271, p.780–784, 2004.
- VELASCO, M. V. R. et al. Novas metodologias analíticas para avaliação da eficácia fotoprotetora (*in vitro*) – revisão. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 32, n. 1, 2011.
- WAGENAAR, M. M. et al. Three new cytochalasins produced by an endophytic fungus in the genus *Rhinocladiella*. **Journal of Natural Products**, v. 63, n. 12, p. 1692-1695, 2000.
- WANG, N., ZHAO, Q., & ZHANG, P. (2015). Antarctic fungus coloring compound. **Patent**. People's Republic of China:CN 104804007 A, 2015.07.29.

