

**Prospecção química, avaliação biológica e uso de redes  
moleculares como ferramenta na busca por substâncias  
bioativas de microrganismos marinhos**

**Thaiz Rodrigues Teixeira**

**Ribeirão Preto  
2022**

**THAIZ RODRIGUES TEIXEIRA**

**Prospecção química, avaliação biológica e uso de redes  
moleculares como ferramenta na busca por substâncias bioativas  
de microrganismos marinhos**

Tese de Doutorado apresentada ao  
Programa de Pós-Graduação em Ciências  
Farmacêuticas da Faculdade de Ciências  
Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP para  
obtenção do Título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Produtos Naturais  
e Sintéticos

**Orientadora:** Profa. Dra. Hosana Maria  
Debonisi

Versão corrigida da Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação  
em Ciências Farmacêuticas no dia 18/05/2022. A versão original encontra-se  
disponível na Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP.

Ribeirão Preto  
2022

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Teixeira, Thaiz Rodrigues

Prospecção química, avaliação biológica e uso de redes moleculares como ferramenta na busca por substâncias bioativas de microrganismos marinhos. Ribeirão Preto, 2022. 221 p. : il. ; 30cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientadora: Debonsi, Hosana Maria.

1. Produtos naturais marinhos.
2. Substâncias bioativas.
3. Fungo marinho.
4. *Penicillium echinulatum*.
5. Cianobactérias.
6. *Geitlerinema* sp.
7. Cultivo misto.
8. Rede molecular.

## RESUMO

TEIXEIRA, T. R. **Prospecção química, avaliação biológica e uso de redes moleculares como ferramenta na busca por substâncias bioativas de microrganismos marinhos.** 2022. 221f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

O ambiente marinho é considerado como uma fonte de produtos naturais bioativos singulares, altamente complexos, os quais são biossintetizados por uma diversidade de macro e microrganismos, muitas vezes via associações entre eles. Neste contexto, os fungos algícolas, aqueles associados a macroalgas e as cianobactérias marinhas destacam-se como fontes promissoras de novas substâncias bioativas. Dessa forma, um dos objetivos deste trabalho foi realizar a prospecção química e avaliar o potencial biológico do fungo *Penicillium echinulatum* isolado da macroalga antártica *Adenocystis utricularis*. Foram isoladas oito substâncias, identificadas como ciclopenina, ciclopenol, desidrociclopeptina, ciclopeptina, viridicatina e viridicatol, além de um par de diastereoisômeros inéditos. Para os ensaios antiparasitários, viridicatina e viridicatol apresentaram atividade leishmanicida frente a forma amastigota de *Leishmania amazonensis*, parasita causador da Leishmaniose; apenas viridicatina inibiu a proliferação do parasita *Neospora caninum*, agente etiológico da Neosporose e os metabólitos ciclopenina e desidrociclopeptina foram considerados ativo e moderadamente ativo, respectivamente, contra a cepa multirresistente de *Plasmodium falciparum*, principal parasita que causa Malária. Além disso, as substâncias viridicatina e viridicatol apresentaram potencial fotoprotetor e antioxidante e podem ser considerados uma nova classe de moléculas para fotoproteção. A viridicatina também foi capaz de modular a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO) por neutrófilos humanos. Concomitantemente, foi realizado o cultivo misto entre o fungo marinho *P. echinulatum* e a linhagem de cianobactéria *Geitlerinema* sp. CENA 556, onde foi avaliada a interação química entre eles e a atividade larvicida dos extratos brutos obtidos das monoculturas e do cultivo misto contra larvas de *Aedes aegypti*, mosquito transmissor da Dengue. Os resultados demonstraram que houve interação química entre os organismos, visto que foi evidenciado atividade promissora do extrato bruto e de uma das frações obtidas a partir do cultivo misto quando comparados com o extrato e frações da monocultura de *P. echinulatum*. Ainda, a partir dos dados de perfil químico em conjunto com análise da rede molecular obtida foi possível sugerir que a atividade larvicida pode estar relacionada com a substância desidrociclopeptina. Adicionalmente, redes moleculares foram utilizadas para identificar classes de metabólitos com atividade antiparasitária contra *Trypanosoma cruzi* (parasita que causa a Doença de Chagas) de uma biblioteca de extratos e frações de cianobactérias pertencentes ao Prof. Dr. William H. Gerwick do Instituto de Oceanografia da Universidade da Califórnia, San Diego (EUA). Cerca de 2.800 amostras tiveram atividade tripanocida avaliada e dentre estas, dez frações apresentaram inibição do crescimento do parasita *T. cruzi*. A partir do estudo químico dessas frações mais ativas foi possível observar que os ácidos graxos e seus derivados foi a principal classe de substâncias relacionada com a atividade antiparasitária. Além disso, por meio da análise dos dados da rede molecular foram identificadas cinco substâncias conhecidas, como vatiamida C, curacina D, viequeamida A, aeruciclâmida A e formidolida, além de *clusters* de moléculas desconhecidas que podem ser inéditas e bioativas. Os resultados deste trabalho acrescentam dados químicos e biológicos para as espécies estudadas, enriquecendo a área de química de produtos naturais marinhos.

Palavras-chave: Produtos naturais marinhos, Substâncias bioativas, Fungo marinho, *Penicillium echinulatum*, Cianobactérias, *Geitlerinema* sp., Cultivo misto, Rede molecular

## ABSTRACT

TEIXEIRA, T. R. **Chemical prospecting, biological evaluation and use of molecular networking as tool for searching bioactive compounds in marine microorganisms.** 2022. 221p. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2022.

The marine environment is considered as unique, highly complex, bioactive natural products source, which are biosynthesized by a diversity of macro- and microorganisms, often via associations between them. In this context, algicolous fungi, those associated with macroalgae and marine cyanobacteria stand out as promising sources of new bioactive compounds. Thus, one of the objectives of this work was to perform a chemical prospecting and evaluate the biological potential of the fungus *Penicillium echinulatum* isolated from the Antarctic macroalgae *Adenocystis utricularis*. Eight compounds were isolated, identified as cyclophenin, cyclophenol, dehydrocyclopeptin, cyclopeptin, viridicatin, and viridicatol, in addition to a pair of novel diastereomers. For the antiparasitic assays, viridicatin and viridicatol showed leishmanicidal activity against the amastigote form of *Leishmania amazonensis*, the parasite that causes Leishmaniasis; only viridicatin inhibited the proliferation of the parasite *Neospora caninum*, the etiologic agent of Neosporosis, and the metabolites cyclophenine and dehydrocyclopeptin were considered active and moderately active, respectively, against the multidrug-resistant strain of *Plasmodium falciparum*, the main parasite that causes Malaria. In addition, viridicatin and viridicatol showed photoprotective and antioxidant potential and can be considered a new class of molecules for photoprotection. Viridicatin was also able to modulate the production of reactive oxygen species (ROS) by human neutrophils. Simultaneously, a mixed culture between the marine fungus *P. echinulatum* and the cyanobacterial strain *Geitlerinema* sp. CENA 556 was performed. The chemical interaction between them and the larvicidal activity of crude extracts obtained from monocultures and mixed cultures were evaluated against *Aedes aegypti* larvae, the mosquito that transmits Dengue. The results showed that there was chemical interaction between the organisms, since it was evidenced promising activity of the crude extract and of one of the fractions obtained from the mixed culture when compared with the extract and fractions of the monoculture of *P. echinulatum*. Furthermore, from the chemical profile data together with the molecular networking analysis obtained, it was possible to suggest that the larvicidal activity may be related to the compound dehydrocyclopeptin. Additionally, molecular networking analysis were used to identify classes of metabolites with antiparasitic activity against *Trypanosoma cruzi* (the parasite that causes Chagas Disease) from a library of cyanobacterial extracts and fractions belonging to Prof. Dr. William H. Gerwick of the Institute of Oceanography at the University of California, San Diego (USA). About 2,800 samples had trypanocidal activity evaluated, and among these, ten fractions showed inhibition of *T. cruzi* parasite growth. From the chemical study of these more active fractions, it was possible to observe that fatty acids and their derivatives was the main class of compounds related to antiparasitic activity. In addition, through the analysis of the molecular networking data, five known compounds were identified, such as vatiamide C, curacin D, viequeamide A, aerucyclamide A and formidolide, in addition to clusters of unknown molecules that may be novel and bioactive. The results of this work provide chemical and biological information about species studied, enriching the area of chemistry of marine natural products.

Keywords: Marine natural products, Bioactive compounds, Marine fungus, *Penicillium echinulatum*, Cyanobacteria, *Geitlerinema* sp., Mixed culture, Molecular Networking

## 1. INTRODUÇÃO

### 1.1 O potencial biológico e farmacológico de organismos marinhos

Os produtos naturais e suas estruturas moleculares desempenham um papel altamente significativo no processo de descoberta e desenvolvimento de medicamentos. Aproximadamente dois terços de todas as pequenas moléculas aprovadas como medicamentos de janeiro de 1981 a setembro de 2019 tiveram suas origens nos produtos naturais (NEWMAN; CRAGG, 2020).

Os organismos marinhos podem ser considerados uma fonte mais recente de produtos naturais bioativos em relação às plantas terrestres e microrganismos não marinhos. Isso porque a exploração desse ambiente dependia principalmente do desenvolvimento de técnicas para coleta de amostras, como por exemplo mergulho e exploração em alto mar. Além disso, com o progresso de técnicas de separação de misturas complexas (por exemplo, CLAE) e de determinação estrutural (principalmente de RMN, cristalografia de raios X e espectrometria de massas), a química de produtos naturais marinhos desenvolveu-se gradualmente e atraiu a atenção de pesquisadores e indústrias de medicamentos, cosméticos, agroquímicas e nutracêuticas (OLSEN et al., 2016; BLUNT et al., 2018; JIMÉNEZ, 2018). Mais de 32.000 produtos naturais marinhos foram descobertos desde o primeiro relato em 1950 da espongotimidina, uma substância biologicamente ativa. Desde então, a descoberta de medicamentos marinhos inovadores tornou-se um ponto de acesso na pesquisa e desenvolvimento global de medicamentos (LYU et al., 2021; GHAREEB et al., 2020).

A aprovação do primeiro fármaco para comercialização ocorreu em 2004 e foi isolado de um caracol marinho, seu componente químico é denominado  $\omega$ -conotoxina MVIIA e seu nome comercial Prialt®; este medicamento é utilizado no tratamento da dor severa (JIMÉNEZ, 2018). Posteriormente, novos fármacos foram aprovados, dentre eles os derivados sintéticos de produtos naturais marinhos com atividade antitumoral, como a citarabina (Cytosar-U® e Depocyt®), trabectedina (Yondelis®), mesilato de eribulina (Halaven®), plitidepsin (Aplidin®), além do antiviral vidarabina (Vira-A®), do inibidor do proteassoma, bortezomibe (Velcade®), do brentuximab vedotin (Adcetris®) indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin e dos ésteres de ômega-3 (Lovaza® e Epanova®) e de eicosapentaenoico

(Vascepa®) que atuam como reguladores da hipertrigliceridemia (JIMÉNEZ, 2018; GHAREEB et al., 2020).

Diversas substâncias derivadas do mar têm apresentado resultados promissores em estudos pré-clínicos e têm sido promovidos a preliminares clínicos ou mesmo confirmados por órgãos reguladores. O número de medicamentos de origem marinha aprovados recentemente continuará aumentando, pois existem 25 substâncias derivadas do mar em fases de testes clínicos (Fase III, Fase II e Fase I de desenvolvimento clínico); a partir de dezembro de 2018: seis compostos derivados do mar estavam na Fase III, dez compostos na Fase II e pelo menos nove compostos na Fase I incluindo pliditepsina (Aplidin®), PM00104 (Zalypsis®), kahalalide F, hemiasterlin (E7974), spisulosine (ES-285), pseudopterosin A, marizomib (Salinosporamida A; NPI-0052), tetrodotoxina (TTX) e Neovastat® (AE-941) para tratamentos de câncer, bem como conotoxina G (CGX-1160), IPL-576092, DMXBA (GTS-21), briostatina 1 e plinabulina (NPI-2358) para o tratamento da dor, anti-inflamatório, tratamento de Alzheimer, cicatrização de feridas e esquizofrenia, respectivamente (CELSO et al., 2018; GHAREEB et al., 2020).

Embora os invertebrados marinhos tenham sido a fonte da maioria dos produtos naturais marinhos bioativos, como esponjas e o filo *Cnidaria*, a verdadeira origem da maioria dessas substâncias parece ser proveniente dos microrganismos que vivem em simbiose com seus hospedeiros invertebrados. Esses organismos necessitam de um complexo arsenal de metabólitos produzidos por microrganismos simbióticos para auxiliar nas suas defesas naturais. Os filos *Ascomycota* e *Actinobacteria* estão entre os quatro mais descritos, juntamente com *Porifera* e *Cnidaria*, durante os últimos anos (BLUNT et al., 2018).

De acordo com Jiménez (2018), as substâncias derivadas de microrganismos quase certamente dominarão o campo produtos naturais marinhos nos próximos anos devido a diversidade de metabólitos, a relativa facilidade de coleta e cultivo, e as tecnologias avançadas para extração de seu material genômico e manipulação em sistemas heterólogos.

Portanto, considerando a rica biodiversidade presente dos mares e oceanos, o potencial dos produtos naturais marinhos na descoberta de medicamentos é inestimável.

## 1. 2 Apresentação do trabalho

Esta tese de doutorado foi dividida em três capítulos, sendo os capítulos I e II referentes à pesquisa realizada no Brasil e o capítulo III à pesquisa desenvolvida durante o estágio no exterior (Scripps – Institute of Oceanography, UCSD, EUA).

O capítulo I descreve o estudo químico e o potencial biológico do fungo marinho *Penicillium echinulatum* isolado da macroalga antártica *Adenocystis utriculares*. A partir do desenvolvimento deste primeiro capítulo foi possível publicar o artigo intitulado “In Vitro Evaluation of the Photoprotective Potential of Quinolinic Alkaloids Isolated from the Antarctic Marine Fungus *Penicillium echinulatum* for Topical Use” no periódico *Marine Biotechnology*, além do depósito de uma patente intitulada “Uso de viridicatina e viridicatol como agentes destinados ao preparo de formulações cosméticas com atividade fotoprotetora e antioxidante e de formulações farmacêuticas para prevenção e/ou tratamento de doenças inflamatórias e doenças parasitárias” no Instituto Nacional da Propriedade Industrial – INPI, Brasil.

No capítulo II foi descrita a investigação química e avaliação da atividade larvicida do cultivo misto entre o fungo *P. echinulatum* e a linhagem de cianobactéria CENA 556 *Geitlerinema* sp., previamente estudada no Laboratório de Química Orgânica do Ambiente Marinho-NPPNS.

O capítulo III apresenta os dados obtidos durante o estágio-sanduíche (número do processo 203271/2019-0, Edital nº 08/2019, CNPq) realizado no período de agosto de 2021 a fevereiro de 2022, no laboratório do Prof. Dr. William H. Gerwick (Scripps Institute of Oceanography, University of California, San Diego, USA), onde toda a biblioteca de extratos e frações do laboratório (~ 2.800 amostras) foi avaliada frente ao parasita *Trypanosoma cruzi*, causador da doença de Chagas. Neste trabalho foram utilizadas ferramentas para construção de redes moleculares e desreplicação de amostras químicas, como o *Global Natural Products Social Molecular Networking* (GNPS) e *High Throughput Screening* (HTS) para avaliação de forma rápida e eficiência de um grande número de amostras em ensaios biológicos.



## **CAPÍTULO I**

**Prospecção química e avaliação do potencial biológico do fungo  
*Penicillium echinulatum* associado a macroalga antártica  
*Adenocystis utricularis***

## **2. CAPITULO I - Prospecção química e avaliação do potencial biológico do fungo *Penicillium echinulatum* associado a macroalga antártica *Adenocystis utricularis***

### **2. 1 INTRODUÇÃO**

#### **2. 1. 1 O Continente Antártico**

A Antártica é o continente mais meridional do planeta, localizado quase inteiramente dentro do Círculo Polar Antártico. Isolada dos demais continentes por correntes oceanográficas e pela distância, a Antártica é um ambiente que se caracteriza por extremos de clima, habitats e biogeografia (BARKER; THOMAS, 2004; OLIVEIRA et al., 2020). Nos ecossistemas antárticos podem ocorrer grandes variações de temperatura e salinidade, dessecação, escassez de nutrientes, alta incidência de radiação ultravioleta alternada com longos períodos de ausência de luz, mudanças climáticas acentuadas e descontínuas, além dos ciclos de congelamento e degelo, que influenciam a distribuição das massas de água no Oceano Austral e geram alterações locais no clima (SIMÕES, 2011; HADNSOM; GORDON, 2013). Ainda que as condições encontradas sejam adversas, uma relativa variedade de formas de vida está presente no continente Antártico como bactérias, fungos, invertebrados, aves e mamíferos (SHIVAJI; PRASAD, 2009; ROSA et al., 2019; OLIVEIRA et al., 2020).

Além desta diversidade biológica encontrada no continente Antártico e nos oceanos, seus ambientes únicos são responsáveis por uma grande diversidade química, representando uma fonte promissora de produtos naturais bioativos (GAMBATO et al., 2014; MOGHADAMTOUSI et al., 2015; DOS SANTOS et al., 2021).

As condições ambientais peculiares dos mares e oceanos como, variações extremas na pressão, salinidade, temperatura, pH, disponibilidade de nutrientes, concentração de oxigênio e luz, configuram um importante fator na produção de compostos químicos complexos (FELCZYKOWSKA et al., 2012; GERWICK; MOORE, 2012; CRAGG; NEWMAN, 2013; LYU et al., 2020).

Dentre os organismos marinhos estão as macroalgas que representam uma parte altamente produtiva desse ecossistema. Elas incorporam energia solar, produzem o oxigênio que é dissolvido na água e é utilizado por outros organismos aquáticos, atuam no ciclo dos elementos químicos, constituem fonte alimentar para

animais onívoros e herbívoros, fornecem habitat, refúgio e ambiente para reprodução de diversos organismos da biota marinha, desempenhando funções ecológicas essenciais (ZUCCARO et al., 2008; ZACHER, 2014; BAWEJA et al. 2016; OLIVEIRA et al., 2020).

Devido às dificuldades de acesso e coleta, poucas informações taxonômicas estão disponíveis e não há uma estimativa precisa da diversidade de macroalgas na Antártica (SANCHES; PELLIZZARI; HORTA, 2016; OLIVEIRA et al., 2020). A flora ficológica presente na Antártica apresenta baixa riqueza de espécies em comparação com a flora de regiões temperadas e tropicais (WIENCKE; CLAYTON, 2002). Entretanto, a flora marinha Antártica é caracterizada por um alto grau de endemismo (FUJII; COLEPICOLO, 2014; OLIVEIRA et al., 2020).

Além das macroalgas marinhas, exemplares de grande interesse no ambiente marinho são os fungos, os quais podem crescer em uma ampla variedade de substratos, como madeira, sedimentos, areia, manguezais, corais, conchas de moluscos, invertebrados marinhos, na superfície e interior das algas (JONES; PANG, 2012). Os fungos algícolas são aqueles associados às macroalgas e constituem um grupo diverso que inclui espécies simbiotes, sapróbias, parasitas e patogênicas (KOHLMAYER; VOLKMANN-KOHLMAYER, 2003; SURYANARAYANAN, 2012).

Ao contrário dos fungos de regiões tropicais e temperados, os fungos presentes na Antártica ainda representam uma proporção desconhecida de diversidade e potencialmente novos filos que ainda podem ser descobertos (ROSA et al., 2019).

Segundo Santiago et al. (2012), a capacidade dos fungos antárticos sobreviverem em condições extremas sugere que eles podem apresentar características bioquímicas incomuns e vias que lhes permitem gerar novos compostos. Entre os fungos que vivem na Antártica, o gênero *Penicillium* é provavelmente o mais abundante e difundido em diferentes ambientes e substratos na Antártica, além de serem produtores de compostos bioativos. Porém, poucas espécies encontradas na Antártica têm sido investigadas em relação sua composição química e aplicações farmacêutica e biotecnológica (ROSA et al., 2019; DOS SANTOS et al., 2021).

Dentre as diversas atividades biológicas apresentadas pelo fungos Antárticos estão citotoxicidade (SANTIAGO et al., 2012; LIN et al., 2014; GODINHO et al. 2015; LIU et a, 2019; YU et al., 2019; KHAN et al., 2020), antimicrobiana (LI et al., 2008; 2018; BRUNATI et al., 2009; GODINHO et al., 2013; MELO et al., 2014; FURBINO et

al., 2014; GODINHO et al. 2015; GONÇALVES et al., 2015; VIEIRA et al., 2018; YU et al., 2019; KHAN et al., 2020; SHAH et al., 2020), antiparasitária (SANTIAGO et al., 2012; GOMES et al., 2018; GODINHO et al. 2015), antiviral (FURBINO et al., 2014; GODINHO et al. 2015; GOMES et al., 2018), anti-inflamatória (HA et al., 2020) e fotoprotetora (TEIXEIRA et al., 2021).

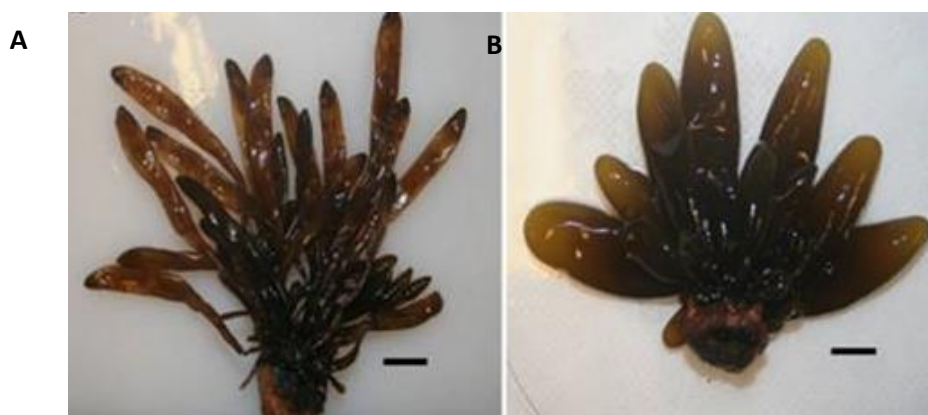
Considerando a escassez de estudos taxonômicos, ecológicos e químicos de fungos presentes no continente Antártico destaca-se a importância do estudo desses organismos com o objetivo de contribuir com informações químicas sobre sua biodiversidade subexplorada, além disso, para aumentar as possibilidades de descoberta de substâncias bioativas e aplicá-las em abordagens biotecnológicas.

### 2. 1. 2 A macroalga Antártica *Adenocystis utricularis*

A alga parda *Adenocystis utricularis* (Bory) H. et H. foi descrita por Skottsberg em 1921, como sendo uma espécie pouco conhecida com distribuição restrita a regiões de clima frio e sul polar, presente principalmente nas Ilhas Falkland, Patagônia, Terra do Fogo e na Península Antártica (ASENSI et al., 2004).

*A. utricularis* tem uma morfologia muito distinta, apresentando formato vesicular com talos pequenos e delicados, incomum entre os talos robustos e maiores predominantemente encontrados na maioria das espécies de algas marinhas antárticas (Fig.1).

**Figura 1.** Fotografia da macroalga antártica *Adenocystis* sp. (A) e *A. utricularis* (B). Barra representa 1 cm.



Fonte: GODINHO et al., 2013.

Esta espécie apresenta acúmulo interno de água do mar que provavelmente funciona como proteção contra o desprendimento por ação das ondas ou correntes fortes, considerando que as algas marinhas estão presas as pedras por uma pequena retenção (NAYLOR 1954; ASENSI et al., 2004; LOQUE et al., 2010). Loque et al. (2010) observaram a ocorrência em altas densidades da levedura *Metschnikowia australis* no líquido intravesicular de *A. utricularis* e de acordo com os autores esta levedura pode ser capaz de utilizar nutrientes fotossintéticos liberados por *A. utricularis*. Este é um habitat interessante para uma espécie de levedura, uma vez que a levedura é protegida dentro da alga contra as condições estressantes do ambiente; esta associação ecológica entre *M. australis* e *A. utricularis* precisa ainda ser melhor investigada.

As algas pardas (Phaeophycophyta) são conhecidas por produzirem polissacarídeos, como os alginatos, laminaranos e fucoidanos (PONCE et al., 2003). Várias atividades biológicas têm sido atribuídas aos fucoidanos, como anticoagulante, antitrombótica, anti-inflamatória, antitumoral, contraceptivo e antiviral. Eles foram descritos como inibidores da replicação de vários vírus, como o vírus da imunodeficiência humana, o herpes simplex vírus e citomegalovírus (WIJESEKARA; PANGESTUTI; KIM, 2011). Em um estudo realizado por Ponce et al. (2003) foram identificados dois tipos de fucoidanos nas algas *A. utricularis*, o galactofucano e o uronofucoidano. Os galactofucanos mostram uma elevada atividade inibidora contra o vírus herpes simplex 1 e 2, sem citotoxicidade, enquanto que os uronofucoidanos não apresentaram nenhuma atividade antiviral.

Em um estudo realizado pelo nosso grupo de pesquisa foi possível descrever o perfil lipídico de *A. utricularis* e outras algas antárticas. Neste estudo, a substância majoritária do extrato hexânico de *A. utricularis* foi o fucosterol (36,06%), seguido do fitol (31,95%). As outras substâncias identificadas foram os ácidos palmítico (4,80%) e oleico (3,47%), octacosanol (1,16%), esqualeno (1,96%), brassicasterol (5,80%),  $\beta$ -sitosterol (5,03%), dentre outras (TEIXEIRA et al., 2019a).

Berneira et al. (2021) também investigaram o perfil lipídico de *A. utricularis* proveniente do continente Antártico e avaliaram sua atividade antibacteriana. Os principais constituintes encontrados foram 2-butoxietanol ( $55,14 \pm 9,64$  mg kg<sup>-1</sup> de material seco), fucosterol ( $41,60 \pm 3,32$  mg kg<sup>-1</sup> de material seco) e ácido 2-etil-etanoico ( $30,91 \pm 0,30$  mg kg<sup>-1</sup> de material seco). Em relação a atividade antimicrobiana, o extrato hexânico de *A. utricularis* foi capaz de inibir o crescimento

de *Escherichia coli* em uma concentração menor que 1,5 mg mL<sup>-1</sup>, *Staphylococcus aureus* a 3,0 mg mL<sup>-1</sup> e *Salmonella typhimurium* a 6,0 mg mL<sup>-1</sup>. Os autores relacionaram a atividade antibacteriana apresentada por *A. utricularis* com a presença de ácidos graxos, uma vez que essas biomoléculas estavam presentes em maiores quantidades (150,05 ± 4,29 mg kg<sup>-1</sup> de material seco) em comparação com outras classes bioquímicas, como os álcoois e esteróis (67,70 ± 10,09 e 66,32 ± 4,33 mg kg<sup>-1</sup> de material seco, respectivamente).

Esses resultados demonstram o potencial para uso nas áreas biotecnológica, farmacêutica e alimentícia de *A. utricularis*, uma vez que seus componentes lipídicos estão associados por exemplo, a atividade antimicrobiana.

### **2. 1. 3 O gênero *Penicillium* e seus metabólitos bioativos**

Espécies de fungos filamentosos pertencentes ao gênero *Penicillium* são ascomicetos pertencentes à família Trichocomaceae. O gênero *Penicillium* inclui mais de 350 espécies, muitas das quais são capazes de produzir uma ampla variedade de metabólitos bioativos (VISAGIE et al., 2014; GRIJSEELS et al., 2017).

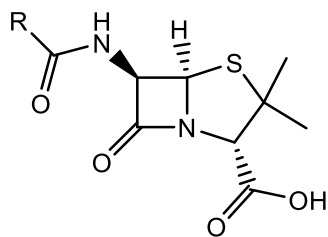
Fungos do gênero *Penicillium* são encontrados em vários ambientes, como solo, ar, água, ambientes extremos de temperatura, salinidade, deficiência hídrica e pH, e também associados a plantas, produtos alimentícios e organismos marinhos. Devido à sua enorme diversidade e existência em ambientes extremos, há um grande potencial de utilização de fungos *Penicillium* para diversas aplicações ambientais, biotecnológicas e industriais (YADAV et al., 2018).

Os metabólitos bioativos mais conhecidos produzidos por *Penicillium* são os antibióticos derivados da penicilina, descrito por Fleming em 1929 e que atualmente é produzido em larga escala a partir de *P. chrysogenum* e *P. rubens* (HOUBRAKEN; FRISVAD; SAMSON, 2011; GARCIA-ESTRADA et al., 2020). Outras substâncias com propriedades farmacêuticas importantes produzidas por espécies de *Penicillium* incluem o antifúngico griseofulvina, o imunossupressor ácido micofenólico (ERBERT et al., 2012; PATEL et al., 2016) e a compactina/mevastatina, medicamento usado para tratar a hipercolesterolemia e prevenir doenças cardiovasculares (GRIJSEELS et al., 2017). Estes exemplos ilustram a grande importância das espécies de *Penicillium* como fontes de compostos bioativos com aplicações farmacológicas. Por outro lado, as espécies de *Penicillium* também podem produzir micotoxinas, como citrinina,

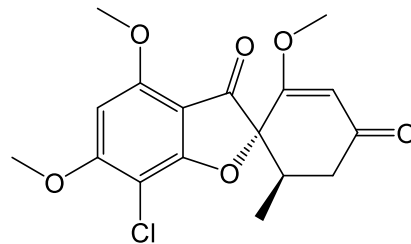
ocratoxina A e patulina, que podem representar um risco para a saúde de seres humanos e animais (Fig. 2) (PRENCIPE et al., 2020).

Apesar de o gênero *Penicillium* ser um dos mais conhecidos e estudados, microbiologistas afirmam que a classificação de espécies de *Penicillium* não é fácil devido à grande variabilidade dentro do gênero, por isso a importância de estudos quimiotaxonômicos para auxiliar nos estudos de biologia molecular. Neste sentido, as abordagens lipidômicas, proteômicas e metabolômicas suplementares, bem como a abordagem filogenética vem contribuindo sobremaneira para uma identificação mais confiável em nível de espécies (ZHELIFONOVA et al., 2009; KOZLOVSKY et al., 2013; TSANG et al., 2018).

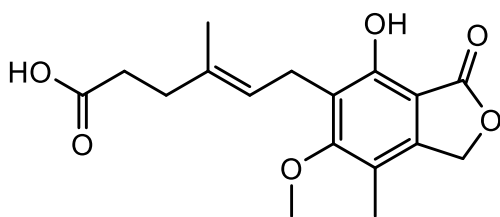
**Figura 2.** Substâncias isoladas de fungos do gênero *Penicillium* com propriedades farmacêuticas e micotoxinas.



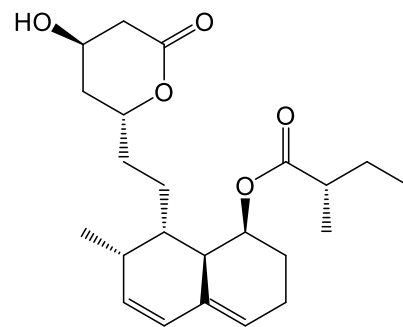
**Estrutura geral das penicilinas**



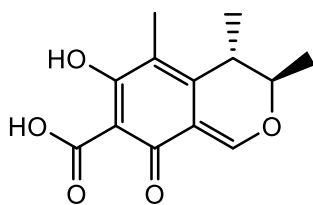
**Griseofulvina**



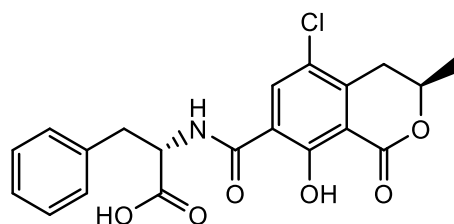
**Ácido micofenólico**



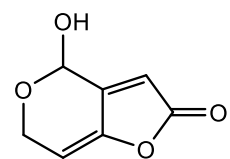
**Compactina/Mevastatina**



**Citrinina**



**Ocratoxina A**



**Patulina**

Uma importante classe de metabólitos associados ao gênero *Penicillium* são os alcaloides de Ergot, estruturalmente caracterizados pela presença de anéis ergolínicos tetracíclicos que desempenham um importante papel como produtos farmacêuticos, na indústria de alimentos e em sistemas biológicos (GERHARDS et al., 2014; KOZLOVSKY et al., 2013; KUMAR et al., 2018). Outras classes de metabólitos podem ser citadas para espécies do gênero *Penicillium*, como azafilonas, alcaloides indólicos prenilados, sideróforos, dicetopiperazinas, benzodiazepinas, quinolinas, quinazolinas, policetideos e peptídeos cíclicos (KUMAR et al., 2018).

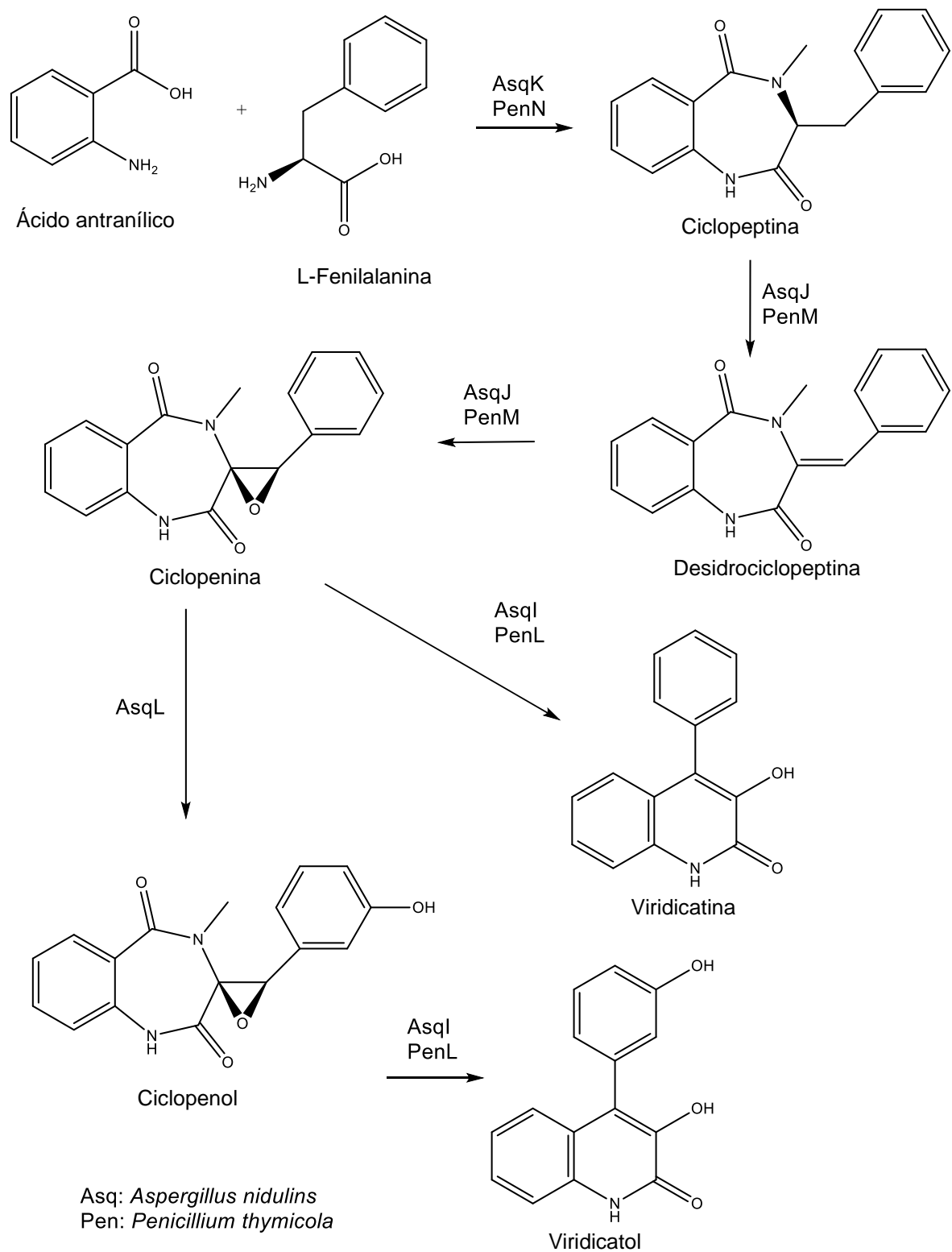
A espécie *Penicillium echinulatum* Raper & Thom ex Fassat. apresenta como sinônimas *P. cyclopium* var. *echinulatum* e *P. palitans* var. *echinoconidium* (FRISVAD et al., 2004). Alguns metabólitos foram isolados dessa espécie, como ácido micofenólico, 5-hidroximaltol (ANDERSON et al., 1988), arisugacina C, G, J, K e territrem C (LI et al., 2014). Dentre as substâncias isoladas, arisugacina K apresentou atividade antimicrobiana frente ao microrganismo *Escherichia coli* e arisugacina C demonstrou letalidade contra *Artemia salina* (CI<sub>50</sub>: 48,6 µg mL<sup>-1</sup>). Frisvad et al. (2004) descrevem outros metabólitos que podem ser biossintetizados por *P. echinulatum*, como palitantina, territrens, arisugacinas, ciclopeptina, desidrociclopeptina, ciclopenina, ciclofenol, viridicatina e viridicatol, porém os autores não descrevem com detalhes como esses metabólitos foram identificados.

De acordo com Kozlovsky et al. (2013) quando a rota biossintética de fungos do gênero *Penicillium* inicia com ácido antranílico, os produtos resultantes do processo metabólico são os compostos benzodiazepínicos, como a ciclopeptina, a ciclopenina e o ciclofenol, além de compostos quinolínicos, como viridicatina, viridicatol e quinocitrininas A e B e também compostos quinazolínicos (fumiquinolinas F e G).

Os alcaloides quinolínicos e quinolonas são encontrados em diversos tipos de organismos e exibem uma variedade de atividades biológicas, como antimicrobiana, antimalárica, antiviral, anti-inflamatória e antitumoral (KISHIMOTO et al., 2018; ZHANG et al., 2022). O esqueleto quinolona comumente encontrado entre esses alcaloides é utilizado para a síntese de bibliotecas de compostos bioativos. Portanto, alguns estudos foram conduzidos com o objetivo de detalhar as enzimas envolvidas nesta rota biossintética como pode ser observado na Figura 3 (ISHIKAWA et al., 2014; ZOU et al., 2015; 2017; KISHIMOTO et al., 2018; ZHANG et al., 2022).



**Figura 3.** Proposta de rota biossintética para formação da viridicatina e viridicatol (ZHANG et al., 2022).



**Legenda:**

AsqK e PenN: Proteína não ribossomal;  
 AsqJ e PenM: Proteína Fe<sup>II</sup>/2OG-dependente de oxigenase;  
 AsqI e PenL: Proteína tipo hemocianinado;  
 AsqL: Proteína do citocromo P-450.

*P. echinulatum* também foi identificado como potencial produtor de complexos de celulases que podem ser utilizados para bioprocessos, porém seu sistema de celulases ainda está sendo investigado (MARTINS et al., 2008; RITTER et al., 2013; SCHNEIDER et al., 2016; NARAIN; GAUTAM 2018; LENZ et al., 2022).

Portanto, há poucos relatos na literatura que descrevem o perfil químico e o potencial biológico da espécie *P. echinulatum*, o que nos motivou a realizar o presente estudo, em busca de conhecer e contribuir com dados relevantes para a literatura.

#### **2. 1. 4 Potencial biológico de fungos associados a macroalgas antárticas**

Os fungos algícolas são um grupo relativamente inexplorado de fungos com grande potencial metabólico como produtores de compostos bioativos (GODINHO et al. 2013; FURBINO et al. 2014; 2018; SARASAN et al., 2017; OGAKI et al., 2019; VICENTE et al., 2021; TEIXEIRA et al., 2019a e b; TEIXEIRA et al., 2021).

A parte externa das algas oferece uma área protegida em um ambiente continuamente exposto a fatores de estresse como a baixa concentração de nutrientes, dessecação, salinidade e radiação UV. Macroalgas saudáveis liberam parte do carbono fixado durante a fotossíntese na forma de uma secreção chamada mucilagem, um substrato rico em carboidratos, lipídeos e peptídeos, o qual age como um fator atrativo para os microrganismos colonizadores, como por exemplo, os fungos. É neste ambiente que as interações entre fungos e macroalgas têm início, a partir da ligação dos esporos e da invasão das hifas, levando à colonização da alga (ZUCCARO; MITCHELL, 2005). Entre os fungos algícolas, aqueles que vivem no interior dos tecidos de macroalgas apresentam extensa diversidade de espécies e destacam-se como uma extraordinária fonte de novos compostos bioativos bem como de compostos conhecidos provenientes de outras fontes (FLEWELLING et al., 2015; SINGH et al., 2015; OGAKI et al., 2019).

Os fungos marinhos associados a diversas algas verdes, vermelhas e pardas foram reportados como produtores de compostos antioxidantes, bem como antialgal, antifúngicos e inseticidas. Estes metabólitos podem evitar a colonização dos talos das algas por outros microrganismos, além de afastar herbívoros e proteger as algas hospedeiras de outros estresses contínuos os quais estão expostas em ambientes marinhos, como exposição prolongada a luz solar, variação de umidade e salinidade e mudança da maré (SURYANARAYANAN et al. 2010; 2012; SARASAN et al., 2017; MENAA et al., 2020; REN et al., 2022).

Os fungos provenientes do continente Antártico têm chamado a atenção dos pesquisadores devido a sua capacidade de sobreviver em condições extremas, o que sugere a presença de vias bioquímicas diferenciadas que podem levar a obtenção de novas substâncias bioativas (SANTIAGO et al., 2012; OGAKI et al., 2019; ROSA et al., 2019). Porém, ainda são poucos os estudos que avaliaram a capacidade dos metabólitos bioativos de fungos marinhos Antárticos, principalmente daqueles associados à macroalgas (GODINHO et al. 2013; FURBINO et al. 2014; 2018; TEIXEIRA et al., 2021).

Godinho et al. (2013) relataram compostos bioativos produzidos por duas espécies distintas de *Penicillium* sp. isolados da macroalga *Monostroma hariatii* e *Palmaria decipiens*. Os extratos apresentaram atividade antifúngica alta e seletiva contra o fitopatógeno *Cladosporium sphaerospermum* e atividade tripanocida contra *Trypanosoma cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas. O trabalho de Furbino et al. (2014) também mostraram que vários isolados algícolas de *Pseudogymnoascus* spp., *Dipodascus australiensis*, *Guehomyces pullulans* e *Metschnikowia australis* foram capazes de produzir substâncias naturais bioativas com atividades antifúngicas seletivas contra *Candida albicans*, *Candida krusei* e *C. sphaerospermum*. Adicionalmente, os autores demonstraram que *Penicillium steckii* isolado de *M. hariatii* foi capaz de produzir compostos antivirais que inibiram o vírus da febre amarela (FURBINO et al., 2014). Os fungos algícolas também apresentam interesse industrial devido à biossíntese de enzimas hidrolíticas. Os fungos *Beauveria bassiana*, *Penicillium chrysogenum*, *Penicillium* sp., *Pseudogymnoascus* sp., *Cladosporium* sp., e *Doratomyces* sp. isolados de macroalgas Antárticas apresentaram atividades carragenolíticas e agarolíticas, o que sugere a capacidade desses fungos de produzirem enzimas com potencial para degradar a biomassa algal e liberar minerais essenciais no oceano circundante (FURBINO et al., 2018). Finalmente, estudos recentes do nosso grupo de pesquisa demonstraram a atividade fotoprotetora de alcaloides quinolínicos obtidos do fungo *P. echinulatum*, isolado da macroalga antártica *A. utricularis*. Neste estudo as substâncias viridicatina e viridicatol foram avaliadas quanto ao espectro de absorção da radiação ultravioleta (UV), fotoestabilidade, fototoxicidade e atividade antioxidante, sendo esses dois últimos realizados em monocamadas de células (HaCaT) e também em modelos de pele tridimensional ou pele humana reconstituída (TEIXEIRA et al., 2021).

## 2. 1. 5 Atividades biológicas avaliadas

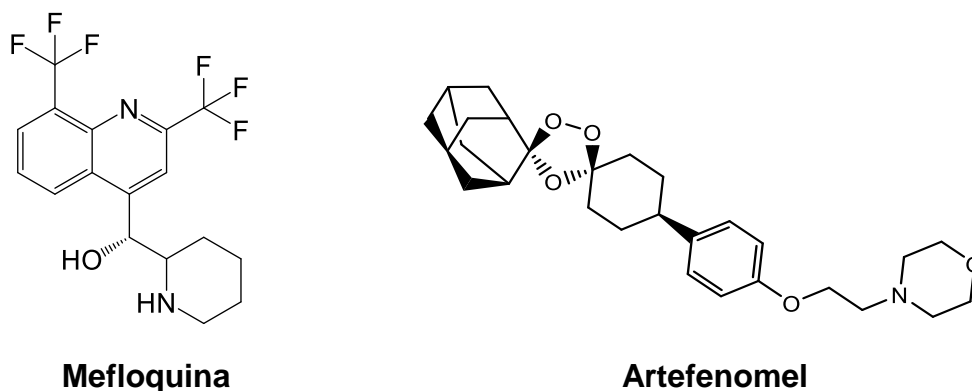
### 2. 1. 5. 1 Atividades antiparasitárias

A população mundial tem aumentado exponencialmente e alcançou cerca de 7,8 bilhões de pessoas em 2021 e deve crescer para cerca de 8,5 bilhões em 2030, 9,7 bilhões em 2050 e 10,9 bilhões em 2100 (Nações Unidas, 2022).

O crescimento da população humana causa urbanização não planejada e mal gerenciada, principalmente nos países em desenvolvimento, resultando em milhões de pessoas vivendo em áreas com infraestrutura precária, o que favorece o surgimento de doenças transmitidas por vetores, como por exemplo doenças negligenciadas causadas por parasitos, tais como leishmaniose e malária. O tratamento a partir de medicamentos é a principal abordagem utilizada para o controle dessas doenças; no entanto, a falta de eficácia e os efeitos colaterais contribuem para o elevado índice de mortalidade e morbidade entre pessoas nos países em desenvolvimento (ORYAN; AKBARI, 2016; FALKENBERG et al., 2018).

Historicamente, os produtos naturais contribuem para o arsenal terapêutico no tratamento de diversas doenças, inclusive parasitárias, como por exemplo, ivermectina, quinina, artemisinina. Além de contribuírem como protótipos para o desenvolvimento de análogos sintéticos, por exemplo, o antimalárico mefloquina e o candidato artefenomel, que se encontram atualmente em fase II de ensaio clínico para tratamento da malária (Fig. 4) (McCARTHY et al., 2016; MACINTYRE et al., 2017).

**Figura 4.** Antimaláricos mefloquina e candidato artefenomel.



Portanto, apesar dos avanços no desenvolvimento e pesquisa de novos medicamentos, os graves efeitos colaterais dos medicamentos disponíveis para o

tratamento da leishmaniose, a resistência de drogas antimaláricas frente ao parasito *Plasmodium* spp. e a falta de um tratamento específico para neosporose nos levam a buscar por novas moléculas antiparasitárias a partir de uma fonte considerada ainda pouco explorada, como o ambiente marinho.

#### 2. 1. 5. 1. 1 Leishmaniose

A leishmaniose é causada por mais de vinte espécies de *Leishmania* e é transmitida ao homem pela picada de flebotomíneos fêmeas infectadas, principalmente dos gêneros *Nyssomyia* ou *Phlebotomus* (OMS, 2022). Essa doença é considerada um problema sério de saúde pública, principalmente em países em desenvolvimento (PINTO et al., 2011; KEVRIC; CAPPEL; KEELING, 2015).

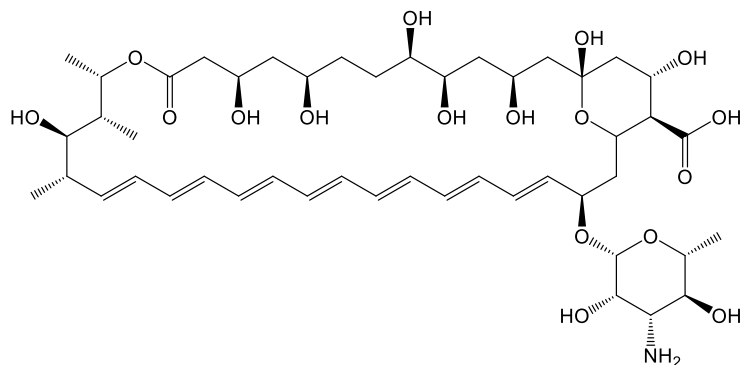
Existem três formas principais da doença: a leishmaniose cutânea (LC), a leishmaniose visceral (LV), também conhecida como calazar, e a leishmaniose mucocutânea (LCM). A LC é a forma mais comum, que pode ser causada pelo parasito *Leishmania amazonensis* e acomete principalmente a população das Américas (SUNDAR; CHAKRAVARTY, 2015), a LV é a forma mais grave e a MCL é a forma mais incapacitante da doença. Atualmente, mais de 1 bilhão de pessoas vivem em áreas endêmicas para leishmaniose e correm risco de infecção. Estima-se que ocorram anualmente 30.000 novos casos de LV e mais de 1 milhão de novos casos de LC (OMS, 2022).

As formas de tratamento têm se baseado no uso de antimônios pentavalentes, como o estibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina, além dos medicamentos anfotericina B, paromomicina e miltefosina, que tem várias limitações quanto à toxicidade e falta de eficácia em áreas endêmicas (Fig. 5) (CHAWLA; MADHUBALA, 2010). Os antimônios pentavalentes causam efeitos colaterais graves, incluindo hepato e cardiotoxicidade e a anfotericina B causa toxicidade renal. Apesar da formulação em lipossoma da anfotericina B apresentar maior eficácia e segurança, este medicamento possui custo elevado. O tratamento com paromomicina apresenta eficácia variável, porém seu uso e disponibilidade nas regiões endêmicas ainda é limitado (SINGH; KUMAR; SINGH, 2012; VAN GRIENSVEN; DIRO, 2012).

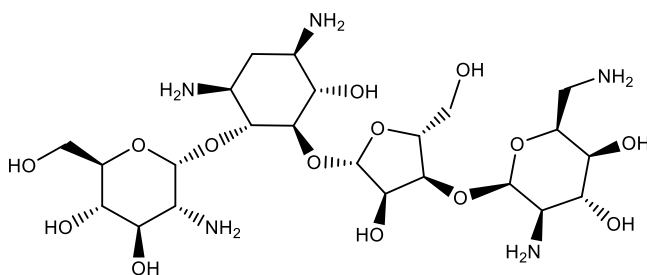
Dessa forma, as características indesejáveis apresentadas pelos tratamentos associadas ao aparecimento de formas resistentes de *Leishmania* têm aumentado a necessidade do desenvolvimento de drogas leishmanicidas mais eficazes e menos

tóxicas ao paciente (TORRES et al., 2014; BALASEGARAM et al., 2012; MOORE; LOCKWOOD, 2011; RANGEL et al., 2019; CLEMENTINO et al., 2021).

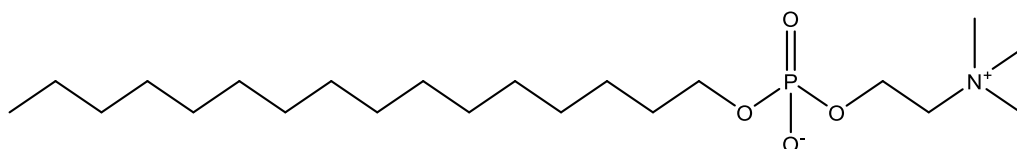
**Figura 5.** Medicamentos utilizados para tratamento da leishmania.



**Anfotericina B**



**Paromomicina**



**Miltefosina**

A grande maioria dos produtos naturais ativos contra *Leishmania* spp. é de origem vegetal. Embora o estudo e a utilização de compostos de algas marinhas contra doenças negligenciadas como a Leishmaniose sejam recentes, alguns relatos já foram publicados descrevendo substâncias isoladas a partir de diversas algas com forte atividade antiprotozoário e baixa toxicidade (TORRES et al., 2014; RANGEL et al., 2019). Dentre os diversos metabólitos secundários produzidos pelas algas marinhas, os terpenoides halogenados e as acetogeninas isoladas dos gêneros *Bifurcaria*, *Laurencia*, *Dictyota* e *Canestrocarpus* demonstraram atividade leishmanicida (SANTOS et al., 2010; MACHADO et al., 2011; SANTOS et al., 2011;

SOARES et al., 2012). Para os fungos marinhos isolados de diferentes organismos, as classes de metabólitos que apresentaram potencial leishmanicida foram os peptídeos (COMPAGNONE et al., 1998; KOSSUGA et al., 2008; PIMENTEL-ELARDO et al., 2010), esteróis (PONTIUS et al., 2008; PIMENTEL-ELARDO et al., 2011; GAO et al., 2012), policetideos (PIMENTEL-ELARDO et al., 2011; GAO et al., 2012) e lactonas (BRAUN et al., 2021).

#### 2. 1. 5. 1. 2 Malária

A malária é uma doença causada por parasitas do gênero *Plasmodium* (*P. falciparum*, *P. ovale*, *P. vivax*, *P. knowlesi* e *P. malariae*) que são transmitidos às pessoas através da picada de mosquitos fêmeas *Anopheles* infectadas. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) cerca de 229 milhões de casos da doença foram responsáveis por mais de 409.000 mortes no mundo todo em 2019 (OMS, 2022b). Nos últimos anos, diversos medicamentos antimaláricos entraram em fases de pesquisa clínica e alcançaram importantes descobertas, porém alguns medicamentos até mesmo combinados à artemisinina perderam sua eficácia diante a resistência de algumas cepas (HAI et al., 2022).

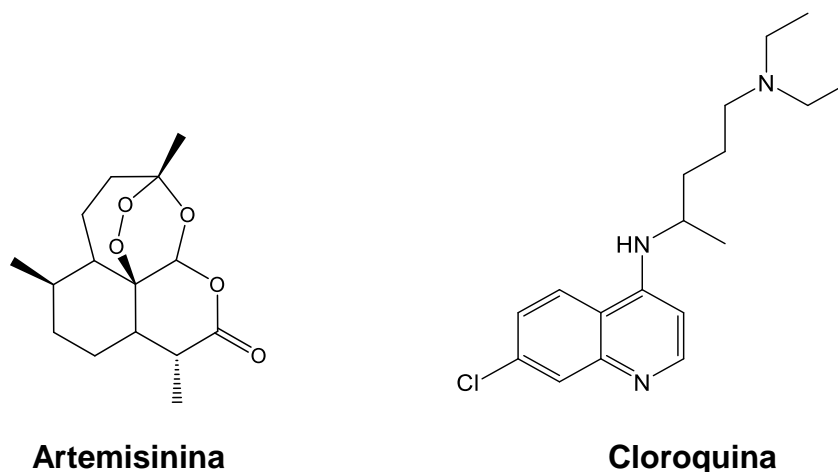
A malária é uma doença evitável e tratável, sendo que o diagnóstico precoce e o tratamento reduzem a doença e previnem as mortes, além de contribuir para a redução da transmissão. O melhor tratamento disponível, em particular para a cepa resistente de *Plasmodium falciparum*, é a terapia combinada à base de artemisinina (OMS, 2022b). Outros medicamentos como a cloroquina, as aminoquinolinas e o antifolato foram desenvolvidos como antimaláricos de primeira linha (Fig. 6). Porém, eles estão enfrentando problemas de resistência aos medicamentos em algumas partes do mundo. Portanto, há uma necessidade urgente de estudar alvos relacionados à resistência à malária para o *design* de medicamentos com um novo mecanismo de ação e amplo potencial terapêutico, não apenas para ampliar o escopo do tratamento, mas também para superar a multirresistência existente (DOUGLAS et al., 2010; HAI et al., 2022).

Na revisão de literatura publicada por Hai e colaboradores (2022) foram encontrados 360 produtos naturais marinhos com atividade antimalárica e dentre esses, 200 estudos publicados entre 1972 e 2021 foram divididos em sete categorias de acordo com as estruturas químicas, sendo eles: policetídeos (16%), terpenoides (29%), alcaloides (26%), macrolídeos (16%), peptídeos (7%), esteróis (3%) e outros

(3%). Em relação a origem dessas substâncias 40% foram isoladas de esponjas, 25% de microrganismos e 17% de cnidários.

De acordo com esses dados as moléculas provenientes do ambiente marinho podem servir como inspiração para químicos medicinais e indústrias farmacêuticas na busca por novas e eficazes drogas antimaláricas.

**Figura 6.** Medicamentos utilizados para tratamento da malária.



#### 2. 1. 5. 1. 3 Neosporose

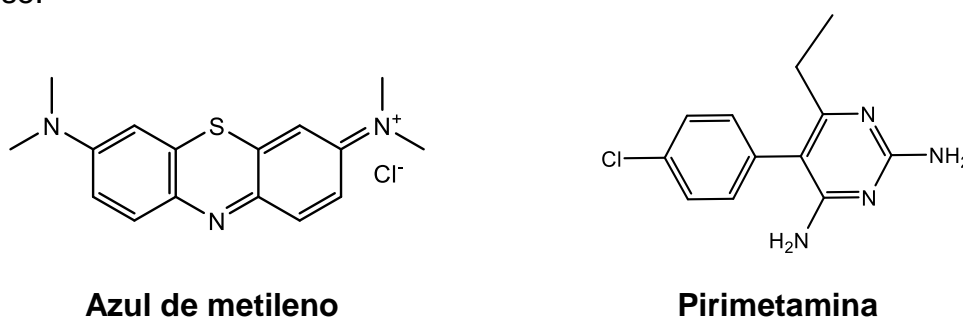
Assim como a leishmaniose, a neosporose também é uma doença causada por um parasito que infecta espécie de mamíferos, incluindo gados, ovelhas, cabras, cavalos e cães. Um dos agentes etiológicos desta doença é o parasito Apicomplexa intracelular obrigatório *Neospora caninum*. Apesar do esforço de muitos grupos de pesquisa, a neosporose carece de uma quimioterapia eficaz, levando a perdas econômicas relevantes principalmente nos países em desenvolvimento e nos países desenvolvidos, uma vez que o parasito está relacionado ao aborto e diminuição da fertilidade em bovinos (ANGHEL et al., 2018; HARMSE et al., 2017; SÁNCHEZ-SÁNCHEZ et al., 2018a, b; PEREIRA et al., 2020; 2021).

Sendo a quimioterapia uma prática comum e bem estabelecida no controle de outros parasitos do filo Apicomplexa como o *Plasmodium* (ANTONY; PARIJA, 2016) e *Toxoplasma gondii* (NEVILLE et al., 2015), alguns pesquisadores têm estudado o redirecionamento de outros medicamentos como a artemisinina, azul de metileno e pirimetamina buscando um tratamento efetivo e seguro que possa ser usado no combate contra *Neospora caninum* (Fig. 7) (PEREIRA et al., 2018; 2021). Apesar da triagem de candidatos a medicamentos contra *N. caninum*, existem poucos trabalhos



relatando a bioatividade de produtos naturais frente a este parasito. A maioria dos trabalhos são de plantas terrestres (SEO et al., 2013; LEESOMBUN; BOONMASAWAI; NISHIKAWA, 2017; SÁNCHEZ-SÁNCHEZ et al., 2018b) e recentemente nosso grupo de pesquisa publicou um estudo com a macroalga *Desmarestia antartica*, onde as frações D (Cl<sub>50</sub> 1,6 ± 1,3 µg mL<sup>-1</sup>, IS 27,8), F (Cl<sub>50</sub> 3,1 ± 2,1 µg mL<sup>-1</sup>, IS 23,1) e H (Cl<sub>50</sub> 3,1 ± 2,0 µg mL<sup>-1</sup>) apresentaram atividade frente ao parasito *N. caninum* (DOS SANTOS et al., 2020).

**Figura 7.** Medicamentos que estão sendo redirecionados para tratamento da Neosporose.



#### 2. 1. 5. 2 Atividade fotoprotetora

A luz solar tem diversos efeitos benéficos para o ser humano, como produção da vitamina D e indução da expressão de  $\beta$ -endorfinas, as quais melhoram o bem-estar. Porém, a exposição excessiva aos raios ultravioletas (UV) é responsável por danos na pele, como queimaduras solares, hiperpigmentação, fotossensibilização cutânea, fotoenvelhecimento e câncer de pele, esses dois últimos tipicamente induzidos por espécies reativas de oxigênio (ERO), geradas nas vias oxidativas (DAHAMANE et al., 2015; JUSSILA et al., 2016).

Dessa forma, o uso de filtros solares tem se tornado cada vez mais importante e necessário para prevenir ou reduzir a extensão dos danos provocados pela exposição à radiação UV.

A maioria das substâncias presentes em extratos naturais com propriedades fotoprotetoras agora fazem parte dos filtros solares e a maioria dos filtros UV são inspirados em produtos naturais, especificamente de origem botânica, animal ou mineral (PAWLOWSKI; PETERSEN-THIERY, 2020; JESUS et al., 2022).

Devido à exposição aos raios UV, os organismos fotossintéticos desenvolveram mecanismos de defesa para reduzir os efeitos da radiação UV (HADER, 2000).

Considerando que os fungos marinhos podem viver em simbiose com tais organismos, eles também são capazes de biossintetizar substâncias que absorvem luz UV, como os carotenoides (ARCANGELI; CANNISTRARO, 2000), aminoácidos tipo micosporinas (TORRES et al. 2004; KOGEJ et al. 2006; OREN; GUNDE-CIMERMAN 2007) e outros compostos fotoprotetores (LI et al. 2004a, b; ZHANG et al. 2008; MACIEL et al. 2018; TEIXEIRA et al., 2021).

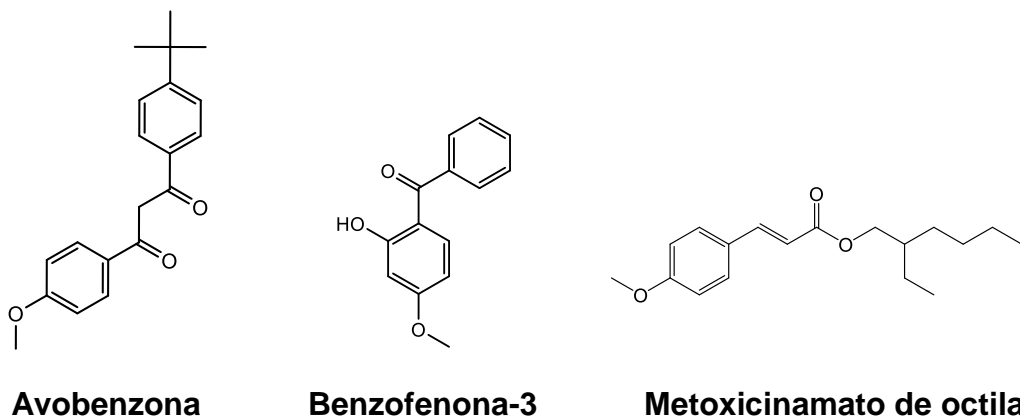
Os filtros UV podem ser classificados quanto à sua capacidade de absorver a radiação UV, como UVA, UVB ou filtros UV de amplo espectro (UVA e UVB). Além disso, esses produtos também podem ser divididos em orgânicos ou inorgânicos (MANCEBO et al., 2014). Os filtros orgânicos, representados por benzofenonas, salicilatos, cinamatos, triazinas e benzotriazóis são capazes de absorver a radiação UVA, UVB ou ambas, geralmente contêm estruturas aromáticas únicas ou múltiplas ligadas a grupos hidrofóbicos para melhorar suas propriedades (DINARDO; DOWN, 2018; SCHNEIDER; LIM, 2019; CADENA-AIZAGA et al., 2020). Os filtros inorgânicos, como dióxido de titânio e óxido de zinco são fotoestáveis e capazes de refletir, absorver e dispersar à radiação UV (MANCEBO et al. 2014; SHAATH 2016; TSUI et al. 2017; RANGEL et al. 2020).

Dentre os filtros químicos de amplo espectro aprovados pela agência norte-americana FDA (*Food and Drug Administration*) encontra-se a avobenzona. Devido à escassez de filtros solares de amplo espectro, torna-se importante a busca por novos compostos com ação semelhante aos já utilizados e que não apresentem riscos para os consumidores, bem como para o meio ambiente. A avobenzona, produto de uso comercial apresenta potencial fototóxico e fotoalérgico. Além disso, alguns estudos apontam que filtros como a benzofenona-3 e o metoxicinamato de octila são prejudiciais aos organismos marinhos, causando principalmente o branqueamento de recifes decorais (Fig. 8) (DANOVARO et al., 2008; DOWNS et al., 2016; SCHNEIDER; LIM, 2019).

O uso de substâncias de origem natural que possam atuar como fotoprotetores é uma alternativa aos filtros já disponíveis no mercado e pode contribuir para o desenvolvimento de fotoprotetores mais eficazes e menos prejudiciais à saúde humana e ao meio ambiente. Para que uma nova substância seja proposta como filtro solar, além de apresentar absorção no UV, ela deve ainda ser considerada fotoestável e segura (GASPAR; MAIA CAMPOS, 2007; GASPAR et al., 2013). Deste modo, também é de grande importância avaliar a fototoxicidade dessas substâncias para a

obtenção de dados relevantes para a avaliação do risco do uso das referidas substâncias em produtos cosméticos (MANSUR et al., 2016; GASPAR et al., 2013).

**Figura 8.** Substâncias comumente utilizadas como filtros solares.



Dentro do comprimento de onda da radiação UV, a radiação UVA é a principal responsável pela geração de ERO, que causa estresse oxidativo e danifica proteínas celulares, lipídios e DNA contribuindo para a fotocarcinogênese e fotoenvelhecimento. Dessa forma, como os filtros UV orgânicos não bloqueiam completamente a radiação UV e, conseqüentemente, uma pequena porcentagem de radiação UV pode atingir as células humanas e produzir ERO, muitos protetores solares e formulações de cuidados com a pele também contêm antioxidantes para proteger a pele contra os danos induzidos por ERO (KURUTAS, 2015; MATSUI, 2016; UZUN; DEMIREZER, 2019).

### 2. 1. 5. 3 Atividade imunomoduladora

A inflamação é uma resposta generalizada, inespecífica e benéfica do organismo iniciada por células imunes ativadas e substâncias químicas associadas para neutralizar estímulos nocivos ou em resposta a uma lesão tecidual (CHEN et al., 2016; XU et al., 2019). Os neutrófilos são amplamente reconhecidos por desempenhar um papel importante nas respostas inflamatórias agudas e são as primeiras células efetoras a responder aos sinais quimiotáticos gerados pela presença de agentes estranhos ao organismo (KOLACZKOWSKA; KUBES, 2013; STAPELS et al., 2015).

O neutrófilo é provido de vários mecanismos que compreendem sistemas oxidantes, geradores de ERO, um arsenal de enzimas proteolíticas e peptídeos antimicrobianos envolvidos na destruição das partículas fagocitadas e,

adicionalmente, um mecanismo de liberação de filamentos de cromatina ligada a grânulos e proteínas citoplasmáticas, as quais formam armadilhas extracelulares (NET, *Neutrophil Extracellular Traps*) para capturar e inativar patógenos/partículas (HÄGER et al., 2010; BARNADO et al., 2016). Contudo, essas células também participam de processos inflamatórios crônicos e de doenças autoimunes (CHEN et al., 2016), evidenciando que tanto a ineficiência quanto a exacerbação das respostas dos neutrófilos contribuem para a fisiopatologia de várias doenças, sobretudo as doenças inflamatórias crônicas tais como lúpus eritematoso sistêmico (LES) (MARZOCCHI-MACHADO et al., 2002; SMITH; KAPLAN, 2015; TOLLER-KAWAHISA et al., 2015; BARNADO et al., 2016), diabetes (FADINI et al., 2016) e doenças cardiovasculares (LIAW et al., 2015; WARNATSCH et al., 2015).

Assim, os produtos naturais marinhos que modulam o metabolismo oxidativo dos neutrófilos podem ser utilizados como protótipos para o desenvolvimento de medicamentos para atuarem no tratamento de doenças inflamatórias (CHEN et al., 2016). Dentre as substâncias que apresentam atividade anti-inflamatória, podemos citar aquelas das classes dos terpenos, polipeptídios, polissacarídeos, esteróis e alcalóides (SOUZA et al., 2020; ZHAO; ZENG, 2020). Estudos recentes têm mostrado o potencial de alguns organismos marinhos na ação reguladora do metabolismo dos neutrófilos, porém os mecanismos de ação ainda são inexplorados (CHEN et al., 2016).

#### 2. 1. 5. 4 Atividade antimicrobiana

Há muito tempo os produtos naturais servem como fonte de substâncias antimicrobianas. A descoberta da atividade antibiótica do *Penicillium notatum* em 1929 por Fleming revolucionou a ciência médica, levando ao descobrimento da penicilina. Outros exemplos bem conhecidos incluem cefalosporina, vancomicina e carbapenem. No entanto, com o aumento do uso desses e outros antibióticos, cepas bacterianas desenvolveram resistência aos medicamentos no mundo todo (BASSETTI et al. 2013; NG et al., 2015).

A resistência antimicrobiana pode surgir devido a diversos fatores, incluindo alterações na permeabilidade da membrana celular, aumento das bombas de efluxo do fármaco, modificação enzimática ou inativação do antibiótico, modificação do sítio alvo, vias metabólicas alternativas e formação de biofilme (BARBOSA et al., 2020). Os produtos naturais derivados de organismos marinhos possuem diversidade

estrutural e diferem daqueles caracterizados a partir de organismos terrestres. Dessa forma, esses compostos podem ser usados como protótipos para o desenvolvimento de novas terapias antibióticas (NG et al., 2015; BARBOSA et al., 2020).

Dentre os organismos provenientes do ambiente marinho, as bactérias e fungos parecem ser as fontes mais promissoras de moléculas antibacterianas devido a sua capacidade de crescer de forma rápida e sustentável em biorreatores (NG et al., 2015; XU et al., 2015). Outras fontes, como algas, esponjas, corais, moluscos e outros animais marinhos, também podem fornecer protótipos para a descoberta de drogas que podem ser reproduzidos por síntese química. A maioria dos antibióticos de origem bacteriana são provenientes de bactérias gram-positivas do solo da ordem *Actinomycetes* como *Streptomyces* sp. (WANG; LU; CAO, 2020; WANG et al., 2021).

Os fungos de origem marinha com atividade antimicrobiana apresentam uma variedade de estruturas químicas, incluindo compostos nitrogenados (MENG et al., 2015; 2017; ZHENG et al., 2018), polipeptídios (WANG et al., 2012), esteróis (GAO et al. 2011) e terpenoides (ZHANG et al., 2012; MENG et al., 2014; LI et al., 2014; 2015; LIU et al.; 2015; MA et al., 2020). Cerca de 58% dos produtos naturais marinhos identificados entre 1998 e 2019 foram isolados de fungos associados com outros organismos como esponjas, algas, mangues e corais, o que sugere uma fonte rica em compostos antimicrobianos. Os fungos do gênero *Aspergillus* sp. são a principal fonte de compostos antimicrobianos, seguido por *Penicillium* sp., o que provavelmente se deve à alta tolerância à salinidade desses gêneros (WANG et al., 2021).

Apesar da extensa diversidade estrutural dos compostos antimicrobianos de fúngicos marinhos, nenhum dos metabólitos derivados do mar foi aprovado pela FDA como um medicamento antibacteriano e antifúngico, e nenhum dos metabólitos fúngicos marinhos recém-descobertos progrediu para ensaios clínicos. Novas abordagens de triagem são necessárias para rastrear metabólitos de fungos marinhos para facilitar a descoberta de medicamentos antimicrobianos.

## 2. 5 CONCLUSÕES

A princípio foram isolados e identificados dois fungos associados à macroalga parda *A. utricularis*, o *Aspergillus unguis* e o *Penicillium echinulatum*, ambos filamentosos. Posteriormente, outras 17 linhagens fúngicas foram isoladas de amostras de *A. utricularis* coletadas em diferentes regiões da Antártica, as quais se encontram codificadas e armazenadas no LQOAM-NPPNS-USP para utilização em trabalhos posteriores.

O cultivo do fungo *P. echinulatum* em meio BDC apresentou maior número de metabólitos quando comparado com o cultivo em meio Czapek caldo. O estudo químico das frações CLV E, F e H proporcionou o isolamento de oito substâncias, identificadas como ciclopenina (CLV E-4 p1, CLV F p2), desidrociclopeptina (CLV E3-4 p2), viridicatina (CLV E3-4 p3, CLV E 6-20 p1, CLV F p5, CLV H p4), ciclopenol (CLV F p1), viridicatol (CLV F p3, CLV H p3) e ciclopeptina (CLV F p4), além de um par de diastereoisômeros inéditos que encontram-se em processo final de elucidação estrutural (CLV H p1 e p2).

Para todas as atividades biológicas avaliadas o extrato bruto EB BDC apresentou maior atividade em comparação ao EB Czapek, exceto para atividade leishmanicida. Dentre as frações obtidas por CLV do EB BDC, a fração CLV E foi mais promissora para as atividades leishmanicida e antimalárica e as frações CLV C, D e E apresentaram atividade anti-*Neospora*.

Para as substâncias isoladas, a viridicatina e o viridicatol apresentaram atividade leishmanicida frente a forma amastigora de *L. amazonensis*, sendo que o viridicatol ( $CI_{50AMA}$  de  $8,40 \pm 0,20 \mu M$ ) apresentou melhor valor de  $CI_{50AMA}$  quando comparado a viridicatina ( $CI_{50AMA}$  de  $17,0 \pm 0,6 \mu M$ ). No ensaio de inibição da enzima CPB, apenas a viridicatina apresentou atividade ( $CI_{50}$  de  $11,5 \pm 0,5 \mu M$ ). Em relação a atividade antimalárica os compostos minoritários da fração CLV E, ciclopenina ( $CI_{50}$  de  $3,37 \pm 0,64 \mu M$ ) e desidrociclopeptina ( $CI_{50}$  de  $5,95 \pm 1,71 \mu M$ ) apresentaram resultados: ativa e moderadamente ativa, respectivamente. Para o ensaio de proliferação do parasita *N. caninum*, apenas a viridicatina apresentou atividade com valor de  $CI_{50}$  de  $9,3 \pm 0,1 \mu M$ . Além disso, a viridicatina e o viridicatol foram capazes de inibir a atividade peroxidase da enzima rNcPrx (de *N. cananimum*) em todas as concentrações analisadas (80 -  $1,5 \mu M$ ), com valores de porcentagem de inibição

10,08 ± 3,18 a 13,52 ± 3,67 % para viridicatina e de 6,17 ± 1,41 a 19,85 ± 2,02 % para o viridicatol.

Os resultados para atividade fotoprotetora foram publicados em Abril/2021 no artigo intitulado “In Vitro Evaluation of the Photoprotective Potential of Quinolinic Alkaloids Isolated from the Antarctic Marine Fungus *Penicillium echinulatum* for Topical Use” no periódico Marine Biotechnology. Resumidamente, as substâncias viridicatina e viridicatol apresentaram absorção nas regiões UVA-II e UVB, foram consideradas fotoestáveis após irradiação UVA e apresentaram potencial fototóxico em 3T3 NRU PT, porém não foi observada fototoxicidade no modelo de pele huma reconstituída 3D (redução da viabilidade celular < 30%) para ambas substâncias. A viridicatina foi considerada fracamente fotorreativa, enquanto o viridicatol não apresentou fotorreatividade; ambos inibiram a geração de ERO induzida por UVA em células HaCaT, embora o viridicatol não tenha sido capaz de proteger o modelo de pele reconstituído 2D contra a produção de ERO induzida por UVA.

Para atividade imunomoduladora, o extrato bruto EB CBD foi capaz de reduzir a produção de ERO nas concentrações de 112,50 e 56,25 µg mL<sup>-1</sup> e para as frações, aquelas que apresentaram melhores resultados foram: CLV E, CLV G e CLV H, sendo a fração CLV H a melhor dentre estas (14,06 µg mL<sup>-1</sup>). Para as substâncias isoladas, a viridicatina apresentou melhores resultados quando comparada com o viridicatol, uma vez que foi capaz de reduzir a produção de ERO a 50 µg mL<sup>-1</sup>, enquanto o viridicatol não reduziu de maneira significativa a produção das ERO por neutrófilos humanos em comparação com o grupo controle positivo.

O extrato bruto EB CBD apresentou atividade moderada para o microrganismo *P. mirabilis* (CIM: 200 µg mL<sup>-1</sup> e CBM: 400 µg mL<sup>-1</sup>) e dentre as frações analisadas apenas CLV C e D apresentaram fraca atividade frente a este microrganismo, com valores de CIM e CBM de 50 e 100 µg mL<sup>-1</sup>, respectivamente.

Finalmente, na avaliação da toxicidade em modelo animal invertebrado (*G. mellonella*), tanto a viridicatina (3,2 a 400 mg Kg<sup>-1</sup>), quanto o viridicatol (3,2 a 2000 mg Kg<sup>-1</sup>) não apresentaram toxicidade em todas as concentrações analisadas.

Os resultados obtidos neste trabalho trazem dados químicos e de atividades biológicas que evidenciam o potencial biotecnológico dos metabólitos biosintetizados pelo fungo *P. echinulatum* associado a macroalga antártica *A. utricularis*.

## **CAPÍTULO II**

**Avaliação da interação química do cultivo misto entre a linhagem de cianobactéria CENA 556 *Geitlerinema* sp. com o fungo marinho *Penicillium echinulatum***



### **3. CAPÍTULO II - Avaliação da interação química do cultivo misto entre a linhagem de cianobactéria CENA 556 *Geitlerinema* sp. com o fungo marinho *Penicillium echinulatum***

#### **3. 1 INTRODUÇÃO**

##### **3. 1. 1 Cianobactérias marinhas**

As cianobactérias marinhas filamentosas são microrganismos procariontes, pois não apresentam núcleo ou estruturas definidas e estão presentes em diversos ecossistemas, como o terrestre, marinho, fluvial, glacial, deserto e águas termais (GERWICK; FENNER, 2013; PARTENSKY; HESS; GARCZAREK, 2022). Elas são os organismos mais primitivos da Terra, conhecidas antigamente como algas verde-azuladas desempenham um papel vital como fontes primárias de oxigênio e como agentes fixadores de nitrogênio em ambientes aquáticos. De fato, as propriedades de fixação de oxigênio desses organismos tornaram possível a vida na Terra bilhões de anos atrás (SINGH et al., 2016; KHALIFA et al., 2021). As cianobactérias podem ainda existir em simbiose com outros organismos marinhos, como os fungos, corais, esponjas, acídias, moluscos, dentre outros (GERWICK; FENNER, 2013; TAN et al., 2020; MUTALIPASSI et al., 2021; PARTENSKY; HESS; GARCZAREK, 2022). Como descrito anteriormente, elas agem como agentes fixadores de nitrogênio e liberadores de carbono orgânico dissolvido que beneficiam seus hospedeiros, produzindo também metabólitos especializados defensivos que evitam que eles sejam atacados por predadores. Um dos principais organismos hospedeiros de cianobactérias são as esponjas, por exemplo, o filo bacteriano mais encontrado nas diferentes esponjas do Golfo Pérsico foram as cianobactérias, constituindo mais de 44% da diversidade total de bactérias (NAJAFI; MORADINASAB; NABIPOUR, 2018).

A pesquisa de produtos naturais provenientes de cianobactérias marinhas revelou sua impressionante capacidade biossintética na produção de metabólitos secundários bioativos estruturalmente novos. De acordo com Leão et al. (2012), a alta taxa de sucesso de cianobactérias marinhas na colonização de diferentes habitats aquáticos pode ser atribuída aos papéis ecológicos desses compostos, como proteção contra radiação UV, alelopatia e sinalização. Cerca de 550 metabólitos secundários já foram relatados de diversos gêneros de cianobactérias, incluindo *Lyngbya*, *Moorea*, *Symploca* e *Oscillatoria* (DEMAY et al., 2019; TAN et al., 2020). A maioria dessas

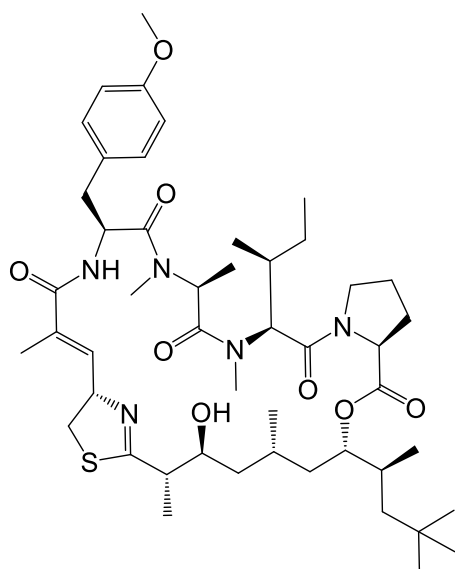
biomoléculas contêm nitrogênio e são produtos de enzimas biossintéticas modulares, como as sínteses de peptídeos não ribossomais (do inglês *non-ribosomal peptide synthetases* - NRPS), sintases de policetídeos (*polyketide synthases*- PKS) e NRPS-PKS híbridas (KLEIGREWE et al., 2016).

Esses organismos marinhos são conhecidos há muito tempo por produzirem eficientes metabólitos especializados em defesa química de diferentes classes, como lipopeptídeos, alcaloides, depsipeptídeos, macrolídeos/lactonas, peptídeos, terpenos, polissacarídeos, lipídios e policetídeos (DEMAY et al., 2019). Tais substâncias apresentam diversas atividades biológicas significativas, incluindo propriedades antibacterianas, antifúngicas, anticancerígenas, antituberculose, imunossupressoras, anti-inflamatórias, antiparasitárias e antioxidantes (TAN et al., 2020; KHALIFA et al., 2021). A apratoxina D, isolada de *Lyngbya* sp., apresenta forte citotoxicidade contra células de câncer de pulmão humano (GUTIÉRREZ et al., 2008). Enquanto, a simplocamida A que foi isolada da cianobactéria marinha *Symploca* sp. mostrou citotoxicidade para células de neuroblastoma e células de câncer de pulmão (LININGTON et al., 2008). Outros exemplos de substâncias isoladas de cianobactérias com propriedades citotóxicas são largazol, curacina A e coibamida A (Fig. 29) (MONDAL et al., 2020). Podemos citar também ação neuromoduladora apresentada, por exemplo, pela antilatoxina, calquitoxina e jamaicamida A (ARÁOZ; MOLGO; TANDEAU DE MARSAC, 2010) e ainda ação anti-infecciosa como as almiramidas e galinamida A (Fig. 30) (SANCHEZ et al., 2010; BOUDREAU et al., 2019).

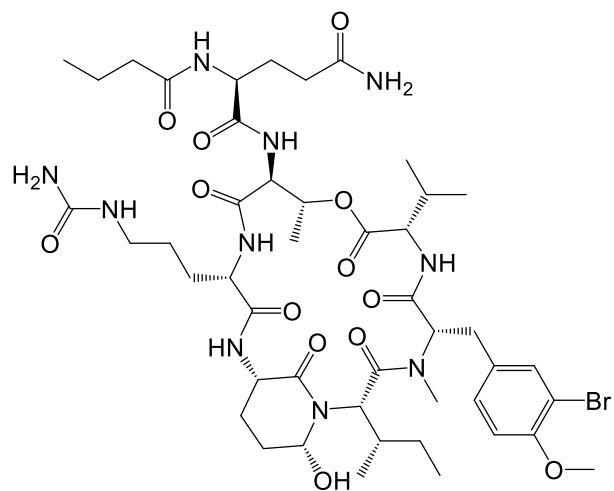
Algumas das substâncias isoladas de cianobactérias marinhas e seus análogos mostraram resultados interessantes e foram utilizados com sucesso em ensaios clínicos de fases II ou III, como a soblidotina, dolastatinas 10 e 15, cemadotina e tasidotina (Fig. 31). Além das aplicações médicas para diversas doenças humanas, as cianobactérias também estão sendo amplamente estudadas focando em aplicações biotecnológicas, tais como em cosméticos, suplementos alimentares, produção de bioplásticos, tratamento de água, produção de hidrogênio e nanobiotecnologia (KHALIFA et al., 2021).

Esses dados evidenciam a riqueza de metabólitos biologicamente ativos produzidos e isolados a partir das cianobactérias marinhas, o que ressalta a importância de estudar esses organismos.

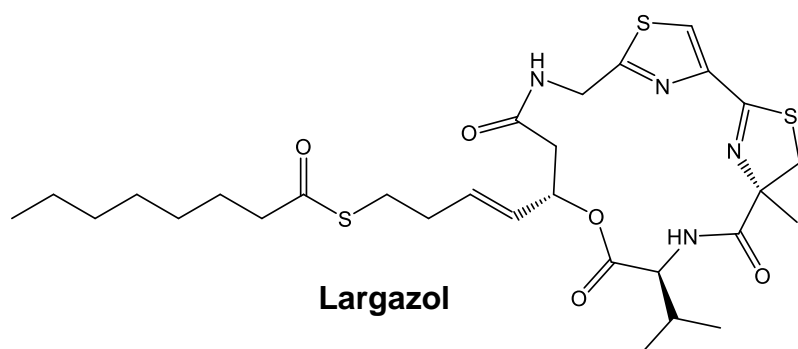
Figura 29. Substâncias isoladas de cianobactérias marinhas com atividade citotóxica.



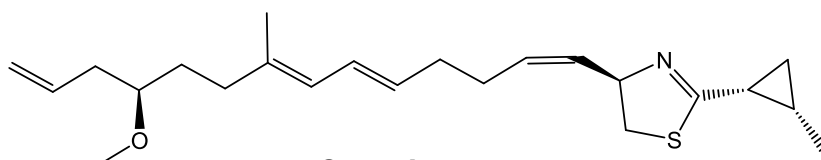
**Apratoxina D**



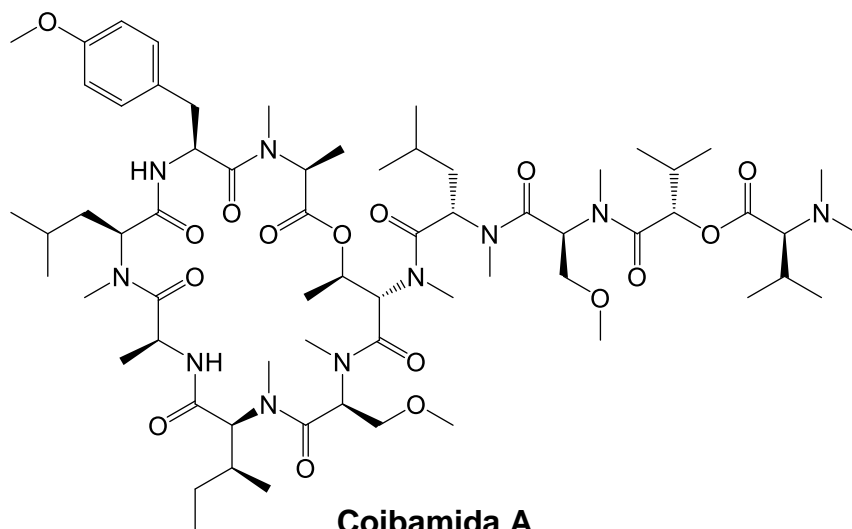
**Simplicamida A**



**Largazol**

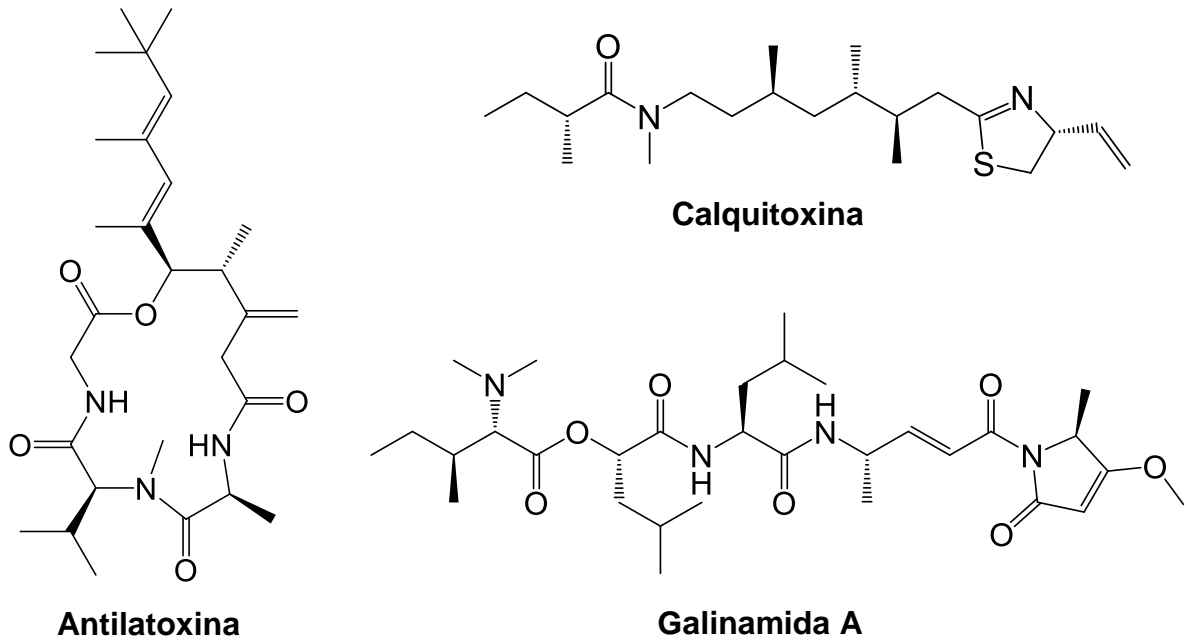


**Curacina A**

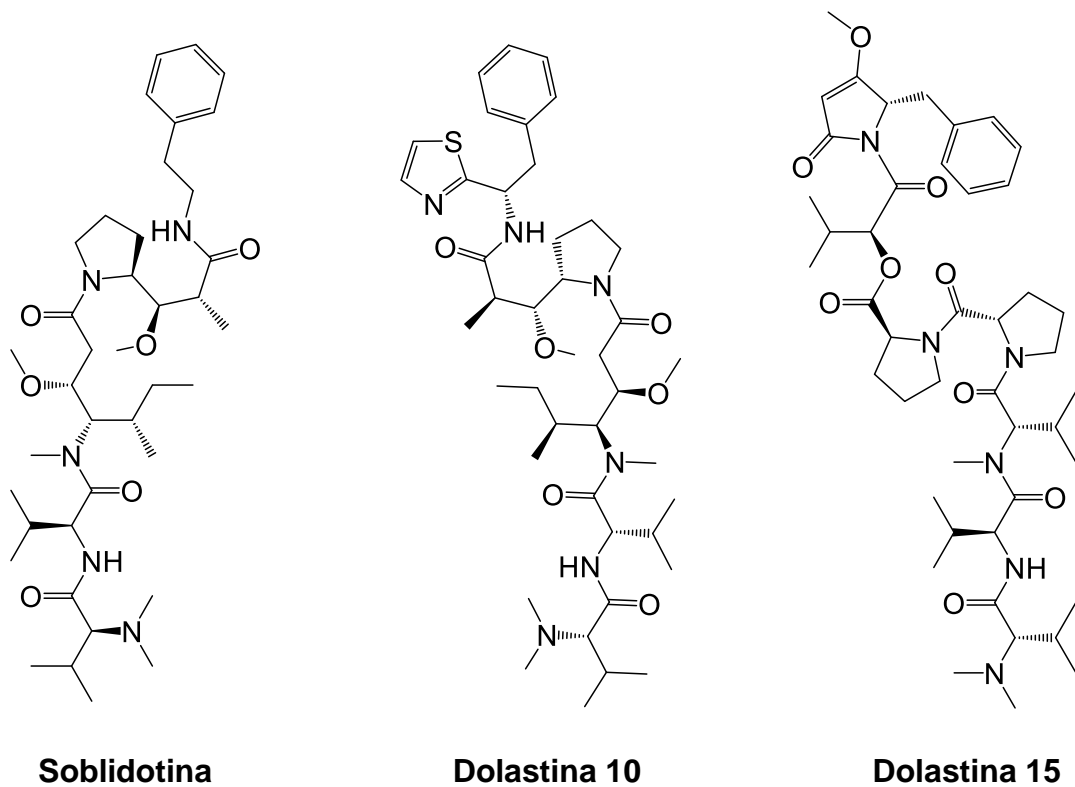


**Coibamida A**

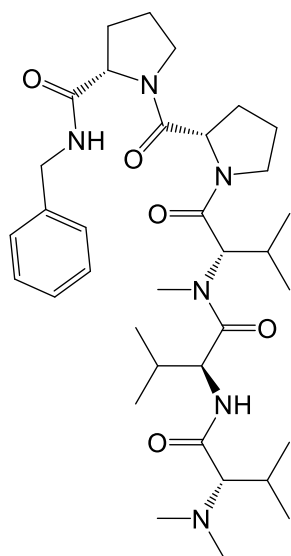
**Figura 30.** Substâncias isoladas de cianobactérias marinhas com atividades neuromoduladora e anti-infecciosa.



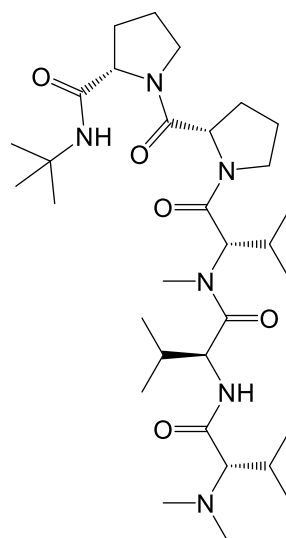
**Figura 31.** Substâncias isoladas de cianobactérias marinhas que apresentaram resultados promissores em estudos clínicos de fase II ou III.



*Continua...*



**Cemadotina**



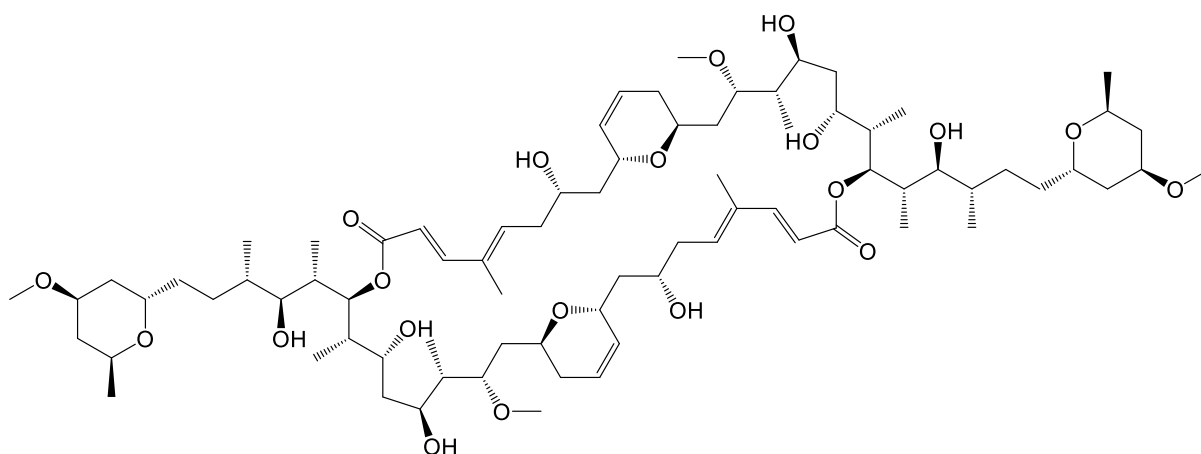
**Tasidotina**

### 3. 1. 1. 1 O gênero *Geitlerinema*

O primeiro relato do gênero foi publicado por Anagnostidis em 1989, suas espécies são descritas como filamentosas, homocitadas, pertencentes a ordem Oscillatoriales. As principais características deste gênero que o diferenciam de outros são finos e cilíndricos tricomas (< 6 µm), intensa motilidade de deslizamento com oscilação e rotação e falta de material da bainha. Os tricomas relativamente finos com vários tipos de atenuação e flexão de células terminais nunca estão firmemente aderidos a qualquer substrato. A posição dos tilacoides nas células é em princípio parietal, mas com numerosas irregularidades e especificidades (Fig. 32) (JOHANSEN et al., 2017).

Há poucos relatos na literatura a respeito das substâncias isoladas a partir do gênero *Geitlerinema*. Em estudo recente publicado pelo grupo de pesquisa, da Silva e colaboradores (2020) descrevem o processo de identificação da linhagem de cianobactéria CENA 556, a mesma utilizada no presente estudo, além de relatar o isolamento de cinco nucleosídeos (uridina, 2'-deoxiuridina, timidina, adenosina e 2'-deoxiadenosina) conhecidos com atividade biológica e dois aminoácidos (*D*-leucina e *L*-fenilalanina). Foram realizadas também análises de CG-EM da linhagem CENA 556 (*Geitlerinemas*p.) demonstrando diferentes classes de substâncias não-polares com predominância dos hidrocarbonetos octadecano e neofitadieno.





**Mitsoamida**

### **3. 1. 2 Cultivo misto entre cianobactérias e fungos**

Como descrito anteriormente as cianobactérias podem ser encontradas em diversos ambientes em simbiose com uma variedade de organismos hospedeiros trazendo vantagens ou desvantagens para os organismos envolvidos (MUTALIPASSI et al., 2021).

Além das já citadas interações entre as cianobactérias e esponjas (THACKER, 2005), corais (LESSER et al., 2004; OSWALD et al., 2007; WEGLEY et al., 2007; OSLOM et 2009), ouriços do mar (BALAKIREV; PAVLYUCHKOV; AYALA, 2008), ascídias (TIANERO et al., 2015; BAUERMEISTER et al., 2018) e moluscos (ZHUKOVA et al., 2012; LIN et al., 2013; DISTEL et al., 2017); estes organismos também estão sendo estudados em cultivos mistos com fungos. Na natureza essas interações em sistema de simbiose em associações mutualísticas entre cianobactérias e fungos são denominadas de líquens (JIANG et al., 2020).

Sistemas de cultivo misto estão se tornando amplamente utilizados como plataformas biológicas para imitar as interações célula-célula presentes em sistemas naturais, como os líquens, bem conhecidos por sua capacidade de sobreviverem condições ambientais extremas e por produzirem uma variedade de metabólitos secundários que exibem diversas atividades biológicas como potenciais bioquímicos, biocombustíveis ou produtos farmacêuticos (OKSANEN 2006; HOM; MURRAY, 2014; SANTOS; REIS, 2014; AANEN; BISSELING, 2014; EYMANN et al. 2017; GOERS; FREEMONT; POLIZZI, 2018).

Um exemplo de aplicação biotecnológica da associação entre cianobactérias e fungos foi descrito por Angelin e Kavitha (2020), onde exopolissacarídeos (EPSs)

foram produzidos por diversas espécies de fungos. Este grupo de substâncias são responsáveis pela atividade imunomoduladora no sistema imunológico humano, via NF-κB e MAPK. A produção de EPSs pôde ser aumentada em até 30% no cultivo misto entre cianobactérias e fungos quando comparados às monoculturas (ANGELIS et al., 2012).

O aumento dos níveis de biomassa também foi observado em cultivo misto entre a cianobactéria *Nostoc* e o fungo *Aspergillus nidulans*, neste estudo os níveis de biomassa foram 73% superiores as monoculturas de *Nostoc*. Além disso, o co-cultivo cresceu de forma estável em águas residuais ao longo de cinco semanas. Os autores sugerem que *A. nidulans* pode ter conferido proteção a cianobactéria *Nostoc* neste ambiente hostil, podendo-se estender a aplicação deste líquen artificial para o tratamento de águas residuais (JIANG et al., 2020).

O cultivo misto em laboratório do fungo *Trichoderma citrinoviride* e a cianobactéria *Microcystis aeruginosa* foi capaz de inibir o crescimento da mesma, bem como a produção de microcistinas, que são substâncias tóxicas quando ocorrem florações (crescimento excessivo de cianobactérias com liberação de cianotoxinas prejudiciais para os seres humanos e a vida aquática) (MOHAMED; HASEHM; ALAMRI, 2014).

Esses dados demonstram a importância de interações entre as cianobactérias com diferentes organismos com potenciais aplicações biotecnológicas. Ainda, a possível produção de novas substâncias deve ser melhor explorada e estudada, visto que são poucos os relatos na literatura principalmente de interações entre cianobactérias e fungos.

### **3. 1. 3 Dengue**

A Dengue é uma infecção viral transmitida principalmente por fêmeas do mosquito *Aedes aegypti*, considerada uma doença negligenciada e comum em países de climas quentes e tropicais. A infecção é causada por qualquer um dos quatro vírus da dengue, denominados sorotipos, e estes podem levar a um amplo espectro de sintomas, incluindo alguns que são extremamente leves, às vezes imperceptíveis até aqueles que podem exigir intervenção médica, hospitalização e em casos graves, pode ocorrer fatalidades (OMS, 2022c).

Não há tratamento para a infecção, portanto a Organização Mundial da Saúde indica que o combate ao mosquito transmissor é a estratégia mais eficiente para



controle e prevenção desta doença. Algumas técnicas que atuam nas fases imaturas (ovo, larva e pupa) e na fase adulta já estão sendo utilizadas para o combater o mosquito transmissor (BENEILLI, 2015).

Inseticidas sintéticos altamente tóxicos como organofosforados, piretróides e carbamatos têm sido historicamente utilizados no combate ao mosquito, atuando principalmente em larvas de insetos (BENEILLI; JEFFRIES; WALKER, 2016).

No Brasil, o Programa Nacional de Controle a Dengue tem promovido a substituição desses compostos sintéticos por outros que são menos prejudiciais ao meio ambiente. Os organofosforados (malation, fenitrotione temefós) foram substituídos inicialmente pelos organoclorados, que por sua vez foram substituídos por piretróides (cipermetrina e deltametrina). No entanto, esses compostos ainda apresentam alguma toxicidade, colocando em perigo populações de insetos polinizadores, animais e o meio ambiente (SILVÉRIO et al., 2020; PILON et al., 2022).

Portanto, esforços têm sido feitos para obter produtos de origem natural com atividade contra *A. aegypti*, como a utilização de piretro (extrato de plantas derivado do Crisântemo) e óleo de nim; embora nenhum desses produtos foram aprovados ou autorizados pelos órgãos reguladores brasileiros até o momento para uso comercial. A literatura relata o potencial de diversos inseticidas naturais, principalmente os de ação antimicrobiana e de origem vegetal (SILVÉRIO et al., 2020; SILVA et al., 2020; PILON et al., 2022), porém são poucos os relatos de produtos naturais provenientes de organismos marinhos com ação inseticida.

De maneira geral as substâncias de origem marinha que apresentam atividade inseticida são os alcaloides, terpenos, flavonoides, fenóis, ácidos graxos, peptídeos e proteínas (SONG et al., 2021). Dentre os organismos marinhos que já foram estudados em relação a sua atividade frente ao mosquito *A. aegypti*, podemos citar principalmente as algas marinhas (MANILAL et al., 2011; ALI et al., 2012; MINICANTE et al., 2017; SUGANYA et al., 2019).

Em estudo recente publicado por Hou et al. (2021), o extrato AcOEt do fungo marinho *Penicillium brefeldianum* mostrou atividade larvicida promissora contra *A. aegypti* (CL<sub>50</sub> de 0,089 mg mL<sup>-1</sup>) e as substâncias isoladas, paspaline e fumitremorgina A apresentaram valores de CL<sub>50</sub> de 0,452 e 0,337 mg mL<sup>-1</sup>, respectivamente.

Uma das vantagens dos produtos naturais marinhos no desenvolvimento de produtos inseticidas é a presença de elementos halogenados, sulfetos e nitratos bastante comuns em suas estruturas químicas e geralmente raro em produtos naturais

terrestres; é importante destacar que esses elementos estão presentes na maioria dos inseticidas sintéticos eficazes de uso comercial (CHEN et al., 2019; KELLER et al., 2020; SONG et al., 2021). Sendo assim, justifica-se a busca por inseticidas de origem natural provenientes de organismos marinhos na tentativa de garantir alternativas de produtos inseticidas mais ecológicos.

### 3. 5 CONCLUSÕES

Por meio da avaliação da atividade larvicida contra *A. aegypti* foi possível observar que dentre os extratos brutos analisados apenas aquele obtido a partir do cultivo misto entre a linhagem de cianobactéria CENA 556 *Geitlerinema* sp. e o fungo marinho *P. echinulatum* (EB co CENA + PENE) foi capaz de matar 77,5% das larvas de *A. aegypti* após 72 horas. Os demais extratos de monoculturas da cianobactéria (EB CENA 556) e do fungo (EB CBD) não apresentaram atividade.

A fração EB CBD\_CLV E apresentou atividade tempo-dependente, com valores de mortalidade de 30, 60 e 87,5% após exposição de 24, 48 e 72 horas e este mesmo perfil pôde ser observado para as frações EB co CENA + PENE\_CLV B e EB co CENA + PENE\_CLV E, sendo esta última a amostra que apresentou melhores resultados entre todas as avaliadas.

Em comparação do perfil químico dos extratos brutos do cultivo misto e das monoculturas dos organismos estudados neste Capítulo, os perfis químicos do extrato bruto EB CBD (monocultura de *P. echinulatum*) e EB co CENA + PENE (cultivo misto) foram semelhantes, exceto para os picos em 1,2 e 5,10 minutos com  $m/z$  261,1 e 297,1, respectivamente, presentes apenas no EB CBD e os picos em 6,8 ( $m/z$  267,1), 10,8 ( $m/z$  502,3) e 11,2 ( $m/z$  377,4) observados somente no EB co CENA + PENE. Os demais picos estão presentes em ambos os extratos em maior ou menor quantidade, dependendo da amostra. Pôde-se observar ainda produção reduzida de metabólitos pela monocultura da cianobactéria *Geitlerinema* sp., porém sua presença no cultivo misto parece ter influenciado o desenvolvimento e a produção de novos metabólitos pelo fungo. Ainda, baseados em resultados anteriormente publicados em relação ao isolamento do aminoácido *L*-fenilalanina a partir desta mesma linhagem de cianobactéria, sugerimos que a produção deste aminoácido pode ter sido direcionada para a síntese dos metabólitos pelo fungo *P. echinulatum* no cultivo misto.

A partir da análise do perfil químico das frações EB CBD\_CLV E e EB co CENA + PENE\_CLV E foi possível observar que a fração EB CBD\_CLV E apresentou três picos majoritários correspondentes as substâncias ciclopenina, desidrociclopeptina e viridicatina. Para a fração EB co CENA + PENE\_CLV E foram observados apenas dois picos majoritários referentes a desidrociclopeptina e viridicatina.

As substâncias ciclopenina e viridicatina foram avaliadas em relação a atividade larvicida (*A. aegypti*) e ambas não apresentaram atividade. Esses resultados levaram-

nos a sugerir que a atividade apresentada pela fração EB co CENA + PENE\_CLV E pode estar relacionada com a desidrociclopeptina (que não foi ensaiada por falta de massa), com a ausência da ciclopenina nesta fração ou ainda devido ao efeito de potenciação entre a desidrociclopeptina e a viridicatina.

Além dos resultados observados, com auxílio da plataforma GNPS foi possível confirmar a ausência da substância ciclopenina na fração EB co CENA + PENE\_CLV E e maior quantidade de viridicatol no EB co CENA + PENE, quando comparados a fração e ao extrato bruto apenas do cultivo simples do fungo *P. echinulatum* (EB CBD\_CLV E e EB CBD). Foram anotadas substâncias que ainda não haviam sido observadas para o extrato do fungo *P. echinulatum* (Capítulo I), como por exemplo, a mevastatina, anotada para os extratos brutos EB CBD e EB co CENA + PENE e seu análogo lovastatina apenas para o extrato bruto do fungo; além da substância com  $m/z$  268,1 anotada pelo GNPS como 3-(2-hidroxi-etil)-1,3-di-hidroquinazolina-2,4-diona, um alcaloide quinazolínico presente em ambos os extratos brutos (EB CBD e EB co CENA + PENE) e a substância atlantinona A ( $m/z$  433,2), um meroterpenoide também presente nos extratos brutos e na fração EB CBD\_CLV E.

Portanto, a partir dos resultados apresentados podemos concluir que houve interação química no cultivo misto entre os microrganismos avaliados. Esta interação foi benéfica pois, ficou evidenciado atividade larvicida promissora do extrato bruto e da fração CLV E obtidos a partir do cultivo misto quando comparados com o extrato e frações da monocultura de *P. echinulatum*. Além disso, este trabalho contribuiu com novos dados obtidos de co-culturas entre cianobactérias e fungos que ainda são escassos na literatura e abre caminhos para demais estudos como, por exemplo, isolamento das substâncias produzidas apenas no cultivo misto e avaliação quantitativa destes e outros metabólitos.

## **CAPÍTULO III**

**Uso de redes moleculares (*Molecular networking*) na busca de substâncias antiparasitárias (*Trypanosoma cruzi*) em cianobactérias**

## **4. CAPÍTULO III - Uso de redes moleculares (*Molecular networking*) na busca de substâncias antiparasitárias (*Trypanosoma cruzi*) em cianobactérias**

### **4. 1 INTRODUÇÃO**

#### **4. 1. 1 Uso de redes moleculares (*Molecular Networking*) na investigação de produtos naturais bioativos**

A rede molecular é uma ferramenta de organização e visualização de grandes conjuntos de dados espectrais. A rede molecular facilita a identificação de padrões entre conjuntos amostrais, permitindo reconhecer classes metabólicas, substituintes e funções orgânicas em estruturas complexas de produtos naturais. Esta abordagem organizacional foi recentemente introduzida na descoberta de substâncias bioativas, estudos metabolômicos e na área médica (QUINN et al., 2017; PILON et al., 2021).

Os dados espectrais (EM/EM) são inseridos na plataforma GNPS – *Global Natural Products Social Molecular Networking* e então uma rede molecular é gerada através de fragmentos dos espectros que são agrupados de acordo com a similaridade entre eles, que nesse caso é calculado pelo valor de cosseno entre os espectros presentes nas amostras ou entre as amostras e os espectros de referência presentes nos bancos de dados. Assim, são gerados agrupamentos espectrais com base em um valor pré-estabelecido de cosseno, que varia de 0 a 1, sendo que 1 indica 100% de similaridade e 0, totalmente diferentes. Dessa forma, se o pareamento entre dois espectros possuir similaridade de cosseno maior ou igual ao pré-estabelecido pelo usuário, uma conexão ou um traço entre os dois espectros é estabelecido (WANG et al., 2016; ARON et al., 2020).

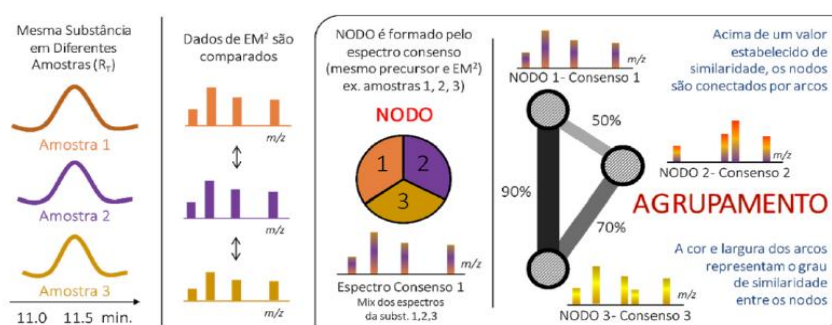
Uma substância pode apresentar um conjunto de espectros, sendo assim é necessária uma etapa de agrupamento de íons de uma mesma substância representado por um nodo (WATROUS et al., 2012; WANG et al., 2016).

Os nodos da rede são então anotados utilizando diferentes bibliotecas de substâncias, seguindo os mesmos critérios de pareamento espectral, número mínimo de picos compartilhados e a maximização da similaridade do cosseno, considerando a diferença das massas entre os íons precursores (WATROUS et al., 2012; WANG et al., 2016; ARON et al., 2020).

De forma resumida, um nodo representa uma substância e a sua similaridade ou parentesco é representado por traços, formando assim, grupos de metabólitos semelhantes gerando a rede molecular (Fig. 39).

Para a construção das redes moleculares, as análises e processamentos devem ser realizados de acordo com as recomendações da plataforma do GNPS. A princípio os dados devem ser convertidos em formatos do tipo *mzXML*, *mzML* ou *mgf*. Posteriormente, esses dados devem ser transferidos para a plataforma, utilizando por exemplo, o pacote gratuito WinSCP. Segue-se então para a etapa de configuração de parâmetros para criação da rede molecular de acordo com a particularidade do estudo, instrumento, técnica e poder de resolução do equipamento (PILON et al., 2021).

**Figura 39.** Esquema representando a formação da rede molecular a partir de espectros EM/EM na plataforma GNPS.



Fonte: PILON et al., 2021

Para visualização e processamento da rede molecular o programa Cytoscape é o mais utilizado e recomendado pelos desenvolvedores da plataforma GNPS. Este programa permite uma navegação dinâmica dos gráficos, além de possibilitar a utilização de etiquetas, cores e formatos diferentes para os nodos. Geralmente o tamanho do nodo é configurado para representar a abundância relativa do íon precursor, enquanto a largura dos traços que liga um nodo ao outro representa principalmente à similaridade entre os nodos (WATROUS et al., 2012; ALLARD et al., 2016).

Dessa forma, a estratégia de desreplificação utilizando as redes moleculares construídas a partir da plataforma GNPS tem alavancado as possibilidades de anotar substâncias conhecidas, bem como auxiliar na identificação de substâncias desconhecidas principalmente em misturas complexas de produtos naturais (GAO et

al., 2019). Porém, neste contexto é importante destacar que a plataforma GNPS, assim como outras podem ser muito úteis para anotação espectral, o que não necessariamente significa identificação estrutural (AKSENOV et al., 2017; PILON et al., 2021).

São diversos os estudos bioguiados de desreplicação e descoberta de novas moléculas bioativas a partir de produtos naturais utilizando as redes moleculares (NAMAN et al., 2017; KLEIN-JUNIOR et al., 2017; OLIVON et al., 2017; FLOROS et al., 2017; CAESAR et al., 2018; HOU et al., 2019; VELASCO-ALZATE et al., 2019). Uma abordagem mais recente das redes moleculares, denominada *bioactive molecular network* foi desenvolvida para acelerar o isolamento de substâncias em estudos bioguiados. Neste caso, os valores de bioatividade das amostras são associados as quantificações dos íons detectados nos experimentos de EM/EM nas redes moleculares. Dessa forma, após identificar correlações significativas, os dados são visualizados através da rede indicando nodos bioativos, facilitando assim o processo de desreplicação (NOTHIAS et al., 2018; DOS SANTOS et al., 2020; CAVALCANTI et al., 2021; PHAM et al., 2021; PILON et al., 2022).

Portanto, a aplicação de redes moleculares no estudo de produtos naturais permite a visualização de forma estruturada e intuitiva de grandes conjuntos de amostras, facilitando a compreensão em eventos de ecologia química (CARABALLO-RODRIGUEZ et al., 2017; VALLET et al., 2017, COSTA-LOTUFO et al., 2018; HARTMANN et al., 2017; SILVA et al., 2021; TABOADA et al., 2020), biossíntese, quimiotaxonomia (LEÃO et al., 2021) e principalmente na desreplicação e descoberta de novas substâncias bioativas.

#### **4. 1. 2 Doença de Chagas**

A doença de Chagas, também conhecida como Tripanossomíase Americana é uma infecção parasitária causada pelo parasita *Trypanosoma cruzi*. A fase sintomática da doença se manifesta através de sintomas cardíacos, levando em alguns casos, à insuficiência cardíaca fatal (McCALL; McKERROW, 2014; OMS, 2022d).

Há um endemismo da doença de Chagas na América Latina, porém houve um aumento do número de casos no Canadá, nos Estados Unidos da América, em muitos países europeus e em alguns africanos, do Mediterrâneo Oriental e do Pacífico Ocidental. Estima-se que 6 a 7 milhões de pessoas estejam infectadas em todo mundo (OMS, 2022d).

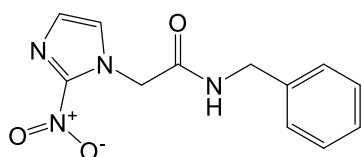


Clinicamente, a doença de Chagas apresenta duas fases. A fase inicial aguda é caracterizada por alta parasitemia, onde o parasita assume uma forma tripomastigota e invade o fígado, intestino, baço, gânglios linfáticos, sistema nervoso central e músculos esqueléticos e cardíacos (RASSI et al., 2010; ECHEVERRIA; MORILLO 2019). Na fase aguda, os pacientes podem apresentar uma doença febril leve ou ser assintomáticos. Após a fase aguda, o *T. cruzi* assume a forma amastigota, desencadeando uma reação inflamatória local. A fase aguda geralmente dura de 1 a 2 meses e é seguida por uma fase indeterminada assintomática, sem manifestações clínicas. Cerca de 30% dos pacientes infectados desenvolvem doença de Chagas crônica, na qual os parasitas causam danos aos órgãos-alvo (RASSI et al., 2017; ECHEVERRIA; MORILLO, 2019).

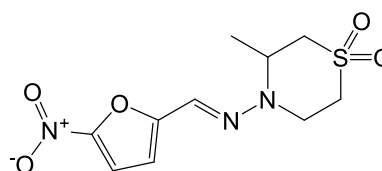
O envolvimento cardíaco é a manifestação mais grave da doença de Chagas, acometendo 1/3 dos indivíduos infectados em algum momento de suas vidas. A cardiomiopatia chagásica crônica caracteriza-se por miocardite difusa, com substituição tecidual por fibrose e anormalidade da motilidade segmentar da parede, sendo a cardiomiopatia dilatada com insuficiência cardíaca considerada o estágio tardio da evolução clínica (NUNES et al., 2013; LIDANI et al., 2019).

Os médicos ainda não são capazes de prever aqueles pacientes que desenvolverão a forma mais grave da doença e aqueles que permanecerão assintomáticos, dessa forma as diretrizes atuais do tratamento recomendam tratar todos os pacientes soropositivos com 50 anos ou menos, mesmo que as drogas utilizadas, benzonidazol (primeira opção) e nifurtimox (Fig. 40), causem efeitos adversos significativos (BERN et al., 2007; McCALL et al., 2017; OMS, 2022d).

**Figura 40.** Medicamentos utilizados para o tratamento da doença de Chagas.



**Benznidazol**



**Nifurtimox**

Esses medicamentos foram desenvolvidos na década de 1970 e ainda são as únicas opções comerciais com eficácia estabelecida para a doença. No entanto, essas

drogas têm eficácia comprovada apenas durante a infecção precoce e os benefícios na fase crônica são questionáveis. Algumas limitações do uso clínico do benzonidazol são o baixo benefício na fase crônica da doença, as variações regionais na eficácia, o surgimento de cepas resistentes, além da série de efeitos colaterais. Dessa forma, o reposicionamento e a associação de fármacos tem sido consideradas estratégias para o desenvolvimento de novos tratamentos para a doença (SOBRINHO et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2017; RIBEIRO et al., 2020). Neste contexto, há uma necessidade crescente de novas alternativas farmacológicas, seja pela otimização de medicamentos existentes ou pela busca de novas substâncias eficazes e seguras.

As substâncias de origem marinha presentes no mercado incluem medicamentos para o tratamento de câncer, infecções virais, neuropatias e hipertrigliceridemia, porém não há nenhum medicamento de origem marinha para o tratamento de doenças negligenciadas como a doença de Chagas. No entanto, muitos produtos naturais marinhos têm demonstrado atividade antiprotozoária (ÁLVAREZ-BARDÓN et al., 2020; NWEZE et al., 2021), dentre eles podemos destacar a substância galinamida A e seus análogos sintéticos que inibem potentemente a enzima cruzaina e são extremamente tóxicos para o parasita *T. cruzi* no estágio amastigota intracelular (BOUDREAU et al., 2019). A galinamida A foi isolada pela primeira vez de uma coleção de cianobactérias marinhas coletadas no Panamá em 2009 e apresentou atividade contra o parasita causador da malária *Plasmodium falciparum* (LININGTON et al., 2009). Estes dados evidenciam o potencial antiparasitário de metabólitos provenientes de cianobactérias marinhas que necessitam ser melhor explorado.

## 4. 5 CONCLUSÕES

Neste trabalho toda a biblioteca de extratos e frações de cianobactérias (aproximadamente 2.800 amostras) pertencentes ao Laboratório coordenado pelo prof. Dr. William H. Gerwick no Scipps – Instituto de Oceanografia – UCSD foi avaliada frente ao parasita *T. cruzi*, agente etiológico da doença de Chagas. Essa abordagem foi possível devido a colaboração com o prof. Dr. Jair L. Siqueira-Neto, coordenador do Centro de Descoberta e Inovação em doenças Parasitárias no Skaggs – Faculdade de Farmácia e Ciências Farmacêuticas – UCSD.

Dentre todas as amostras avaliadas, 10 frações apresentaram inibição do crescimento do parasita  $\geq 70\%$  quando testadas na concentração de  $5 \mu\text{g mL}^{-1}$ . A partir desses resultados de *screening* biológico, um estudo químico de desreplicação utilizando dados de CL-EM/EM, plataforma GNPS e rede molecular foi realizado com objetivo de identificar as classes de metabólitos que apresentavam atividade antiparasitária. De acordo com os resultados obtidos, foi possível observar que os ácidos graxos e seus derivados é a principal classe de substâncias que pode estar relacionada com a atividade antiparasitária.

Além disso, por meio da análise dos dados da rede molecular obtida foram identificadas cinco substâncias conhecidas: vatiamida C, curacina D, viequeamida A, aeruciclamida A e formidolida.

Os resultados obtidos favorecem a perspectiva de continuidade dos estudos com a finalidade de descobrir quais substâncias são responsáveis pela atividade antiparasitária, além de investigar por exemplo, nodos presentes em *clusters* que não apresentaram correspondência com nenhuma substância da plataforma GNPS e do Dicionário de Produtos Naturais Marinhos (MarinLit), o que pode levar ao isolamento de metabólitos bioativos inéditos.

## 5. REFERÊNCIAS

- AANEN, D. K.; BISSELING, T. The birth of cooperation. **Science**, v 345, p. 2, 2014.
- ABDEL-HADI, A. M.; AWAD, M.; ABO-DAHAB N.; EL-SHANAWANY, A.; ABDELKADER, M.; ABO KADOUM, M. Viridicatin and Dehydrocyclopeptine, two bioactive alkaloids isolated from marine derived fungus *Penicillium aurantiogriseum* AUMC 9759. **Issues Biol Sci Pharma Res.**, v. 3, p 115-122, 2015.
- AKSENOV, A. A.; DA SILVA, R.; KNIGHT, R.; LOPES, N. P.; DORRESTEIN, P. C.; Global chemical analysis of biology by mass spectrometry. **Nat Rev Chem.**, v. 1, p. 1, 2017.
- ALI, M. S.; RAVIKUMAR, S.; BEULA J. M. Bioactivity of seagrass against the dengue fever mosquito *Aedes aegypti* larvae. **Asian Pac J Tro Bio.**, v. 2, p. 570- 573, 2012.
- ALLARD, P. M.; PÉRESSE, T.; BISSON, J.; GINDRO, K.; MARCOURT, L.; PHAM, V. C.; ROUSSI, F.; LITAUDON, M.; WOLFENDER, J.-L. Integration of Molecular Networking and In-Silico MS/MS Fragmentation for Natural Products Dereplication. **Anal Chem.**, v. 88, n. 6, p. 3317-23, 2016.
- ALLEGRA, E.; TITBALL, R. W.; CARTER, J.; CHAMPION, O. L. *Galleria mellonella* larvae allow the discrimination of toxic and non-toxic chemicals. **Chemosphere**, v. 198, p. 469-472, 2018.
- ÁLVAREZ-BARDÓN, M.; PÉREZ-PERTEJO, Y.; ORDÓÑEZ, C.; SEPÚLVEDA-CRESPO, D.; CARBALLEIRA, N. M.; TEKWANI, B. L. *et al.* Screening marine natural products for new drug leads against trypanosomatids and malaria. **Mar Drugs**, v. 18:1–42, 2020.
- ALVES, C. M.; MARZOCCHI-MACHADO, C. M.; CARVALHO, I. F.; LUCISANO VALIM, Y. M. Application of the chemiluminescence systems to evaluate the role of Fcγ and complement receptors in stimulating the oxidative burst in neutrophils. **Talanta**, v. 60, p. 601-608, 2003.
- ANDERSON, H. A.; BRACEWELL, J. M.; FRASER, A. R.; JONES, D.; ROBERTSON, G. W.; RUSSEL, J. D. 5-hydroxymaltol and mycophenolic acid, secondary metabolites from *Penicillium echinulatum*. **Trans Br Myco. Soc.**, v. 91, p. 649-651, 1988.
- ANDOH, Y.; MIZUTANI, A.; OHASHI, T.; KOJO, S.; ISHII, T.; ADACHI, Y.; IKEHARA, S.; TAKETANI, S. The Antioxidant Role of a Reagent, 2',7'-Dichlorodihydrofluorescein Diacetate, Detecting Reactive-Oxygen Species and Blocking the Induction of Heme Oxygenase-1 and Preventing Cytotoxicity. **J Biochem.**, v. 140, p. 483-489, 2006.
- ANDRADE, M. F.; KABEYA, L. M.; AZZOLINI, A. E.; SANTOS, E. O.; FIGUEIREDO-RINHEL, A. S.; PARIS, M. R.; EMERY, F. S.; PUPO, M. T.; LUCISANO-VALIM, Y. M. 3-Phenylcoumarin derivatives selectively modulate different steps of reactive oxygen species production by immune complex-stimulated human neutrophils. **Int Immunopharmacol.**, v. 15, p. 387-394, 2013.

ANDRADE-NETO, V. F.; POHLIT, A. M.; PINTO, A. C. S. *et al.* In vitro inhibition of *Plasmodium falciparum* by substances isolated from Amazonian antimalarial plants. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, v. 102, p. 359-365, 2007.

ANDRIANASOLO, E. H.; GOEGER, D.; GERWICK, W. H. Mitsoamide: a cytotoxic linear lipopeptide from the Madagascar marine cyanobacterium *Geitlerinema* sp. **Pure Appl Chem.**, v. 79, p. 593-602, 2007.

ANDRIANASOLO, E. H.; GROSS, H.; GOEGER, D.; MUSAFIJA-GIRT, M.; MCPHAIL, K.; LEAL, R. M.; MOOBERRY, S. L.; GERWICK, W. H. Isolation of swinholidide A and related glycosylated derivatives from two field collections of marine cyanobacteria. **Org Lett.**, v. 7, p. 1375-1378, 2005.

ANGELIN, J.; KAVITHA, M. Exopolysaccharides from probiotic bacteria and their health potential. **Int j Biol Macro.**, v. 162, p. 853-865, 2020.

ANGELIS, S.; NOVAK, A. C.; SYDNEY, E. B.; SOCCOL, V. T.; CARVALHO, J. C.; PANDEY, A.; NOSEDA, M. D.; THOLOZAN, J. L.; LORQUIN, J.; SOCCOL, C.R. Co-Culture of microalgae, cyanobacteria, and macromycetes for exopolysaccharides production: process preliminary optimization and partial characterization. **Appl Biochem Biotechnol.**, v. 167, p.1092-1106, 2012.

ANGHEL, N.; BALMER, V.; MÜLLER, J.; WINZER, P.; AGUADO-MARTINEZ, A.; ROOZBEHANI, M.; POU, S.; NILSEN, A.; RISCOE, M.; DOGGETT, J. S.; HEMPHILL, A. Endochin-like quinolones exhibit promising efficacy against *Neospora caninum* in vitro and in experimentally infected pregnant mice. **Front Vet Sci.**, v. 5, p. 285, 2018.  
ANTONY, H. A.; PARIJA, S. C. Antimalarial drug resistance: an overview. **Trop Parasitol.**, v. 6, p. 30-41, 2016.

ARÁOZ, R.; MOLGÓ, J.; TANDEAU DE MARSAC, N. Neurotoxic cyanobacterial toxins. **Toxicon.**, v. 56, p. 813-828, 2010.

ARCANGELI, C.; CANNISTRARO, S. In situ Raman microspectroscopic identification and localization of carotenoids: approach to monitoring of UV-B irradiation stress on Antarctic fungus. **Biopolymers**, v. 57, p. 179-186, 2000.

ARMENTO, A. J.; OLDACH, J.; STOLPER, G.; LI, M.; BACHELOR, M.A.; HAYDEN, P.J. Evaluation of Cutaneous Damage and Repair Following Acute Solar Ultraviolet Radiation Exposure: Experiments with an In Vitro Reconstructed Human Skin Model and Excised Human Skin. **Appl In Vitro Toxicol.**, v.1, p.109-117, 2015.

ARON, A. T.; GENTRY, E. C.; MCPHAIL, K. L.; NOTHIAS, L. F.; NOTHIAS-ESPOSITO, M.; BOUSLIMANI, A.; PETRAS, D.; GAUGLITZ, J. M.; SIKORA, N.; VARGAS, F.; VAN DER HOOFT, J. J. J.; ERNST, M.; KANG, K. BIN; ACEVES, C. M.; CARABALLO-RODRÍGUEZ, A. M.; KOESTER, I.; WELDON, K. C.; BERTRAND, S.; ROULLIER, C.; SUN, K.; TEHAN, R. M.; BOYA P, C. A.; CHRISTIAN, M. H.; GUTIÉRREZ, M.; ULLOA, A. M.; TEJEDA MORA, J. A.; MOJICA-FLORES, R.; LAKEY-BEITIA, J.; VÁSQUEZ-CHAVES, V.; ZHANG, Y.; CALDERÓN, A. I.; TAYLER, N.; KEYZERS, R. A.; TUGIZIMANA, F.; NDLOVU, N.; AKSENOV, A. A.; JARMUSCH, A. K.; SCHMID, R.; TRUMAN, A. W.; BANDEIRA, N.; WANG, M.; DORRESTEIN, P.

C.; Reproducible molecular networking of untargeted mass spectrometry data using GNPS. **Nat Protoc.**, v.15, p. 1954-1991, 2020.

ASENSI, A.; DELÉPINE, R.; ROUSSEAU, F.; REVIERS, B. Morphology and taxonomy of *Adenocystis longissima* (Skottsberg) stat. nov. (Phaeophyceae) from subantarctic South America. **Polar Biol.**, v. 28, p. 82-91, 2004.

BALAKIREV, E. S.; PAVLYUCHKOV, V. A.; AYALA, F. J. DNA variation and symbiotic associations in phenotypically diverse sea urchin *Strongylocentrotus intermedius*. **Proc Natl Acad Sci.**, v. 105, p. 16218-16223, 2008.

BALASEGARAM, M.; RITMEIJER, K.; LIMA, M. A.; BURZA, S.; GENOVESE, G. O.; MILANI, B.; GASPANI, S.; POTET, J.; CHAPPUIS, F. Liposomal amphotericin B as a treatment for human leishmaniasis. **Expert Opin Emerg Dr.**, v. 17, p. 493-510, 2012.  
BARBOSA, F.; PINTO, E.; KIJOA, A.; PINTO, M.; SOUSA, E. Targeting antimicrobial drug resistance with marine natural products. **Int J Antimicrob Agents**, v. 56, p. 106005, 2020.

BARKER, P. F.; THOMAS, E. Origin, signature and palaeoclimatic influence of the Antarctic Circumpolar Current. **Earth Sci Rev.**, v. 66, p. 143-162, 2004.

BARNADO, A.; CROFFORD, L. J.; OATES, J. C. At the Bedside: Neutrophil extracellular traps (NETs) as targets for biomarkers and therapies in autoimmune diseases. **J Leukoc Biol.**, v. 99, p. 265-278, 2016.

BASSETTI, M.; MERELLI, M.; TEMPERONI, C.; ASTILEAN, A. New antibiotics for bad bugs: where are we? **Ann Clin Microbiol Antimicrob.**, v. 12, p. 22, 2013.

BAUERMEISTER, A.; BRANCO, P. C.; FURTADO, L. C.; JIMENEZ, P. C.; COSTA-LOTUFO, L. V.; DA CRUZ LOTUFO, T. M. Tunicates: A model organism to investigate the effects of associated-microbiota on the production of pharmaceuticals. **Drug Discov Today Dis Models**, v. 28, p. 13-20, 2018.

BAWEJA, P.; KUMAR, S.; SAHOO, D.; LEVINE, I. Biology of Seaweeds. *In*: Fleurence, J.; Levine, I. (eds.). **Seaweed in Health and Disease Prevention**. Ed. Academic Press, 2016. cap. 3, p. 41-106.

BENELLI, G. Plant-borne ovicides in the fight against mosquito vectors of medical and veterinary importance: A systematic review. **Parasitol Res.**, v. 114, p. 3201-3212, 2015.

BENELLI, G.; JEFFRIES, C. L.; WALKER, T. Benelli, G. Plant-borne ovicides in the fight against mosquito vectors of medical and veterinary importance: A systematic review. *Parasitol. Insects*, v. 114, p. 3201-3212, 2016.

BENSON, D. A.; CAVANAUGH, M.; CLARK, K.; KARSCH-MIZRACHI, I.; LIPMAN, D. J.; OSTELL, J.; SAYERS, E. W. GenBank. **Nucleic Acids Res.**, v. 41, p. D36-D42, 2013.

BERN, C.; MONTGOMERY, S. P.; HERWALDT, B. L.; MARIN-NETO, J. A.; MAGUIRE, J. H.; ACQUATELLA, H. *et al.* Evaluation and treatment of chagas disease in the United States a systematic review. **JAMA**, v. 298, p. 2171-2181, 2007.

BERNEIRA, L., M.; SANTI, I.; DA SILVA, C. C.; VENZKE, D.; COLEPICOLO, P.; VAUCHER, R. A.; DOS SANTOS, M. A. S.; PEREIRA, C. M. P. Bioactivity and composition of lipophilic metabolites extracted from Antarctic macroalgae. **Braz J Microbiol.**, v. 52, p. 1275-1285, 2021.

BLUNT, J. W.; CARROL, A. R.; COPP, B. R.; DAVIS, R. A.; KEYZERS, R. A.; PRINSEP, M. R. Marine Natural Products. **Nat Prod Rep.**, v. 35, p. 8-53, 2018.

BOUDREAU, P. D.; MILLER, B. W.; MCCALL, L-I.; ALMALITI, J.; REHER, R.; HIRATA, K.; LE, T.; SIQUEIRA-NETO, J. L.; HOOK, V.; GERWICK, W. H. Design of gallinamide A analogs as potent inhibitors of the cysteine proteases human cathepsin L and *Trypanosoma cruzi* cruzain. **J Med Chem.**, v. 62, p. 9026-9044, 2019.

BRANDÃO, M. G.; KRETTLI, A. U.; SOARES, L. S.; NERY, C. G.; MARINUZZI, H. C. Antimalarial activity of extracts and fractions from *Bidens pilosa* and other *Bidens* species (Asteraceae) correlated with the presence of acetylene and flavonoid compounds. **J Ethnopharmacol.**, v. 57, p. 131-138, 1997.

BRAUN, G. H.; RAMOS, H. P.; CANDIDO, A. C. B. B.; PEDROSO, R. C. N.; SIQUEIRA, K. A.; SOARES, M. A.; DIAS, G. M.; MAGALHÃES, L. G.; AMBRÓSIO, S. R.; JANUÁRIO, A. H.; PIETRO, R. C. L. R. Evaluation of antileishmanial activity of harzialactone a isolated from the marine-derived fungus *Paecilomyces* sp, **Nat Prod Res.**, v. 35, p. 1644-1647, 2021.

BROWNE, N., HEELAN, M.; KAVANAGH, K. An analysis of the structural and functional similarities of insect hemocytes and mammalian phagocytes. **Virulence**, v. 4, p. 597-603, 2013.

BRUNATI, M.; ROJAS, J. L.; SPONGA, F.; CICILIATO, I.; LOSI, D.; GÖTTLICH, E.; DE HOOG, S.; GENILLOUD, O.; MARINELLI, F. Diversity and pharmaceutical screening of fungi from benthic mats of Antarctic lakes. **Mar Genomics**, v. 2, p. 43-50, 2009.

CADENA-AIZAGA, M. I.; MONTESDEOCA-ESPONDA, S.; TORRES-PADRÓN, M. E.; SOSA-FERRERA, Z.; SANTANA-RODRÍGUEZ, J. J. Organic UV filters in marine environments: an update of analytical methodologies, occurrence and distribution. **Trends Environ Anal Chem.**, v. 25, p. e00079, 2020.

CAESAR, L. K.; KELLOGG, J. J.; KVALHEIM, O. M.; CECH, R. A.; CECH, N. B. Integration of Biochemometrics and Molecular Networking to Identify Antimicrobials in *Angelica keiskei*. **Planta Med.**, v. 84, p. 721, 2018.

CAICEDO, N. H.; KUMIRSKA, J.; NEUMANN, J.; STOLTE, S.; THÖMING, J. Detection of bioactive exometabolites produced by the filamentous marine cyanobacterium *Geitlerinema* sp. **Mar Biotechnol.**, v. 14, p. 436-445, 2012.

CARABALLO-RODRÍGUEZ, A. M.; DORRESTEIN, P. C.; PUPO, M. T. Molecular inter-kingdom interactions of endophytes isolated from *Lychnophora ericoides*. **Sci Rep.**, v. 7, p. 5373, 2017.

CARBALLEIRA, N. M.; CARTAGENA, M.; SANABRIA, *et al.* 2-Alkynoic fatty acids inhibit Topoisomerase IB from *Leishmania donovani*. **Bioor Med Chem Lett.**, V, 22, p. 6185-6189, 2012.

CASTENHOLZ, R. W. Culturing methods for cyanobacteria. **Methos Enzym.**, v. 167, p. 68-93, 1988.

CAVALCANTI, G. A.; BORGES, R. M.; CARNEIRO, G. R. A.; PADILHA, M. C.; PEREIRA, H. M. G. Variable Data Independent Acquisition and Data Mining Exploring Feature-Based Molecular Networking Analysis for Untargeted Screening of Synthetic Cannabinoids in Oral Fluids. **J Am Soc Mass Spectrom.**, v. 32, p. 2417-2424, 2021.

CELSO, A.; JOANA, S.; SUSETE, P.; HELENA, G.; MARIA, C. A.; LUIS, M. B.; RUI, P.; From marine origin to therapeutics: the antitumor potential of marine algae-derived compounds. **Front Pharmacol.**, v. 9, p. 1-24, 2018.

CHAMPION, O. L.; WAGLEY, S.; TITBALL, R. W. *Galleria mellonella* as a model host for microbiological and toxin research. **Virulence**, v. 7, p. 840-845, 2016.

CHAWLA, B.; MADHUBALA, R. Drug targets in Leishmania. **J Parasit Dis.**, v. 34, p. 1-13, 2010.

CHEN, C.; TSAI, Y.; CHANG, W.; YANG, S.; HWANG, T. Marine Natural Products Inhibitors of Neutrophil-Associated Inflammation. **Mar Drugs**, v, 14, p. 1-17, 2016.

CHEN, M.; ZHENG, Y.; CHEN, Z.; SHEN, N.; SHEN, L.; ZHANG, F.; ZHOU, X.; WANG, C. NaBr-Induced Production of Brominated Azaphilones and Related Tricyclic Polyketides by the Marine-Derived Fungus *Penicillium janthinellum* HK1 – 6'. **J Nat Prod.**, v. 82, p. 368-374, 2019.

CHENG, Z.; LIU, D.; CHENG, W.; PROKSCH, P.; LIN, W. Versiquinazolines L–Q, new polycyclic alkaloids from the marine-derived fungus *Aspergillus versicolor*. **RSC Adv.**, v. 8, p. 31427, 2018.

CHOU, T. C. Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method. **Cancer Res.**, v. 70, p. 440-446, 2010.

CLEMENTINO, L. D. C.; FERNANDES, G. F. S.; PROKOPCZYK, I. M.; LAURINDO, W. C.; TOYAMA, D.; MOTTA, B. P.; BAVIERA, A. M.; HENRIQUE-SILVA, F.; DOS SANTOS, J. L.; GRAMINHA, M. A. S. Design, synthesis and biological evaluation of *N*-oxide derivatives with potent in vivo antileishmanial activity. **PLoS ONE**, v. 16, p. e0259008, 2021.

COMPAGNONE, R. S.; PIÑA, I. C.; RANGEL, H. R.; DAGGER, F.; SUÁREZ A. I.; REDDY, M. V. R. Antileishmanial cyclic peroxides from the Palauan sponge *Plakortis* aff. *angulospiculatus*, **Tetrahedron.**,v. 54, p. 3057-3068, 1998.



COSTA-LOTUFO, L. V.; CARNEVALE-NETO, F.; TRINDADE-SILVA, A. E.; SILVA, R. R.; SILVA, G. G. Z.; WILKE, D. V.; PINTO, F. C. L.; SAHM, B. D. B.; JIMENEZ, P. C.; MENDONÇA, J. N.; LOTUFO, T. M. C.; PESSOA, O. D. L.; LOPES, N. P.; Chemical profiling of two congeneric sea mat corals along the Brazilian coast: adaptive and functional patterns. **Chem Commun.**, v. 54, p. 1952, 2018.

CRAGG, G.M.; NEWMAN, D.J. Natural products: A continuing source of novel drug lead. **Biochim Biophys Acta**, v. 1830, p. 3670-3695, 2013.

DA SILVA, E. M.; VAZ, M. G.; M. V.; GENUARIO, D. B.; ARMSTRONG, L., FIORE, M. F.; DEBONSI, H. M. Novel marine cyanobacteria from the Atlantic coast of Brazil. **Appl Phycol.**, v. 1, p. 58-71, 2020.

DAHMANE, R.; PANDEL, R.; TREBSE, P.; POLJSKAK, B. The role of sun exposure in skin aging. *In*: RAINES, C. P. **Sun Exposure: Risk Factors, Protection Practices and Health Effects**. New York: Nova Science Publishers, p. 1-40, 2015.

DALSGAARD, P. W.; PETERSON, B. O.; DUUS, J. O. ZIDORN, C.; FRISVAD, J. C.; CHRISTOPHERSEN, C.; LARSEN, T. O. Atlantione A, a Meroterpenoid Produced by *Penicillium ribeum* and Several Cheese Associated *Penicillium* Species. **Metabolites**, v. 2, v. 214-220, 2012.

DANOVARO. R.; BONGIORNI, L.; CORINALDESI, C.; GIOVANNELLI, D.; DAMIANI, E.; ASTOLFI, P.; GRECI, L.; PUSCEDDU, A. Sunscreens cause coral bleaching by promoting viral infections. **Environ Health Perspect.**, v. 116, p. 441-447, 2008.

DEMAY, J.; BERNARD, C.; REINHARDT, A.; MARIE, B. Natural products from cyanobacteria: Focus on beneficial activities. **Mar Drugs**, v. 17, p. 320, 2019.

DIFFEY, B.L. A method for broad spectrum classification of sunscreens. **Int J Cosmet Sci.**, v. 16, p. 47-52, 1994.

DINARDO, J. C.; DOWNS, C. A. Dermatological and environmental toxicological impact of the sunscreen ingredient oxybenzone/ benzophenone-3. **J Cosmet Dermatol.**, v. 17, p. 15-19, 2018.

DISTEL, D.L.; ALTAMIA, M.A.; LIN, Z.; SHIPWAY, J.R.; HAN, A.; FORTEZA, I.; ANTEMANO, R.; LIMBACO, M.G.J.P.; TEOBOE, A.G.; DECHAVEZ, R.; *et al.* Discovery of chemoautotrophic symbiosis in the giant shipworm *Kuphus polythalamia* (Bivalvia: Teredinidae) extends wooden-steps theory. **Proc Natl Acad Sci.**, v. 114, p. E3652–E3658, 2017.

DOS SANTOS, CAVALHEIRO, A. J.; TEMPONE, A. G.; *et al.* Antrypanosomal Acetylene Fatty Acids Derivatives from the Seeds of *Porcelia macrocarpa* (Annonaceae). **Molecules**, v, 20, p, 8168-8180, 2015.

DOS SANTOS, G. S.; RANGEL, K. C.; TEIXEIRA, T. R.; GASPAR, L. R.; ABREU-FILHO, P. G.; PEREIRA, L. M.; YATSUDA, A. P.; GALLON, M. E.; GOBBO-NETO, L.; CLEMENTINO, L. C.; GRAMINHA, M. A. S.; JORDÃO, L. G.; POHLIT, A. M.; COLEPICOLO-NETO, P.; DEBONSI, H. M. GC-MS Analysis, Bioactivity-based

Molecular Networking and Antiparasitic Potential of the Antarctic Alga *Desmarestia antarctica*. **Planta Med Int Open**, p. e122-e132, 2020.

DOS SANTOS, G. S.; TEIXEIRA, T. R.; COLEPICOLO, P.; DEBONSI, H. M. Natural Products from the Poles: Structural Diversity and Biological Activities. **Rev Bras Farmacogn.**, v. 31, p. 531-560, 2021.

DOUGLAS, N. M.; ANSTEY, N. M.; ANGUS, B. J., NOSTEN, F. PRINCE, R. N. Artemisinin combination therapy for vivax malaria. **Lancet Infect Dis.**, 2010, v. 10, p. 405-416.

DOWNS, C. A.; KRAMARSKY-WINTER, E.; SEGAL, R.; FAUTH, J.; KNUTSON, S.; BRONSTEIN. O.; CINER, F. R.; JEGER, R.; LICHTENFELD, Y.; WOODLEY, C. M.; PENNINGTON, P.; CADENAS, K.; KUSHMARO, A.; LOYA, Y. Toxicopathological effects of the sunscreen UV filter, oxybenzone (benzophenone-3), on coral planulae and cultured primary cells and its environmental contamination in Hawaii and the U.S. Virgin Islands. **Arch Environ Contam Toxicol.**, v. 702, p. 265-288, 2016.

DUARTE, A. W. F.; PASSARINI, M. R. Z.; DELFORNO, T. P.; PELLIZZARI, F. M.; CIPRO, C. V. Z.; MONTONE, R. C.; PETRY, M. V.; PUTZKE, J.; ROSA, L. H.; SETTE, L. D. Yeasts from macroalgae and lichens that inhabit the South Shetland Islands, Antarctica. **Environ Microbiol Rep.**, v. 8, p. 874-885, 2016.

ECHEVERRIA, L. E.; MORILLO, C. A. American Trypanosomiasis (Chagas Disease). **Infect Dis Clin N Am.**, v. 33, p. 119-134, 2019.

ERBERT, C.; LOPES, A. A.; YOKOYA, N. S.; FURTADO, N. A. J. C.; CONTI, R.; PUPO, M. T.; LOPES, J. L. C.; DEBONSI, H. M. Antibacterial compound from the endophytic fungus *Phomopsis longicolla* isolated from the tropical red seaweed *Bostrychia radicans*. **Bot Mar.**, v. 55, p. 435-440, 2012.

EYMAN. C.; LASSEK. C.; WEGNER. U.; BERNHARDT. J.; FRITSCH. O. A.; FUCHS, S.; OTTO, A.; ALBRECHT, D.; SCHIEFELBEIN, U.; CERNAVA, T.; ASCHENBRENNER, I.; BERG, G.; GRUBE, M. RIEDEL, K. Symbiotic interplay of fungi, algae, and bacteria within the lung lichen *Lobaria pulmonaria* L. Hoffm. as assessed by state-of-the-art metaproteomics. **J Proteome Res.**, v. 16, p. 14, 2017.

FADINI, G. P.; MENEGAZZO, L.; SCATTOLINI, V.; GINTOLI, M.; ALBIERO, M.; AVOGARO, A. A perspective on NETosis in diabetes and cardiometabolic disorders. **Nutr Metab Cardiovasc Dis.**, v. 26, p. 1-8, 2016.

FALKENBERG, M.; NAKANO, E.; ZAMBOTTI-VILLELA, L.; ZATELLI, G. A.; PHILIPPUS, A. C.; IMAMURA, K. B.; VELASQUEZ, A. M. A.; FREITAS, R. P.; TALLARICO, L. F.; COLEPICOLO, P.; GRAMINHA, M. A. S. Bioactive compounds against neglected diseases isolated from macroalgae: A review. **J Appl Phycol.**, v. 31, p. 797-823, 2019.

FELCZYKOWSKA, A.; BLOCH, S.K.; NEJMAN-FALENCZYK, B.; BARANSKA, S. Metagenomic approach in the investigation of new bioactive compounds in the marine environment. **Acta Biochim Pol.**, v. 59, p. 501-505, 2012.

FERRANDIZ, M.L.; SANZ, M.J.; BUSTOS, G.; PAYA, M.; ALCARAZ, M.J.; DE ROSA, S. Avarol and avarone, two new anti-inflammatory agents of marine origin. **Eur J Pharmacol.**, v. 253, p. 75-82, 1994.

FLEWELLING, A. J.; CURRIE, J.; GRAY, C. A.; JOHNSON, J. A. Endophytes from marine macroalgae: Promising sources of novel natural products. **Curr Sci.**, v. 109, p. 88-111, 2015.

FLOROS, D. J.; JENSEN, P. R.; DORRESTEIN, P. C.; KOYAMA, N.; DIEGO, S.; JOLLA, L.; DIEGO, S.; JOLLA, L.; SPECTROMETRY, C. M.; DIEGO, S.; JOLLA, L. Mass spectrometry based molecular 3D-cartography of plant metabolites. **Metabolomics**, v. 12, p. 145, 2017.

FORSYTH, C. Repairing the antibiotic pipeline: Can the gain act do it? **Technol Arts**, v. 9, p. 1-18, 2013.

FREMLIN, L. J.; PIGGOTT, A. M.; LACEY, E.; CAPON, R. J. Cottoquinazoline A and Cotteslosins A and B, Metabolites from an Australian Marine-Derived Strain of *Aspergillus versicolor*. **J Nat Prod.**, v. 72, p. 666-670, 2009.

FRISVAD, J. C.; SMEDSGAARD, J.; LARSEN, T. O.; SAMSON, R. A. Mycotoxins, drugs and other extrolites produced by species in *Penicillium* subgenus *Penicillium*. **Stud Mycol.**, v. 49, p. 201-41, 2004.

FUJII, M.T.; YOKOYA, N. S.; YONESHIGUE-VALENTIN, Y.; COLEPICOLO, P. **Macroalgas Marinhas da Antártica**, Ed. Cubo, 2014, 96p.

FURBINO, L. E.; GODINHO, V. M.; SANTIAGO, I. F.; PELLIZZARI, F. M.; ALVES, T. M.; ZANI, C. L.; JUNIOR, P. A. S.; ROMANHA, A. J.; CARVALHO, A. G. O.; GIL, L. H. V. G.; ROSA, A. C.; MINNIS, A. M.; ROSA, L. H. Diversity patterns, ecology and biological activities of fungal communities associated with the endemic macroalgae across the Antarctic Peninsula. **Microb Ecol.**, v. 67, p. 775-787, 2014.

FURBINO, L. E.; PELLIZZARI, F. M.; NETO, P. C.; ROSA, C. A.; ROSA, L. H. Isolation of fungi associated with macroalgae from maritime Antarctica and their production of agarolytic and carrageenolytic activities. **Polar Biol.**, v. 41, p. 527-535, 2018.

GAMBATO G.; BARONI, E.G.; GARCIA, C.S.C.; FRASSINI R.; FROZZA, C.O.S.; MOURA, S.; PEREIRA, C.M.P.; FUJII, M.T.; COLEPICOLO, P.; LAMBERT, A.P.F.; HENRIQUES, J.A.P.; ROESCH-ELY, M. Brown algae *Himantothallus grandifolius* (Desmarestiales, Phaeophyceae) suppresses proliferation and promotes apoptosis-mediated cell death in tumor cells. **Adv Biol Chem.**, v. 4, p. 98-108, 2014.

GAO, J.; RADWAN, M. M.; LEÓN, F.; WANG, X.; JACOB M. R.; TEKWANI, B. L. Antimicrobial and antiprotozoal activities of secondary metabolites from the fungus *Eurotium repens*. **Med Chem Res.**, 21:3080-3086, 2012.

GAO, S. S.; LI, X. M.; LI, C. S. *et al.* Penicisteroids A and B, antifungal and cytotoxic polyoxygenated steroids from the marine alga-derived endophytic fungus *Penicillium chrysogenum* QEN-24S. **Bioorg Med Chem Lett.**, v. 21, p. 2894-2897, 2011.

GAO, Y-L.; WANG, Y-J.; CHUNG, H-H.; CHEN, K-C.; SHEN, T-L.; HSU, C-C. Molecular networking as a dereplication strategy for monitoring metabolites of natural product treated cancer cells. **Rapid Commun Mass Spectrom.**, v. 34, p. e8549, 2020.

GARCÍA-ESTRADA, C.; MARTIN, J. F.; CUETO, L.; BARREIRO, C. Omics Approaches Applied to *Penicillium chrysogenum* and Penicillin Production: Revealing the Secrets of Improved Productivity. **Genes**, v. 11, p. 712-738, 2020.

GASPAR, L. R.; KAWAKAMI, C. M.; BENEVENUTO, C. G. Overview on the Current Status of Available Test Methods and Additional Promising Methods for Assessing UV-Induced Effects. *In*: ESKES C, VAN VLIET E, MAIBACH H (eds.). **Alternatives for Dermal Toxicity Testing**, Switzerland: Springer International Publishing AG. p. 463-476,m2017

GASPAR, L. R.; MAIA CAMPOS, P. Photostability and efficacy studies of topical formulations containing UV filters combinations and vitamins A, C and E. **Int J Pharm.**, v. 343, p. 181-189, 2007.

GASPAR, L. R.; THARMANN, J. MAIA CAMPOS, P. M. B. G.; LIEBSCH, M. Skin phototoxicity of cosmetic formulations containing photounstable and photostable UV-filters and vitamin A palmitate. **Toxicol in Vitro**, v. 27, p. 418-425, 2013.

GASPAR, L. R.; THARMANN, J. MAIA CAMPOS, P. M. B. G.; LIEBSCH, M. Skin phototoxicity of cosmetic formulations containing photounstable and photostable UV-filters and vitamin A palmitate. **Toxicol in Vitro.**, v. 27, p. 418-425, 2013.

GERHARDS, N.; NEUBAUER, L.; TUDZYNSKY, P.; LI, S-M. Biosynthetic Pathways of Ergot Alkaloids. **Toxins**, v. 6, p. 3281-3295, 2014.

GERWICK, W. H.; FENNER, A. M. Drug discovery from marine microbes. **Microbial Ecology**, v. 65, p. 800-806.

GERWICK, W.H.; MOORE, B.S. Lessons from the Past and Charting the Future of Marine Natural Products Drug Discovery and Chemical Biology. **Chem Biol.**, v. 19, p. 85-98, 2012.

GHAREEB, M. A.; TAMMAM, M. A.; EL-DEMERDASH, A.; ATANASOV, A. G. Insights about clinically approved and Preclinically investigated marine natural products. **Curr Res Biotechnol.**, v. 2, p. 88-102, 2020.

GODINHO, V. M.; FURBINO, L. E.; SANTIAGO, I. F.; PELLIZZARI, F. M.; YOKOYA, N.; PUPO, D.; ALVES, T. M. A., JUNIOR, P. A. S.; ROMANHA, A. J.; ZANI, C. L.; CANTRELL, C.; ROSA, C. A.; ROSA, L. H. Diversity and bioprospecting of fungal communities associated with endemic and cold-adapted macroalgae in Antarctica. **ISME J.**, v. 7, p. 1434-1451, 2013.

GODINHO, V. M.; GONÇALVES, V. N.; SANTIAGO, I. F.; FIGUEREDO, H. M.; VITORELI, G. A.; SCHAEFER, C. E.; BARBOSA, E. C.; OLIVEIRA, J. G.; ALVES, T. M.; ZANI, C. L.; JUNIOR, P. A.; MURTA, S. M.; ROMANHA, A. J.; KROON, E. G.; CANTRELL, C. L.; WEDGE, D. E.; DUKE, S. O.; ALI, A.; ROSA, C. A.; ROSA, L. H. Diversity and bioprospection of fungal community present in oligotrophic soil of continental Antarctica. **Extremophiles**, v. 19, p. 585-596, 2015.

GOERS, L.; FREEMONT, P.; POLIZZI, K. M. Co-culture systems and technologies: taking synthetic biology to the next level. **J R Soc Interface**, v. 11, p. 1-13, 2018.

GOMES, E. C. Q.; GODINHO, V. M.; SILVA, D. A. S.; DE PAULA, M. T. R.; VITORELI, G. A.; ZANI, C. L.; ALVES, T. M. A.; JUNIOR, P. A. S.; MURTA, S. M. F.; BARBOSA, E. C.; OLIVEIRA, J. G.; OLIVEIRA, F. S.; CARVALHO, C. R.; FERREIRA, M. C.; ROSA, C. A.; ROSA, L. H. Cultivable fungi present in Antarctic soils: taxonomy, phylogeny, diversity, and bioprospecting of antiparasitic and herbicidal metabolites. **Extremophiles**, v. 22, p. 381-393, 2018.

GONÇALVES, V. N.; CARVALHO, C. R.; JOHANN, S.; MENDES, G.; ALVES, T. M. A.; ZANI, C. L.; JUNIOR, P. A. S.; MURTA, A. J.; ROMANHA, A. J.; CANTRELL, C. L.; ROSA, C. A.; ROSA, L. H. Antibacterial, antifungal and antiprotozoal activities of fungal communities present in different substrates from Antarctica. **Polar Biol.**, v. 38, p. 1143-1152, 2015.

GRIJSEELS, S.; NIELSEN, J. C.; NIELSEN, J.; LARSEN, T. O.; FRISVAD, J. C.; NIELSEN, K. F.; FRANDBSEN, R. J. N.; WORKMAN, M. Physiological characterization of secondary metabolite producing *Penicillium* cell factories. **Fungal Biol Biotechnol.**, v. 4, p. 1-12, 2017.

GUITIÉRREZ, M.; SUYAMA, T. L.; ENGEL, N.; WINGERD, J. S.; MATAINAHU, T.; GERWICK, W. Apratoxin D, a potent cytotoxic cyclodepsipeptide from papua new guinea collections of the marine cyanobacteria *Lyngbya majuscula* and *Lyngbya sordida*. **J Nat Prod.**, v. 71, p. 1099-1103, 2008.

HA, T. M.; KIM, D. C.; SOHN, J. H.; YIM, J. H.; OH, H. Anti-inflammatory and protein tyrosine phosphatase 1b inhibitory metabolites from the antarctic marine-derived fungal strain *Penicillium glabrum* sf-7123. **Mar Drugs**, v. 18, p. 247-261, 2020.

HADER, D. P. Effects of solar UV-B radiation on aquatic ecosystems. **Adv Space Res.**, v. 26, p. 2029-2040, 2000.

HÄGER, M.; COWLAND, J. B.; BORREGAARD, N. Neutrophil granules in health and disease. **J Intern Med.**, v. 268, p. 25-34, 2010.

HAI, Y.; CAI, Z.-M.; LI, P.-J.; WEI, M.-Y.; WANG, C.-Y.; GU, Y.-C.; SHAO, C.-L. Trends of antimalarial marine natural products: progresses, challenges and opportunities. **Nat Prod Rep.**, 2022.

HARMSE R, WONG HN, SMIT FJ, MULLER J, HEMPHILL A, N'DA DD, N'DA, D. D.; HAYNES, R. K. Activities of 11-azaartemisinin and *N*-sulfonyl derivatives against

*Neospora caninum* and comparative cytotoxicities. **Chem Med Chem.**, v. 12, p. 2094-2098, 2017.

HARTMANN, A. C.; PETRAS, D.; QUINN, R. A.; PROTSYUK, I.; ARCHER, F. I.; RANSOME, E.; WILLIAMS, G. J.; BAILEY, B. A.; VERMEIJ, M. J. A.; ALEXANDROV, T.; DORRESTEIN, P. C.; ROHWER, F. L. Meta-mass shift chemical profiling of metabolomes from coral reefs. **Proc Natl Acad Sci.**, v. 114, p. 11685-11690, 2017.

HOM, E. F. Y.; MURRAY, A. W. Niche engineering demonstrates a latent capacity for fungal-algal mutualism. **Science**, v. 345, p. 5, 2014.

HOU, X. M.; LI, Y. Y.; SHI, Y. W.; FANG, Y. W.; CHAO, R.; GU, Y. C.; WANG, C. Y.; SHAO, C. L. Integrating Molecular Networking and <sup>1</sup>H NMR To Target the Isolation of Chrysooramides from a Library of Marine-Derived *Penicillium* Fungi. **J Org Chem.**, v. 84, p. 1228-1237, 2019.

HOU, Z-M.; YU, S-Q.; TAO, M.; XIA, C-B.; XIA, Y-L.; WU, X-F.; DONG, C-Z. New Purinyl-Steroid and Other Constituents from the Marine Fungus *Penicillium brefeldianum* ABC190807: Larvicidal Activities against *Aedes aegypti*. **J Chem.**, v. 2021, p. 1-6, 2021.

HOUBRAKEN, J.; FRISVAD, J. C.; SAMSON, R. A. Fleming's penicillin producing strain is not *Penicillium chrysogenum* but *P. rubens*. **IMA Fungus**, v. 2, 87-95, 2011.

IGNASIAK, K.; MAXWELL A. *Galleria mellonella* (greater wax moth) larvae as a model for antibiotic susceptibility testing and acute toxicity trials. **BMC Res. Notes.**, v. 10, p. 428, 2017.

ISHIKAWA, N.; TANAKA, H.; KOYAMA, F.; NOGUCHI, H.; WANG, C. C.; HOTTA, K.; WATANABE, K. Non-heme dioxygenase catalyzes atypical oxidations of 6,7-bicyclic systems to form the 6,6-quinolone core of viridicatin-type fungal alkaloids. **Angew Chem., Int Ed Engl.**, v. 53, p. 12880, 2014.

JACVAM - Japanese Center for the Validation of Alternative Methods. Reactive oxygen species (ROS) assay to examine photoreactivity of chemicals (2013) Disponível em: [http://www.jacvam.jp/files/news/ROS\\_protocol\\_v3.1\\_130920\\_clean.pdf](http://www.jacvam.jp/files/news/ROS_protocol_v3.1_130920_clean.pdf). Acessado em: 15 de fevereiro de 2022.

JESUS, A.; SOUSA, E.; CRUZ, M. T.; CIDADE, H.; LOBO, J. M. S.; ALMEIDA, I. F. UV Filters: Challenges and Prospects. **Pharmaceuticals**, v. 15, p. 263, 2022.

JIANG, L.; LI, T.; JENKINS, J.; HU, Y.; BRUECK, C. L.; PEI, H.; BETENBAUGH, M.J. Evidence for a mutualistic relationship between the cyanobacteria *Nostoc* and fungi *Aspergilli* in different environments. **Appl Microbiol Biotechnol.**, v. 104, p. 6413-6426, 2020.

JIMÉNEZ, C. Marine Natural Products in Medicinal Chemistry. **ACS Med Chem Lett.**, v. 9, p. 959-961, 2018.

JOHANSEN, J. R.; STRUNECKÝ, O.; BOHUNICKÁ, M.; ČAPKOVÁ, K. Č.; RAABOVÁ, L.; DVOŘÁK, P.; KOMÁREK, J. A revision of the genus *Geitlerinema* and a description of the genus *Anagnostidinema* gen. nov. (Oscillatoriophycidae, Cyanobacteria). **J Czech Geol Soc.**, v. 40, 2017.

JONES, E.B.G.; PANG, K. 2012. **Marine Fungi: and Fungal-like Organisms**. Ed. Walter de Gruyter, 2012, 532p.

JUSSILA, A.; HUOTARI-ORAVA, R.; YLIANTTILA, L.; PARTONEN, T.; SNELLMAN, E. Narrow-band ultraviolet B radiation induces the expression of beta-endorphin in human skin *in vivo*. **J Photochem Photobiol B**, v. 155, v. 104-108, 2016.

KALININA, S. A.; KALININ, D. V.; HOVELMANN, Y.; DANILIUC, C. G.; MUCK-LICHTENFELD, C.; CRAMER, B.; HUMPF, H-U. Auranthine, a Benzodiazepinone from *Penicillium aurantiogriseum*: Refined Structure, Absolute Configuration, and Cytotoxicity. **J Nat Prod.**, v. 81, p. 2177-2186, 2018.

KALYANARAMAN, B.; DARLEY-USMAR, V.; DAVIES, K. J.; DENNERY, P. A.; FORMAN, H. J.; GRISHAM, M. B.; MANN, G. E.; MOORE, K.; ROBERTS, L. J.; ISCHIROPOULOS, H. Measuring reactive oxygen and nitrogen species with fluorescent probes: challenges and limitations. **Free Radic Biol Med.**, v. 52, p. 1-6, 2012.

KANDAROVÁ, H.; LIEBSCH, M. The EpiDerm™ phototoxicity test (EpiDerm™ H3d-PT). **Altern Dermal Toxic Test.**, p. 483-506, 2018.

KEJLOVÁ, K.; JÍROVÁ, D.; BENDO VÁ, H.; KANDÁROVÁ, H.; WEIDENHOFFER, Z.; KOLÁROVÁ, H.; LIEBSCH, M. Phototoxicity of bergamot oil assessed by *in vitro* techniques in combination with human patch tests. **Toxicol In Vitr.**, v. 21, p. 1298-1303, 2007.

KELLER, L.; CANUTO, K. M.; LIU, C.; SUZUKI, B. M.; ALMALITI, J.; SIKANDAR, A.; NAMAN, B. C.; GLUKHOV, E.; LUO, D.; DUGGAN, B. M.; LUESCH, H.; KOEHNKE, J.; O'DONOGHUE, A. J.; GERWICK, W. H. Tutuilamides A – C: Vinyl-Chloride-Containing Cyclodepsipeptides from Marine Cyanobacteria with Potent Elastase Inhibitory Properties'. **ACS Chem Biol.**, v. 15, p. 751-757, 2020.

KEVRIC, I.; CAPPEL, M. A.; KEELING, J. H. New World and Old World Leishmania Infections: A Practical Review. **Dermatol Clin.**, v. 33, p. 579-593, 2015.

KHALIFA, S. A. M.; SHEDID, E. S.; SAIED, E. M.; JASSBI, A. R.; JAMEBOZORGI, F. H.; RATEB, M. E.; DU, M.; ABDEL-DAIM, M. M.; KAI, G-Y.; AL-HAMMADY, M. A. M. XIAO, J.; GUO, Z.; EL-SEEDI, H. R. Cyanobacteria—From the Oceans to the Potential Biotechnological and Biomedical Applications. **Mar Drugs**, v. 19, p. 241, 2021.

KHAN, I.; ZHANG, H.; LIU, W.; ZHANG, L.; PENG, F.; ZHANG, Q.; ZHANG, G.; ZHANG, W.; ZHANG, C. Identification and bioactivity evaluation of secondary metabolites from Antarctic-derived *Penicillium chrysogenum* CCTCC M 2020019. **RSC Adv.**, v. 10, p. 20738-20744, 2020.

KISHIMOTO, S.; HARA, K.; HASHIMOTO, H.; HIRAYAMA, Y.; CHAMPAGNE, P. A.; HOUK, K. N.; TANG, Y.; WATANABE, K. Enzymatic one-step ring contraction for quinolone biosynthesis. **Nat Commun.**, v. 9, 2826, 2018.

KJER, J.; DEBBAB, A.; ALY, A. H.; PROKSCH, P. Methods for isolation of marine-derived endophytic fungi and their bioactive secondary products. **Nat Protoc.**, v. 5, p. 479-490, 2010.

KLEIGREWE, K.; GERWICK, L.; SHERMAN, D. H.; GERWICK, W. H. Unique marine derived cyanobacterial biosynthetic genes for chemical diversity. **Nat Prod Rep.**, v. 33, p. 348-364, 2016.

KLEIN-JÚNIOR, L. C.; CRETTON, S.; ALLARD, P. M.; GENTA-JOUVE, G.; PASSOS, C. S.; SALTON, J.; BERTELLI, P.; PUIPIER, M.; JEANNERAT, D.; HEYDEN, Y. VANDER; GASPER, A. L.; WOLFENDER, J. L.; CHRISTEN, P.; HENRIQUES, A. T. Targeted Isolation of Monoterpene Indole Alkaloids from *Palicourea sessilis*. **J Nat Prod.**, v. 80, p. 3032, 2017.

KOGEJ, T.; GOSTINCAR, C.; VOLKMANN, M.; GORBUSHINA, A. A.; GUNDE-CIMERMAN, N. Mycosporines in extremophilic fungi-novel complementary osmolytes. **Environ Chem.**, v. 3, p. 105-110, 2006.

KOHLMEYER, J.; VOLKMANN-KOHLMEYER, B. Marine Ascomycetes from algae and animal hosts. **Bot Mar.**, v. 34, p. 1-35, 2003.

KOLACZKOWSKA, E.; KUBES, P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. **Nat Rev Immunol.**, v. 13, p. 159- 175, 2013.

KOSSUGA, M. H.; NASCIMENTO, A. M.; REIMAO, J. Q.; TEMPONE, A. G.; TANIWAKI, N. N.; VELOSO, K. Antiparasitic, antineuroinflammatory, and cytotoxic polyketides from the marine sponge *Plakortis angulospiculatus* collected in Brazil. **J Nat Prod.**, v. 71, p. 334-339, 2008.

KOZLOVSKY, A. G.; ZHELIFONOVA, V. P.; ANTIPOVA, T. V. Biologically active metabolites of *Penicillium* fungi. **J Org Biomol Chem.**, v. 1, p. 11-21, 2013.

KUMAR, A.; ASTHANA, M.; GUPTA, A.; NIGAM, D.; MAHAJAN, S. Secondary Metabolism and Antimicrobial Metabolites of *Penicillium*. In: GUPTA, V. K.; RODRIGUEZ-COUTO, S. **New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering, *Penicillium* System Properties and Applications**. Elsevier, cap. 3, p. 47-68, 2018.

KURUTAS, E. B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. **Nutr J.**, v. 15, p. 71, 2015. KUSANO, M.; KOSHINO, H.; UZAWA, J.; FUJIOKA, S.; KAWANO, T.; KIMURA, Y. Nematicidal Alkaloids and Related Compounds Produced by the Fungus *Penicillium cf. simplicissimum*. **Biosci Biotechnol Biochem.**, v. 64, p. 2559-2568, 2000.

LEÃO, P.N.; ENGENE, N.; ANTUNES, A.; GERWICK, W.H.; VASCONCELOS, V. The chemical ecology of cyanobacteria. **Nat Prod Rep.**, v. 29, p. 372-391, 2012.



LEÃO, T.; WANG, M.; MOSS, N.; DA SILVA, R.; SANDERS, J.; NURK, S.; GUREVICH, A.; HUMPHREY, G.; REHER, R.; ZHU, Q.; BELDA-FERRE, P.; GLUKHOV, E.; WHITNER, S.; ALEXANDER, K. L.; REX, R.; PEVZNER, P.; DORRESTEIN, P. C.; KNIGHT, R.; BANDEIRA, N.; GERWICK, W. H.; GERWICK, L. A Multi-Omics Characterization of the Natural Product Potential of Tropical Filamentous Marine Cyanobacteria. **Mar Drugs**, v. 19, p. 20, 2021.

LEESOMBUN A, BOONMASAWAI S, NISHIKAWA Y. Effects of Thai piperaceae plant extracts on *Neospora caninum* infection. **Parasitol Int.**, v. 66, p. 219-226, 2017.

LENZ, A. R.; BALBINOT, E.; DE OLIVEIRA, N. S.; DE ABREU, F. P.; CASA, P. L.; CAMASSOLA, M.; PEREZ-RUEDA, E.; SILVA, S. A.; DILLON, A. J. P. Analysis of carbohydrate-active enzymes and sugar transporters in *Penicillium echinulatum*: A genome-wide comparative study of the fungal lignocellulolytic system. **Gene**, v. 822, p. 146345, 2022.

LESSER, M. P.; MAZEL, C. H.; GORBUNOV, M. Y.; FALKOWSKI, P. G. Discovery of symbiotic nitrogen-fixing cyanobacteria in corals. *Science*, v. 305, p. 997-1000, 2004.

LI, X. D.; MIAO, F. P.; LIANG, X. R.; JI, N. Y. Meroterpenes from an algicolous strain of *Penicillium echinulatum*. **Magn Reson Chem.**, v. 52, p. 247-250, 2014a.

LI, J.; WANG, J.; JIANG, C-S.; LI, G.; GUO, Y-W. (+)-Cyclophenol, a new naturally occurring 7-membered 2,5-dioxopiperazine alkaloid from the fungus *Penicillium sclerotiorum* endogenous with the Chinese mangrove *Bruguiera gymnorrhiza*. **J Asian Nat Prod Res.**, v. 16, 542-548, 2014b.

LI, W-T.; LUO, D.; HUANG, J-N.; WANG, L-L.; ZHANG, F-G.; XI, T.; LIAO, J-M.; LU, Y-Y. Antibacterial constituents from Antarctic fungus, *Aspergillus sydowii* SP-1. **Nat Prod Res.**; v. 32, p. 662-667, 2018.

LI, X.; LI, X. M.; ZHANG, P. *et al.* A new phenolic enamide and a new meroterpenoid from marine alga-derived endophytic fungus *Penicillium oxalicum* EN-290. **J Asian Nat Prod Res.**, v. 17, p. 1204-1212, 2015.

LI, Y.; LI, X.; KANG, J. S.; CHOI, H. D.; SON, B. W. New radical scavenging and ultraviolet-A protecting prenylated dioxopiperazine alkaloid related to isoechinulin A from a marine isolate of the fungus *Aspergillus*. **J Antibiot.**, v. 57, p. 337-340, 2004a.

LI, Y.; LI, X.; KIM, S. K.; KANG, J. S.; CHOI, H. D.; RHO, J. R.; SON, B. W. Golmaenone, a new diketopiperazine alkaloid from the marine-derived fungus *Aspergillus* sp. **Chem Pharmaceut Bull.**, v. 52, p. 375-376, 2004b.

LI, Y.; SUN, B.; LIU, S.; JIANG, L.; LIU, X.; ZHANG, H.; CHE, Y. Bioactive astringic acid derivatives from the Antarctic ascomycete fungus *Geomyces* sp. **J Nat Prod.**, v. 71, p. 1643-1646, 2008.

LIANG, P.; ZHANG, Y. Y.; YANG, P.; GROND, S.; ZHANG, Y.; QIAN, Z. J. Viridicatol and viridicatin isolated from a shark-gill-derived fungus *Penicillium polonicum* AP2T1

as MMP-2 and MMP-9 inhibitors in HT1080 cells by MAPKs signaling pathway and docking studies. **Med Chem Res.**, v. 28, p. 1039-1048, 2019.

LIAW, P.C.; ITO, T.; IBA, T.; THACHIL, J.; ZEERLEDER, S. DAMP and DIC: The role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC. **Blood Rev.** v. 30, p. 257-260, 2015

LIDANI, K. C. F.; ANDRADE, F. A.; BAVIA, L.; DAMASCENO, F. S.; BELTRAME, M. H.; MESSIAS-REASON, I. J.; SANDRI, T. L. Chagas Disease: From Discovery to a Worldwide Health Problem. **Front Publ Health**, v. 7, p. 1-13, 2019.

LIEBSCH, M.; SPIELMANN, H. INVITTOX Protocol no. 78: 3T3 NRU Phototoxicity Assay. European Commission DG-JRC, ECVAM, SIS Database, 1998.

LIN, A.; WU, G.; GU, Q.; ZHU, T.; LI, D. New eremophilane-type sesquiterpenes from an Antarctic deep-sea derived fungus *Penicillium* sp. PR19 N-1. **Arch Pharm Res.**, v. 37, p. 839-844, 2014.

LIN, Z.; TORRES, J. P.; AMMON, M. A.; MARETT, L.; TEICHERT, R. W.; REILLY, C. A.; KWAN, J. C.; HUGHEN, R. W.; FLORES, M.; TIANERO, M. D.; *et al.* A bacterial source for mollusk pyrone polyketides. **Chem Biol.**, v. 20, p. 73-81, 2013.

LININGTON, R. G.; CLARK, B. R.; TRIMBLE, E. E.; ALMANZA, A.; UREÑA, L-D.; KYLE, D. E.; GERWICK, W. H. Antimalarial Peptides from Marine Cyanobacteria: Isolation and Structural Elucidation of Gallinamide A. **J Nat Prod.**, v. 72, p. 14-17, 2009.

LININGTON, R.G.; EDWARDS, D.J.; SHUMAN, C.F.; MCPHAIL, K.L.; MATAINAHO, T.; GERWICK, W.H. Symplocamide A, a potent cytotoxin and chymotrypsin inhibitor from the marine cyanobacterium *Symploca* sp. **J Nat Prod.**, v. 71, p. 22-27, 2008.

LIONAKIS, M. S. Drosophila and Galleria insect model hosts: new tools for the study of fungal virulence, pharmacology and immunology. **Virulence**, v. 2, p. 521-527, 2011.

LIU, C. C.; ZHANG, Z. Z.; FENG, Y. Y.; GU, Q. Q.; LI, D. H.; ZHU, T. J. Secondary metabolites from Antarctic marine-derived fungus HDN153086. **Nat Prod Res.**, v. 33, p. 414-419, 2019.

LIU, H.; LI, X. M.; LIU, Y. *et al.* Chermesins A–D: meroterpenoids with a drimane-type spirosesquiterpene skeleton from the marine algal-derived endophytic fungus *Penicillium chermesinum* EN-480. **J Nat Prod.**; v. 79, p. 806-811, 2015.

LONDERO, V. S.; COSTA-SILVA, T. A. GOMES, K. S. *et al.* Acetylenic fatty acids from *Porcelia macrocarpa* (Annonaceae) against trypanastigotes of *Trypanosoma cruzi*: Effect of octadic-9-ynoic acid in plasma membrane electric potential. **Bioor Chem.**, v. 78, p. 307-311, 2018.

LOQUE, C. P.; MEDEIROS, A. O.; PELIZZARI, F. M.; OLIVEIRA, E. C.; ROSA, C. A.; ROSA, L. H. Fungal community associated with marine macroalgae from Antarctica. **Polar Biol.**, v. 33, p. 641-648, 2010.

LYU, C.; CHEN, T.; QIANG, B.; LIU, N.; WANG, H.; ZHANG, L.; LIU, Z. CMNPD: a comprehensive marine natural products database towards facilitating drug discovery from the ocean. **Nucleic Acid Res.**, v. 49, p. D509-D515, 2021.

MA, M.; GE, H.; YI, W. *et al.* Bioactive drimane sesquiterpenoids and isocoumarins from the marine-derived fungus *Penicillium minioluteum* ZZ1657. **Tetrahedron Lett.**, v. 61, p. 151504, 2020.

MACHADO, F. L. DA S.; PACIENZA-LIMA, W.; ROSSI-BERGMANN, B.; SOUZA GESTINARI, L. M.; FUJII, M. T.; PAULA, J. C.; COSTA, S. S.; LOPES, N. P.; KAISER, C. R.; SOARES, A. R. Antileishmanial sesquiterpenes from the brazilian red alga *Laurencia dendroidea*. **Planta Med.**, v. 77, p. 733-735, 2011.

MACIEL, O. M. C.; TAVARES, R. S. N.; CALUZ, D. R. E.; GASPAR, L. R.; DEBONSI, H. M. Photoprotective potential of metabolites isolated from algae-associated fungi *Annulohyphoxylon stygium*. **J Photochem Photobiol B**, v. 178, p. 316-322, 2018.

MACINTYRE, F.; ADOKE, Y.; TIONO, A. B. *et al.* A randomised, doubleblind clinical phase II trial of the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of a single dose combination treatment with artefenomel and piperaquine in adults and children with uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. **BMC Med.**, v. 15, p. 181, 2017.

MAGUIRE, R.; DUGGAN, O.; KAVANAGH, K. Evaluation of *Galleria mellonella* larvae as an in vivo model for assessing the relative toxicity of food preservative agents. **Cell Biol Toxicol.**, v. 32, p. 209-216, 2016.

MANCEBO, S. E.; HU, J. Y.; WANG, S. Q. Sunscreens: A Review of Health Benefits, Regulations, and Controversies. **Dermatol Clin.**, v. 32, p. 427-38, 2014.

MANILAL, A.; SUJITH, S.; SABARATHNAM, B.; KIRAN, G. S.; SELVIN, J. SHAKIR, C.; LIPTON, A. P.; Biological activity of the red alga *Laurencia brandenii*. **Acta Bot Croat.**, v. 70, p. 81-90, 2011.

MANSUR, M. C. P. P. R.; LEITÃO, S. G.; CERQUEIRACOUTINHO, C.; VERMELHO, A. B.; SILVA, R. S.; PRESGRAVE, O. A. F. *et al.* In vitro and in vivo evaluation of efficacy and safety of photoprotective formulations containing antioxidant extracts. **Rev Bras Farmacogn.**, v. 26, p. 251-258, 2016.

MARIONNET, C.; PIERRARD, C.; GOLEBIEWSKI, C.; BERNERD, F. Diversity of Biological Effects Induced by Longwave UVA Rays (UVA1) in Reconstructed Skin. **PLoS ONE**, v. 9, p. e105263, 2014.

MÁRQUEZ, B.; PINARD-VERDIER, P.; HAMEL, E.; GERWICK, W. H. Curacin D, a nitimotoc agent from the marine cyanobacterium *Lyngbya majuscula*. **Phytochem.** v. 49, p. 2387-89, 1998.

MARTINS, L. F.; KOLLING, D.; CAMASSOLA, M.; DILLON, A. J. P.; RAMOS, L. P. Comparison of *Penicillium echinulatum* and *Trichoderma reesei* cellulases in relation

to their activity against various cellulosic substrates. **Bioresour Technol.**, v. 99, p. 1417-1424, 2008.

MARZOCCHI-MACHADO, C. M.; ALVES, C. M.; AZZOLINI, A. E.; POLIZELLO, A. C.; CARVALHO, I. F.; LUCISANO-VALIM, Y. M. Fcγ and complement receptors: expression, role and cooperation in mediating the oxidative burst and degranulation of neutrophils of Brazilian systemic lupus erythematosus patients. **Lupus**, v. 11, p. 240-248, 2002.

MARZOCCHI-MACHADO, C. M.; LUCISANO-VALIM, Y. M. Clearance de imunocomplexos: papel do complemento e dos polimorfonucleares neutrófilos. *Medicina (Ribeirao Preto. Online)*, v. 30, n. 2, p. 234, 1997.

MATSUI, M. S. The Role of Topical Antioxidants in Photoprotection. *In: WANG S, LIM H (eds.). Principles and Practice of Photoprotection*. New York: Springer. cap. 20, p. 361-375, 2016.

McCALL L. I.; MORTON J. T.; BERNATCHEZ J. A.; DE SIQUEIRA-NETO J. L.; KNIGHT R.; DORRESTEIN P. C.; *et al.* Mass Spectrometry-Based Chemical Cartography of a Cardiac Parasitic Infection. **Anal Chem.**, v. 89, p. 10414–10421, 2017.

McCALL, L-I.; McKERROW, J. Determinants of disease phenotype in trypanosomatid parasites. **Trends Parasitol.**, v. 30, p. 342-329.

McCARTHY, J. S.; BAKER, M.; O'ROURKE, P.; MARQUART, L.; GRIFFIN, P.; VAN HUIJSDUIJNEN, R. H.; MOHRLE, J. J. Efficacy of OZ439 (artefenomel) against early *Plasmodium falciparum* blood-stage malaria infection in healthy volunteers. **J Antimicrob Chemother.**, v. 71, p. 2620-2627, 2016.

MELO, I. S.; SANTOS, S. N.; ROSA, L. H.; PARMA, M. M.; SILVA, L. J.; QUEIROZ, S. C. N.; PELLIZARI, V. H. Isolation and biological activities of an endophytic *Mortierella alpina* strain from the Antarctic moss *Schistidium antarctici*. **Extremophiles**, v. 18, p. 15–23, 2014.

MENAA, F.; WIJESINGHE, P. A. U. I.; THIRIPURANATHAR, G.; UZAIR, B.; IQBAL, H.; KHAN, B. A.; MENAA, B. Ecological and industrial implications of dynamic seaweed associated microbiota interactions. **Mar Drugs**, v. 18, p. 641, 2020.

MENG, L. H.; LI, X. M.; LIU, Y. *et al.* Antimicrobial alkaloids produced by the mangrove endophyte *Penicillium brocae* MA-231 using the OSMAC approach. **RSC Adv.**, v. 7, p. 55026-55033, 2017.

MENG, L. H.; LI, X. M.; LIU, Y. *et al.* Penicibilaenes A and B, sesquiterpenes with a tricyclo [6.3. 1.01, 5] dodecane skeleton from the marine isolate of *Penicillium bilaiae* MA-267. **Org Lett.**, v. 16, p. 6052-6055, 2014.

MENG, L. H.; ZHANG, P. LI, X. M. *et al.* Penicibrocazines A–E, five new sulfide diketopiperazines from the marine-derived endophytic fungus *Penicillium brocae*. **Mar Drugs**, v. 13, p. 276-287, 2015.

METHVEN, L.; TSOUKKA, M.; ORUNA-CONCHA, M. J.; PARKER, J. K.; MOTTRAM, D. S. Influence of sulfur amino acids on the volatile and nonvolatile components of cooked salmon (*Salmo salar*). **J Agric Food Chem.**, v. 55, p. 1427-1436, 2007.

MINICANTE, S. A.; CARLIN, S.; STOCCO, M.; SFRISO, A.; CAPELLI, G.; MONTARSI, F. Preliminary Results on The Efficacy of Macroalgal Extracts Against Larvae of *Aedes Albopictus*. **J Am Mosq Control Assoc.**, v. 33, p. 352-354, 2017.

MOGHADAMTOUSI, S.Z.; NIKZAD, S.; KADIR, H. A.; ABUBAKAR, S.; ZANDI, K. Potential antiviral agents from marine fungi: An overview. **Mar Drugs**, v. 13, p. 4520-4538, 2015.

MOHAMED, A. Z.; MOHAMED, H.; ALAMRI, S. A. Growth inhibition of the cyanobacterium *Microcystis aeruginosa* and degradation of its microcystin toxins by the fungus *Trichoderma citrinoviride*. **Toxicon.**, v. 86, p. 51-8, 2014.

MONDAL, A.; BOSE, S.; BANERJEE, S.; PATRA, J. K.; MALIK, J.; MANDAL, S. K.; KILPATRICK, K. L.; DAS, G.; KERRY, R. G.; FIMOGNARI, C.; BISHAYEE, S. Marine Cyanobacteria and Microalgae Metabolites—A Rich Source of Potential Anticancer Drugs. **Mar Drugs**, v. 18, p. 476, 2020.

MOORE, E. M.; LOCKWOOD, D. N. Leishmaniasis. **Clinical Med.**, v. 11, p. 492-497, 2011.

MOSS, N. A.; SEILER, G.; LEÃO, T. F.; CASTRO-FALCON, G.; GERWICK, L., HUGHES, C. C.; GERWICK, W. H. Nature's Combinatorial Biosynthesis Produces Vatiamides A-F. **Communication**, v. 58, p. 9027-9031, 2019.

MUÑOZ, P. A.; FLORES, P. A.; BOEHMWALD, F.; BLAMEY, J. M. Thermophilic bacteria present in a sample from Fumarole Bay, Deception Island. **Antarct Sci.**, v. 23, p. 549-555, 2011.

MUTALIPASSI, M.; RICCIO, G.; MAZZELLA, V.; GALASSO, C.; SOMMA, E.; CHIARORE, A.; DE PASCALE, D.; PUPO, V. Symbioses of Cyanobacteria in Marine Environments: Ecological Insights and Biotechnological Perspectives. **Mar Drugs**, v. 19, p. 227, 2021.

NAJAFI, A.; MORADINASAB, M.; NABIPOUR, I. First record of microbiomes of sponges collected from the Persian Gulf, using tag pyrosequencing. **Front Microbiol.**, v. 9, p. 1500, 2018.

NAMAN, C. B.; RATTAN, R.; NIKOULINA, S. E.; LEE, J.; MILLER, B. W.; MOSS, N. A.; ARMSTRONG, L.; BOUDREAU, P. D.; DEBONSI, H. M.; VALERIOTE, F. A.; DORRESTEIN, P. C.; GERWICK, W. H.; Integrating Molecular Networking and Biological Assays To Target the Isolation of a Cytotoxic Cyclic Octapeptide, Samoamide A, from an American Samoan Marine Cyanobacterium. **J Nat Prod.**, v. 80, 625-633, 2017.

NARAIAN, R. GAUTAM, R. L. *Penicillium* Enzymes for the Saccharification of Lignocellulosic Feedstocks. In: GUPTA, V. K.; RODRIGUEZ-COUTO, S. **New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering, *Penicillium* System Properties and Applications.** Elsevier, cap. 6, p. 121-136, 2018.

NAYLOR, M. The life history of *Adenocystis utricularis* (Bory) H. et H. **Trans Royal Soc.**, v. 83, p. 295-301, 1954.

NEVILLE, A. J.; ZACH, S. J.; WANG, X.; LARSON, J. J.; JUDGE, A. K.; DAVIS, L. A.; VENNERTSTROM, J. L.; DAVIS, P. H. Clinically available medicines demonstrating antitoxoplasma activity. **Antimicrob Agents Chemother.**, v. 59, p. 7161- 7169, 2015.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **J Nat Prod.**, v. 83, p 770-803, 2020.

NG, T. B.; CHEUNG, R. C. F.; WONG, J. H.; BEKHIT, A. A.; BEKHIT, A. E-D. Antibacterial products of marine organisms. **Appl Microbiol Biotechnol.**, v. 99, p. 4145-4173, 2015.

NOTHIAS, L. F.; NOTHIAS-ESPOSITO, M.; DA SILVA, R.; WANG, M.; PROTSYUK, I.; ZHANG, Z.; SARVEPALLI, A.; LEYSSEN, P.; TOUBOUL, D.; COSTA, J.; PAOLINI, J.; ALEXANDROV, T.; LITAUDON, M.; DORRESTEIN, P. C.; Bioactivity-Based Molecular Networking for the Discovery of Drug Leads in Natural Product Bioassay-Guided Fractionation. **J Nat Prod.**, v. 81, p. 758-767, 2018.

NUNES, M. C. P.; DONES, W.; MORILLO, C. A., ENCINA, J. J.; RIBEIRO, A. L. Chagas disease: an overview of clinical and epidemiological aspects. **J Am College Cardiol.**, v. 62:767-776, 2013.

NWEZE, J. A.; MBAOJI, F. N.; LI, Y-M.; YANG, L-Y., HUANG, S-S.; CHIGOS, V. N.; EZE, E. A.; PAN, L-X.; ZHANG, T.; YANG, D-F. Potentials of marine natural products against malaria, leishmaniasis, and trypanosomiasis parasites: a review of recent articles. **Infect Dis Poverty**, v. 10, p. 9, 2021.

OECD - Organization for Economic Co-operation and Development, OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects, Teste n° 432: In Vitro 3T3 NRU Phototoxicity Test, 18 de junho de 2019a.

OECD - Organization for Economic Co-operation and Development, OECD Guidelines for Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects, Teste n° 495: Ros (Reactive Oxygen Species) Assay for photoreactivity, 18 de junho de 2019b.

OGAKI, M. B.; DE PAULA, M. T.; RUAS, D.; PELIZZARI, F. M.; GARCÍA-LAVINA, C. X. G.; ROSA, L. H. Marine Fungi Associated with Antarctic Macroalgae. In: **The Ecological Role of Microorganisms in the Antartic Environment.** Switzerland: Springer Nature, cap. 11, p. 239-255, 2019.

OKSANEN, I Ecological and biotechnological aspects of lichens. **Appl Microbiol Biotechnol.**, v. 73, p. 723-734, 2006.

OLIVEIRA, *et al.* Diversity of Antarctic Seaweeds. *In*: GOMEZ, I.; HUOVINEN, P. (eds.). **Antarctic Seaweeds: Diversity, Adaptation and Ecosystem Services**. Switzerland: Springer Nature, 2020. cap. 2, p. 23-39.

OLIVEIRA, M. J., CUCUNUBÁ, Z. M., VALENCIA-HERNÁNDEZ, *et al.* Risk factors for treatment interruption and severe adverse effects to benznidazole in adult patients with Chagas disease. **PLoS One**, p, 1-13, 2017.

OLIVON, F.; ALLARD, P. M.; KOVAL, A.; RIGHI, D.; GENTA-JOUVE, G.; NEYTS, J.; APEL, C.; PANNECOUQUE, C.; NOTHIAS, L. F.; CACHET, X.; MARCOURT, L.; ROUSSI, F.; KATANAIEV, V. L.; TOUBOUL, D.; WOLFENDER, J. L.; LITAUDON, M. Bioactive Natural Products Prioritization Using Massive Multi-informational Molecular Networks. **ACS Chem Biol.**, v. 12, p. 2644-2651.

OLSEN, E. K.; DE CERF, C. K.; DZIWORNU, G. A.; PUCCINELLI, E.; ANSORGE, I.; SAMAAI, T.; DINGLE, L. M. K.; EDKINS, A. L.; SUNASSEE, S. N. Cytotoxic activity of marine sponge extracts from the sub-Antarctic Islands and the Southern Ocean. **S Afr J Sci.**, v. 112, p. 1-5, 2016.

OLSON, N. D.; AINSWORTH, T. D.; GATES, R. D.; TAKABAYASHI, M. Diazotrophic bacteria associated with Hawaiian Montipora corals: Diversity and abundance in correlation with symbiotic dinoflagellates. **J Exp Mar Biol Ecol.**, v. 371, p. 140-146, 2007.

OMS – Organização Mundial da Saúde (2022) Leishmaniasis. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/leishmaniasis#tab=tab_1);. Acessado em: 03 de março de 2022.

OMS – Organização Mundial da Saúde (2022b) Malaria. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/malaria#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/malaria#tab=tab_1);. Acessado em: 03 de março de 2022b.

OMS – Organização Mundial da Saúde (2022c) Dengue and severe dengue. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/dengue-and-severe-dengue#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/dengue-and-severe-dengue#tab=tab_1);. Acessado em: 03 de março de 2022c.

OMS – Organização Mundial da Saúde (2022d) Dengue and severe dengue. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/chagas-disease#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/chagas-disease#tab=tab_1);. Acessado em: 03 de março de 2022d.

ONOUE, S.; SUZUKI, G.; KATO, M.; HIROTA, M.; NISHIDA, H.; KITAGAKI, M.; KOUZUKI, H.; YAMADA, S. Non-animal photosafety assessment approaches for cosmetics based on the photochemical and photobiochemical properties. **Toxicol In Vitro.**, v. 27, p. 2316-24, 2013.

OREN, A.; GUNDE-CIMERMAN, N. Mycosporines and mycosporinelike amino acids: UV protectants or multipurpose secondary metabolites? **FEMS Microbiol Lett.**, v. 269, p. 1-10, 2007.

ORYAN, A.; AKBARI, M. Worldwide risk factors in leishmaniasis. **Asian Pac J Trop Med.**, v. 9, p. 901-909, 2016.

OSWALD, F.; SCHMITT, F.; LEUTENEGGER, A.; IVANCHENKO, S.; D'ANGELO, C.; SALIH, A.; MASLAKOVA, S.; BULINA, M.; SCHIRMBECK, R.; NIENHAUS, G.U.; *et al.* Contributions of host and symbiont pigments to the coloration of reef corals. **FEBS J.**, v. 274, p. 1102-1122, 2007.

PARTENSKY, F.; HESS, W. R.; GARCZAREK, L. Marine Cyanobacteria. In: STAL, L.; CRETOIU, M. S. **The Marine Microbiome**. Switzerland: Springer Nature, cap. 3, p. 103-157, 2022.

PATEL, G.; PATIL, M.D.; SONI, S.; KHODRAGADE, T.P.; CHISTI, Y.; BANERJEE, U.C. Production of mycophenolic acid by *Penicillium brevicompactum* – A comparison of two methods of optimization. **Biotechnol Rep.**, v. 11, p. 77-85, 2016.

PATEL, H. M.; RASTOGI, R. P.; TRIVEDI, U.; MADAMWAR, D. Structural characterization and antioxidant potential of phycocyanin from the cyanobacterium *Geitlerinema* sp. H8DM. **Algal Res.**, v. 32, p. 372-383, 2018.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN G. M.; KRIZ, G. S. **Introdução a espectroscopia**. 4 ed., 2010, 716 p.

PAWLOWSKI, S.; PETERSEN-THIERY, M. Sustainable sunscreens: A challenge between performance, animal testing ban, and human and environmental safety. In: BARCELO, D.; KOSTIANOV, A. G. **Handbook of Environmental Chemistry**. Heidelberg: Springer, v. 94, p. 185-207, 2020.

PEREIRA LM, MOTA CM, BARONI L, BRONZON DA COSTA CM, BROCHI JCV, WAINWRIGHT M, MINEO, T. W. P.; BRAGA, G. U. L.; YATSUDA, A. P. Inhibitory action of phenothiazinium dyes against *Neospora caninum*. **Sci Rep.**, v. 10, p. 7483, 2020.

PEREIRA, L. M.; DE LUCA, G.; ABICHABKI, N. L. M.; BROCHI, J. C. V.; BARONI, L.; ABREU-FILHO, P. G.; YATSUDA, A. P. Atovaquone, chloroquine, primaquine, quinine and tetracycline: antiproliferative effects of relevant antimalarials on *Neospora caninum*. **Braz J Vet Parasitol.**, v. 30, p. e022120, 2021.

PEREIRA, L. M.; DE LUCA, G.; ABICHABKI, N. L. M.; DACOSTA, C. M. B.; YATSUDA, A. P. Synergic *in vitro* combinations of artemisinin, pyrimethamine and methylene blue against *Neospora caninum*. **Vet Parasitol.**, v. 249, p. 92-97, 2018.

PEREIRA, L. M.; VIGATO-FERREIRA, I. C.; DE LUCA, G.; BRONZON DA COSTA, C. M.; YATSUDA, A. P. Evaluation of methylene blue, pyrimethamine and its combination on an *in vitro* *Neospora caninum* model. **Parasitology**. V. 144, p. 1-7, 2017.

PEREIRA, L. M.; YATSUDA, A. P. Comparison of an ELISA assay for the detection of adhesive/invasive *Neospora caninum* tachyzoites. **Rev Bras Parasitol Vet.**, v. 23, p. 36-43, 2014.



PHAM, H. T.; LEE, K. H.; JEONG, E.; WOO, S.; YU, J.; KIM, W-Y.; LIM, Y, W.; KIM, K. H.; KANG, K. B. Species Priorization Based on Spectral Dissimilarity: A Case Study of Polyporoid Fungal Species. **J Nat Prod.**, v. 84, p. 298-309, 2021.

PHILIPPUS, A. C.; ZATELLI, G. A.; WANKE, T.; GABRIELA DE BARROS, M. A.; KAMI, S. A.; LHULLIER, C.; ARMSTRONG, L.; SANDJO, L. P.; FALKENBERG, M. Molecular networking prospection and characterization of terpenoids and C15-acetogenins in Brazilian seaweed extracts. **RSC Adv.**, v. 8, p. 29654-29661, 2018.

PILON, A. C.; GRANDE, M. D.; SILVÉRIO, M. R. S.; SILVA, R. S.; ALBERNAZ, L. C.; VIEIRA, P. C.; LOPES, J. L. C.; ESPINDOLA, L. S.; LOPES, N. P. Combination of GC-MS Molecular Networking and Larvicidal Effect against *Aedes aegypti* for the Discovery of Bioactive Substances in Commercial Essential Oils. **Molecules**, v. 27, p. 1588, 2022.

PILON, A. C.; VIEIRA, N. C.; AMARA, J. G.; MONTEIRO, A. F.; DA SILVA, R. R.; SPINDOLA, L. S.; CASTRO-GAMBOA, I.; LOPES, N. P. Redes moleculares: Uma Análise sobre anotações e descoberta de novos ativos. **Quim Nova**, v. 44, p. 1168-1179, 2021.

PIMENTEL-ELARDO, S. M.; KOZYTSKA, S.; BUGNI, T. S.; IRELAND, C. M.; MOLL H.; HENTSCHEL, U. Anti-parasitic compounds from *Streptomyces* sp. strains isolated from Mediterranean sponges. **Mar Drugs**, v. 8, p. 373-380, 2010.

PINTO, M. C.; BARBIERI, K.; SILVA, M. C. E.; GRAMINHA, M. A. S.; CASANOVA, C.; ANDRADE, A. J.; EIRAS, A. E. Octenol as attractant to *Nyssomyia neivai* (Diptera: Psychodidae: Phlebotominae) in the field. **J Med Entomol.**, v. 48, p. 39-44, 2011.

PONCE, N. M. A.; PUJOL, C. A.; DAMONTE, E. B.; FLORES, M. L.; STORTZ, C. A. Fucoidans from the brown seaweed *Adenocystis utricularis*: extraction methods, antiviral activity and structural studies. **Carbohydr Res.**, v. 338, p. 153-165, 2003.

PONTIUS, A.; KRICK, A.; MESRY, R.; KEHRAUS, S.; FOEGEN, S. E.; MULLER, M.; KLIMO, K.; GERHAUSER, C.; KOING, G. M. Monodictyochromes A and B, dimeric xanthone derivatives from the marine algicolous fungus *Monodictys putredinis*. **J Nat Prod.**, v. 71, p. 1793-1799, 2008.

PORTMANN, C.; BLOM, J. F.; GADEMANN, K.; JUTTNER, F. Aerucyclamides A and B: Isolation and Synthesis of Toxic Ribosomal Heterocyclic Peptides from the Cyanobacterium *Microcystis aeruginosa* PCC 7806. **J Nat Prod.**, v. 71, p. 1193-1196, 2008.

PRENCIPE, S.; SICILIANO, I.; GATTI, C.; GARIBALDI, A.; GULLINO, M. L.; BOTTA, R.; SPADARO, D. Several species of *Penicillium* isolated from chestnut flour processing are pathogenic on fresh chestnuts and produce mycotoxins. **Food Microbiol.**, v. 76, p. 396-404, 2018.

PUSHPAMALI, W. A.; DE ZOYSA, M.; KANG, H. S.; OH, C. H.; WHANG, I.; KIM, S. J.; LEE, J. Comparative study of two thioredoxin peroxidases from disk abalone

(*Haliotis discus discus*): cloning, recombinant protein purification, characterization of antioxidant activities and expression analysis. **Fish Shellfish Immunol.**, v. 24, p. 294-307, 2008.

QUINN, R. A.; NOTHIAS, L-F.; VINING, O.; MEEHAN, M.; ESQUENAZI, E.; DORRESTEIN, P. C. Molecular Networking As a Drug Discovery, Drug Metabolism, and Precision Medicine Strategy. **Trends Pharmacol Sci.**, v. 38, p. p. 143-155, 2017.

RANGEL, K. C., VILLELA, L. Z.; PEREIRA, K. C.; COLEPICOLO, P.; DEBONSI, H. M.; GASPAS, L. R. Assessment of the photoprotective potential and toxicity of Antarctic red macroalgae extracts from *Curdiea racovitzae* and *Iridaea cordata* for cosmetic use. **Algal Res.**, v. 50, p. 101984-101997, 2020.

RANGEL, K. C.; DEBONSI, H. M.; CLEMENTINO, L. C.; GRAMINHA, M. A. S.; VILELA, L. Z.; COLEPICOLO, P.; GASPAS, L. R. Antileishmanial activity of the Antarctic red algae *Iridaea cordata* (Gigartinaceae; Rhodophyta). **J Appl Phycol.**, v. 31, p. 825-834, 2019.

RASMUSSEN, C.; GRATZ, K.; LIEBEL, F.; SOUTHALL, M.; GARAY, M.; BHATTACHARYYA, S.; SIMON, N.; ZANDEN, M. V.; WINKLE, K. V.; PIRNSTILL, S.; COMER, A.; ALLEN-HOFFMANN, B. L. The StrataTest® human skin model, a consistent in vitro alternative for toxicological testing. **Toxicol In Vitro**, v. 24, p. 2021-2029, 2010.

RASSI, A. Jr.; RASSI, A.; MARIN-NETO, J. A. Chagas disease. **Lancet.**, 2010, v. 375, p. 1388-402, 2010.

RASSI, D. C.; VIEIRA, M. L. C.; FURTADO, R. G.; TURCO, F. P.; MELATO, L. H.; HOTTA, V. T.; GODOY, C.; NUNES, C. G. O.; RASSI JR, L.; RASSI, S. Dobutamine Stress Echocardiography Safety in Chagas Disease Patients. **Arq Bras Cardiol.**, v. 108, p. 122-128, 2017.

REN, C-G.; LIU, Z-Y.; WANG, X-L.; QIN, S. The seaweed holobiont: from microecology to biotechnological applications. **Microb Biotechnol.**, v. 15, p. PMC8913876, 2022.

RENUGADEVI, K.; NACHIYAR, V.; SOWMIYA, P.; SUNKAR, S. Antioxidant activity of phycocyanin pigment extracted from marine filamentous cyanobacteria *Geitlerinema* sp TRV57. **Biocatal Agric Biotechnol.**, v. 16., p. 237-242, 2018.

RIBEIRO, V.; DIAS, N.; PAIVA, T.; HAGSTROM-BEZ, L.; NITZ, N.; PRATESI, R.; HECHT, M. Current trends in the pharmacological management of Chagas disease. **IJP: Drug and Drug Resis.**, v. 12, p. 7-17, 2020.

RIPPKA, R.; DERUELLES, J.; WATERBURY, J. B.; STANIER, R. Y. Generic assignments, strain histories and properties of pure cultures of cyanobacteria. **J General Micro.**, v. 111, p. 1-61, 1979.

RITTER, C. E. T.; CAMASSOLA, M.; ZAMPIERI, D.; SILVEIRA, M. M.; DILLON, A. J. P. Cellulase and Xylanase production by *Penicillium echinulatum* in submerged containing cellulose amended with sorbitol. **Enzyme Res.**, v. 2013, p. 1-9, 2013.

ROSA, L. H. **Fungi of Antarctica: Diversity, Ecology and Biotechnological Applications**. 1. ed. Switzerland: Springer Nature, 2019. 352p.

ROUT, P. K.; RAO, Y. R.; SREE., A.; NAIK, S. N. Composition of essential oil, concrete, absolute, wax and headspace volatiles of *Murrarya paniculata* (Linn.) Jack flowers. **Flavour Fragr J.**, v. 22, p. 352-357, 2007.

SANCHES, P. F.; PELLIZZARI, F. M.; HORTA, P. H. Multivariate analyses of Antarctic and sub-Antarctic seaweed distribution patterns: an evaluation of the role of the Antarctic Circumpolar Current. **J Sea Res.**, v. 110, p. 29-38, 2016.

SANCHEZ, L. M.; LOPEZ, D.; VESELY, B. A.; TOGNA, G. D.; GERWICK, W. H.; KYLE, D. E.; LININGTON, R. G. Almiramides A–C: Discovery and development of a new class of leishmaniasis lead compounds. **J Med Chem.**, v. 53, p. 4187-4197, 2010.

SÁNCHEZ-SÁNCHEZ R, FERRE I, RE M, VÁZQUEZ P, FERRER LM, BLANCO-MURCIA J, *et al.* Safety and efficacy of the bumped kinase inhibitor BKI-1553 in pregnant sheep experimentally infected with *Neospora caninum* tachyzoites. **Int J Parasitol Drugs Drug Resist.**, v. 8, p. 112-124, 2018a.

SÁNCHEZ-SÁNCHEZ, R.; VÁZQUEZ, P.; FERRE, I.; ORTEGA-MORA, L. M. Treatment of toxoplasmosis and neosporosis in farm Ruminants: state of knowledge and future trends. **Curr Top Med Chem.**, v. 18, p. 1304-1323, 2018b.

SANTIAGO, I. F.; ALVES, T. M. A.; RABELLO, A.; SALES-JÚNIOR, P. A.; ROMANHA, A. J.; ZANI, C. L.; ROSA, C. A.; ROSA, L. H. Leishmanicidal and antitumoral activities of endophytic fungi associated with the Antarctic angiosperms *Deschampsia antarctica* Desv. and *Colobanthus quitensis* (Kunth) Bartl. **Extremophiles**, v. 16, p. 95-103, 2012.

SANTOS, A. O.; BRITTA, E. A.; BIANCO, E. M.; UEDA- NAKAMURA, T.; FILHO, B. P.; PEREIRA, R. C.; NAKAMURA, C. V. 4-Acetoxydolastane diterpene from the Brazilian brown alga *Canistrocarpus cervicornis* as antileishmanial agent. **Mar Drugs**, v. 9, p. 2369-2383, 2011.

SANTOS, A. O.; VEIGA-SANTOS, P.; UEDA-NAKAMURA, T.; SUDATTI, D. B.; BIANCO, E. M.; PEREIRA, R. C.; NAKAMURA, C. V. Effect of elatol, isolated from red seaweed *Laurencia dendroidea*, on *Leishmania amazonensis*. **Mar Drugs**, v. 8, p. 2733-2743, 2010.

SANTOS, C. A.; REIS, A. Microalgal symbiosis in biotechnology. **Appl Microbiol Biotechnol.**, v. 98, p. 5839-5846, 2014.

SANTOS, D. O.; COUTINHO, C. E.; MADEIRA, M. F.; BOTTINO, C. G.; VIEIRA, R. T.; NASCIMENTO, S. B.; BERNARDINO, A.; BOURGUIGNON, S. C.; CORTE-REAL, S.; PINHO, R. T. Leishmaniasis treatment-a challenge that remains: a review. **Parasitol Res.**, v. 103, p. 1-10, 2008.

SARASAN, M.; PUTHUMANA, J.; JOB, N.; HAN, J.; LEE, J-S.; PHILIP, R. Marine Algicolous Endophytic Fungi - A Promising Drug Resource of the Era. **J Microbio Biotechnol.**, v. 27, p. 1039-1052, 2017.

SATYANARAYANA, T.; KUNZE, G. (eds.). **Yeast Biotechnology: Diversity and Applications**. Dordrecht: Springer, 2009, p. 3-18.

SCHNEIDER, S. L.; LIM, H. W. Review of environmental effects of oxybenzone and other sunscreen active ingredients. **J Am Acad Dermatol.**, v. 80, p. 266-271, 2019.

SCHNEIDER, W. D. H.; GONÇALVES, T. A.; UCHIMA, C. A.; COUGER, M. B.; PRADE, R.; SQUINA, F. M.; DILLON, A. J. P.; CAMASSOLA, M. *Penicillium echinulatum* secretome analysis reveals the fungi potential for degradation of lignocellulosic biomass. **Biotechnol Biofuels**, v. 9, p. 1-26, 2016.

SENN, M.; GUNZENHAUSER, S.; BRUN, R.; SÉQUIN, U. Antiprotozoal polyacetylenes from the Tanzanian medicinal plant *Cussonia zimmermannii*. **J Nat Prod.**, v. 70, p. 1565–1569, 2007.

SEO, H. S.; KIM, K. H.; KIM, D. Y.; PARK, B. K.; SHIN, N. S.; KIM, J. H.; YOUN, H. GC/MS analysis of high-performance liquid chromatography fractions from *Sophora flavescens* and *Torilis japonica* extracts and their *in vitro* anti-neosporal effects on *Neospora caninum*. **J Vet Sci.**, v. 14, p. 241-248, 2013.

Shaath, N. A. The Chemistry of Ultraviolet Filters. *In*: WANG S, LIM H (eds.). **Principles and Practice of Photoprotection**. New York: Springer. cap. 9, p. 217-238, 2016.

SHAH, M.; SUN, C.; SUN, Z.; ZHANG, G.; CHE, Q.; GU, Q.; ZHU, T.; LI D. Antibacterial polyketides from Antarctica sponge-derived fungus *Penicillium* sp. HDN151272. **Mar Drugs**, v. 18, p. 71-79, 2020.

SHIVAJI, S.; PRASAD, G. S. Antarctic Yeasts: Biodiversity and Potential Applications. *In*: SILBER, J.; KRAMER, A.; LABES, A.; TASDEMIR, D. From Discovery to production: Biotechnology of Marine Fungi for the Production of New Antibiotics. **Mar Drugs**, v. 14, p. 1-20, 2016.

SILVA, E. M. **Estudo químico de cianobactérias marinhas e do cultivo misto entre a linhagem *Geitlerinema* sp CENA556 e o fungo *Trichoderma atroviride*, endófito da alga marinha *Bostrychia tenella***. 2016. 148 f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

SILVA, E.; DA GRAÇA, J. P.; PORTO, C.; MARTIN DO PRADO, R.; HOFFMANN-CAMPO, C. B.; MEYER, M. C.; DE OLIVEIRA NUNES, E.; PILAU, E. J. Untargeted Metabolomics Analysis by UHPLC-MS/MS of Soybean Plant in a Compatible Response to *Phakopsora pachyrhizi* Infection. **Sci Rep.**, v. 11, 2021.

SILVA, R. L.; DEMARQUE, D. P.; DUSI, R. G.; SOUSA, J. P. B.; ALBERNAZ, L. C.; ESPINDOLA, L. S. Residual Larvicidal Activity of Quinones against *Aedes aegypti*. **Molecules**, v. 25, p. 3978, 2020.

SILVÉRIO, M. R. S.; ESPINDOLA, L. S.; LOPES, N. P.; VIEIRA, P. C. Plant Natural Products for the Control of *Aedes aegypti*: The Main Vector of Important Arboviruses. **Molecules**, v. 25, p. 3484, 2020.

SIMÕES, J. C. O ambiente antártico: domínio de extremos. *In*: SIMÕES, J. C. *et al.* (eds.). **Antártica e as Mudanças Globais: um desafio para a humanidade**. São Paulo: Edgard Blucher, 2011, p. 15-27.

SIMÕES, J. C.; ARIGONY NETO, J.; BREMER, U. F. O uso de mapas antárticos em publicações. **Pesq Antart Bras.**, v. 4, p. 191-197, 2004.

SINGH, J. S.; KUMAR, A.; RAI, A. N.; SINGH, D. P. Cyanobacteria: A precious bio-resource in agriculture, ecosystem, and environmental sustainability. **Front Microbiol.**, v. 7, p. 529, 2016.

SINGH, N.; KUMAR, M.; SINGH, R. K. Leishmaniasis: current status of available drugs and new potential drug targets. **Asian Pac J Trop Med.**, v. 5, p. 485-497, 2012.

SINGH, O. P.; SUNDAR, S. Immunotherapy and targeted therapies in treatment of visceral leishmaniasis: current status and future prospects. **Front Immunol.**, v. 5, p. 296, 2014.

SINGH, R.P.; KUMARI, P.; REDDY, C.R.K. Antimicrobial compounds from seaweeds-associated bacteria and fungi. **Appl Microbiol Biotechnol.**, v. 99, p. 1571-1586, 2015.

SMITH, C. K.; KAPLAN, M. J. The role of neutrophils in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. **Curr Opin Rheumatol.**, v. 27, p. 448-53, 2015.

SOARES, D. C.; CALEGARI-SILVA, T. C.; LOPES, U. G.; TEIXEIRA, V. L.; PALMER PAIXÃO, I. C. N.; CIRNESANTOS, C.; BOU-HABIB, D. C.; SARAIVA, E. M. Dolabelladienetriol, a compound from *Dictyota paffii* algae, inhibits the infection by *Leishmania amazonensis*. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 6, p. 1-12, 2012.

SOBRINHO, J. L. S., FONTES, D. A. F., DE LYRA, M. A. M., *et al.* Chagas's disease: 100 years from its Discovery. **Rev Bras Ciencias Farm.**, p. 283-289, 2009.

SOHN, J.; LEE, Y-R.; LEE, D-S.; KIM, Y-C.; OH, H. PTP1B inhibitory secondary metabolites from marine-derived fungal strains *Penicillium* spp. and *Eurotium* sp. **J Microbiol Biotechnol.**, v. 33, p. 1206-1211, 2013.

SONG, C.; YANG, J.; ZHANG, M.; DING, G.; JIA, C.; QIN, J.; GUO, L. Marine Natural Products: The Important Resource of Biological Insecticide. **Chem Biod.**, v. 18, p. e2001020, 2021.

SOUZA, C. R. M.; BEZERRA, W. P.; SOUTO, J. T. Marine Alkaloids with Anti-Inflammatory Activity: Current Knowledge and Future Perspectives. **Mar Drugs**, v. 18, 0. 147, 2020.

SRIVASTAVA, A.; TIWARI, R.; SRIVASTAVA, V.; SINGH, T. B.; ASTHANA, R. K. Fresh water cyanobacteria *Geitlerinema* sp. CCC728 and *Arthrospira* sp. CCC729 as an anticancer drug resource. **PLoS ONE**, v. 10, p. 1-18, 2015.

STAPELS, D. A.; GEISBRECHT, B. V.; ROOIJAKKERS, S. H. Neutrophil serine proteases in antibacterial defense. **Curr Opin Microbiol.**, v. 23, p. 42-48, 2015.

STEERT, K.; BERG, M.; MOTTRAM, J. C.; WESTROP, G. D.; COOMBS, G. H.; COS, P.; MAES, L.; JOOSSENS, J.; VAN DER VEKEN, P.; HAEMERS, A.; AUGUSTYNS, K.  $\alpha$ -Ketoheterocycles as Inhibitors of *Leishmania mexicana* Cysteine Protease CPB. **Chem Med Chem.**, v. 5, p. 1734-1748, 2010.

SUGANYA, S.; ISHWARYA, R.; JAYAKUMAR, R.; GOVINDARAJAN, M.; ALHARBI, N. S.; KADAIKUNNAN, S., KHALED, J. M.; AL-ANBR, M. N.; VASEEHARAN, B. New insecticides and antimicrobials derived from *Sargassum wightii* and *Halimeda gracillis* seaweeds: Toxicity against mosquito vectors and antibiofilm activity against microbial pathogens. **S Afr J Biotechnol.**, v. 125, p. 466-480, 2019.

SUN, G.; STREMPLE, P., Retention index characterization of flavor, fragrance, and many other compounds on DB-1 and DB-XLB, 2003, retrieved from <http://www.chem.agilent.com/cag/cabu/pdf/b-0279.pdf>.

SUNDAR, S.; CHAKRAVARTY, J. An update on Pharmacotherapy for Leishmaniasis. **Expert Opin Pharmacother.**, v. 16, p. 237-252, 2015.

SURYANARAYANAN, T. S. Fungal endosymbionts of seaweeds. *In*: RAGHUKUMAR, C. (Eds.), **Biology of Marine Fungi. Progress in Molecular and Subcellular Biology**, Springer, cap. 3, v. 53, p. 53-69, 2012.

SURYANARAYANAN, T.S. Fungal endosymbionts of seaweeds. *In*: RAGHUKUMAR, C. (Eds.), **Biology of Marine Fungi**. Heidelberg: Springer, 2012, v. 53, p. 53-64.

SZAJNMAN, S. H.; MONTALVETTI, A.; WANG, Y.; DOCAMPO, R.; RODRIGUEZ, J. B. Bisphosphonates Derived from fatty acids are potent Inhibitors of *Trypanosoma cruzi* Farnesyl Pyrophosphate Synthase. **Bioor Med Chem Lett.**, v. 13., p. 3231-3235, 2003.

SZAJNMAN, S. H.; RAVASCHINO, E. L.; DOCAMPO, R.; RODRIGUEZ, J. B. Synthesis and biological evaluation of 1-amino-1,1-bisphosphonates derived from fatty acids against *Trypanosoma cruzi* targeting farnesyl pyrophosphate synthase, **Bioor Med Chem Lett.**, v. 15., p. 4685-4690, 2005.

TABOADA, C.; BRUNETTI, A. E.; LYRA, M. L.; FITAK, R. R.; FAIGÓN SOVERNA, A.; RON, S. R.; LAGORIO, M. G.; HADDAD, C. F. B.; LOPES, N. P.; JOHNSEN, S.; FAIVOVICH, J.; CHEMES, L. B.; BARI, S. E. Naturally occurring fluorescence in frogs. **Proc Natl Acad Sci.**, v. 114, 3672-3677, 2017.

TAKAHASHI, C.; MATSUSHITA, T.; DOI, M.; MINOURA, K.; SHING, T.; KUMEDA, Y.; NUMATA, A. Fumiquinazolines A-G, novel metabolites of a fungus separated from a *Pseudolabrus* marine fish. *J Chem Soc Perkin Trans.*, p. 2345-2353, 1995.

TAN, L. T.; PHYO, M. Y. Marine Cyanobacteria: A Source of Lead Compounds and their Clinically-Relevant Molecular Targets. **Mar Drugs**, v. 25, p. 2197, 2020.

TAVARES, R. S. N.; KAWAKAMI, C. M.; PEREIRA, K. C.; AMARAL, G. T.; BENEVENUTO, C. G.; MARIA-ENGLER, S. S.; COLEPICCOLO, P.; DEBONSI, H. M.; GASPAR, L. R. Fucoxanthin for Topical Administration, a Phototoxic vs. Photoprotective Potential in a Tiered Strategy Assessed by In Vitro Methods. **Antioxidants**, v. 9, p. 328, 2020.

TEIXEIRA, T. R.; RAGEL, K. C.; TAVARES, R. S. N.; KAWAKAMI, C. M.; DOS SANTOS, G. S.; MARIA-ENGLER, S. S.; COLEPICCOLO, P.; GASPAR, L. R.; DEBONSI, H. M. In Vitro Evaluation of the Photoprotective Potential of Quinolinic Alkaloids Isolated from the Antarctic Marine Fungus *Penicillium echinulatum* for Topical Use. **Mar Biotechnol.**, v. 23, p. 357-372, 2021.

TEIXEIRA, T. R.; SANTOS, G. S.; TURATTI, I. C. C.; PAZIANI, M. H.; KRESS, M. R. Z.; COLEPICCOLO, P.; DEBONSI, H. M. Characterization of the lipid profile of Antarctic brown seaweeds and their endophytic fungi by gas chromatography–mass spectrometry (GC–MS). **Polar Biol.**, 42:1431-1444, 2019a.

TEIXEIRA, T. R.; SANTOS, G. S.; ARMSTRONG, L.; COLEPICCOLO, P.; DEBONSI, H. M. Antitumor Potential of Seaweed Derived-Endophytic Fungi. **Antibiotics**, v. 8, p. 1-24, 2019b.

THACKER, R.W. Impacts of shading on sponge-cyanobacteria symbioses: A comparison between host-specific and generalist associations. **Integr Comp Biol.**, v. 45, p. 369-376, 2005.

TIANERO, M. D. B.; KWAN, J. C.; WYCHE, T. P.; PRESSON, A. P.; KOCH, M.; BARROWS, L. R.; BUGNI, T. S.; SCHMIDT, E. W. Species specificity of symbiosis and secondary metabolism in ascidians. **ISME J.**, v. 9, p. 615-628, 2015.

TOLLER-KAWAHISA, J. E.; CANICOBA, N. C.; VENANCIO, V. P.; KAWAHISA, R.; ANTUNES, L. M.; CUNHA, T. M.; MARZOCCHI-MACHADO, C. M. Systemic lupus erythematosus onset in lupusprone B6.MRL/lpr mice is influenced by weight gain and is preceded by an increase in neutrophil oxidative burst activity. **Free Radic Biol Med.**, v. 86, p. 362-373, 2015.

TORRES, A.; HOCHBERG, M.; PERGAMENT, I.; SMOUM, R.; NIDDAM, V.; DEMBITSKY, V. M.; TEMINA, M.; DOR, I.; LEV, O.; SREBNIK, M.; ENK, C. D. 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.

TORRES, F. A. E.; PASSALACQUA, T. G.; VELÁSQUEZ, A. M. A.; SOUZA, R. A.; COLEPICOLO, P.; GRAMINHA, M. A. S. New drugs with antiprotozoal activity from marine algae: a review. **Rev Bras Farmacogn.**, v. 24, p. 265-276, 2014.

TSAI, C. J.; LOH, J. M.; PROFT, T. *Galleria mellonella* infection models for the study of bacterial diseases and for antimicrobial drug testing. **Virulence**, v. 7, p. 214-229, 2016.

TSANG, C-C.; TANG, J, Y. M.; LAU, S. K. P.; WOO, P. C. Y. Taxonomy and evolution of *Aspergillus*, *Penicillium* and *Talaromyces* in the omics era – Past, present and future. **Comput Struct Biotechnol J.**, v. 16, p. 197-210, 2018.

TSUI, M. M. P.; LAM, J. C. W.; NG, T. Y.; ANG, P. O.; MURPHY, M. B.; LAM, P. K. S. Occurrence, distribution, and fate of organic UV filters in coral communities. **Environ Sci Technol.**, v. 51, p. 4182-4190, 2017.

United Nations, UNAI Quiz: World Population Day (2022). World population prospects: the 2017 revision, key findings and advance tables. Working Paper No. ESA/P/WP/248 Nações Unidas, 2022. | United Nations.

UZUN, M.; DEMIREZER, L. O. Anti-aging power of *Rumex crispus* L.: matrixmetalloproteinases inhibitor, sun protective and antioxidant. **S Afr J Bot.**, v. 124, p. 364-371, 2019.

VALLET, M.; VANBELLINGEN, Q. P.; FU, T.; LE CAER, J. P.; DELLA-NEGRA, S.; TOUBOUL, D.; DUNCAN, K. R.; NAY, B.; BRUNELLE, A.; PRADO, S. An Integrative Approach to Decipher the Chemical Antagonism between the Competing Endophytes *Paraconiothyrium variabile* and *Bacillus subtilis*. **J Nat Prod.**, v. 80, p. 2863-2873, 2017.

VAN GRIENSVEN, J.; DIRO, E. Visceral leishmaniasis. **Infec Dis Clin North Am.**, v. 26, p. 309-322, 2012.

VELASCO-ALZATE, K. Y.; BAUERMEISTER, A.; TANGERINA, M. M. P.; LOTUFO, T. M. C.; FERREIRA, M. J. P.; JIMENEZ, P. C.; PADILLA, G.; LOPES, N. P.; COSTA-LOTUFO, L. V. Marine Bacteria from Rocas Atoll as a Rich Source of Pharmacologically Active Compounds. **Mar Drugs**, v. 17, p. 671, 2019.

VICENTE, T. F. L.; GONÇALVES, M. F. M.; BRANDÃO, C.; FIDALGO, C.; ALVES, A. Diversity of fungi associated with macroalgae from an estuarine environment and description of *Cladosporium rubrum* sp. nov. and *Hypoxylon aveirense* sp. nov. **Int J Syst Evol Microbiol.**, v. 71, p. 4630, 2021.

VIEIRA, G.; PURIĆ, J.; MORÃO, L. G.; SANTOS, J. A.; INFORSATO, F. J.; SETTE, L. D.; FERREIRA, H.; SASS, D. C. Terrestrial and marine Antarctic fungi extracts active against *Xanthomonas citri* subsp. Citri. **Lett Appl Microbiol.**, v. 67, p. 64-71, 2018.

VISAGIE, C. M.; HOUBRAKEN, J.; FRISVAD, J.C.; HONG, S-B.; KLAASSEN, C. H. W.; PERRONE, G.; SEIFERT, K. A.; VARGA, J.; YAGUCHI, T.; SAMSON, R. A.



Identification and nomenclature of the genus *Penicillium*. **Stud Mycol.**, v. 78, p. 343-71, 2014.

WANG, C.; LU, Y.; CAO, S. Antimicrobial compounds from marine Actinomycetes. **Arch Pharm Res.**, v. 43, p. 677-704, 2020.

WANG, L.; LI, M.; LIN, Y.; DU, S.; LIU, Z.; JU, J.; SUZUKI, H.; SAWADA, M.; UMEZAWA, K. Inhibition of cellular inflammatory mediator production and amelioration of learning deficit in flies by deep sea *Aspergillus* derived cyclophenin. **J Antibiot.**, v. 73, p. 622-629, 2020.

WANG, C.; TANG, S.; CAO, S. Antimicrobial compounds from marine fungi. **Phytochem Rev.**, v. 20, p. 85-117, 2021.

WANG, J. F.; LEI, P. P.; WANG, Y. *et al.* Antimicrobial aromatic polyketides from gorgonian-associated fungus, *Penicillium commune* 518. **Chin J Chem.**, v. 30, p. 1236-1242, 2012.

WANG, M.; CARVER, J.J.; PHELAN, V.V.; SANCHEZ, L.M.; GARG, N.; PENG, Y.; NGUYEN, D.D.; WATROUS, J.; KAPONO, C.A.; LUZZATTO-KNAAN, T.; *et al.* Sharing and community curation of mass spectrometry data with Global Natural Products Social Molecular Networking. **Nat Biotechnol.**, v. 34, p. 828-837, 2016.

WANG, X.; SENA FILHO, J.G.; HOOVER, A. R.; KING, J. B.; ELLIS, T. K.; POWELL, D. R.; CICHEWICZ, R. H. Chemical epigenetics alters the secondary metabolite composition of guttate excreted by an atlantic-forest-soil-derived *Penicillium citreonigrum*. **J Nat Prod.**, v. 73, p. 942-948, 2010.

WARNATSCH, A.; IOANNOU, M.; WANG, Q.; PAPAYANNOPOULOS, V. Inflammation. Neutrophil extracellular traps license macrophages for cytokine production in atherosclerosis. **Science**, v. 349, p. 316-320, 2015.

WATROUS, J.; ROACH, P.; ALEXANDROV, T.; HEATH, B. S.; YANG, J. Y.; KERSTEN, R. D.; VAN DER VOORT, M.; POGLIANO, K.; GROSS, H.; RAAIJMAKERS, J. M.; MOORE, B. S.; LASKIN, J.; BANDEIRA, N.; DORRESTEIN, P. C.; Mass spectral molecular networking of living microbial colonies. **Proc Natl Acad Sci.**, v. 109, p. 1743-1752, 2012.

WEGLEY, L.; EDWARDS, R.; RODRIGUEZ-BRITO, B.; LIU, H.; ROHWER, F. Metagenomic analysis of the microbial community associated with the coral *Porites astreoides*. **Environ Microbiol.**, v. 9, p. 2707-2719, 2007.

WEI, M.; YANG, R. Viridicatol from marine-derived fungal strain *Penicillium* sp. SF-5295 exerts anti-inflammatory effects through inhibiting NF- $\kappa$ B signaling pathway on lipopolysaccharide-induced RAW264.7 and BV2 cells. **Nat Prod Sci.**, v. 21, p. 240-247.

WEI, M.; YANG, R.; SHAO, C.; WANG, C.; DENG, D.; SHE, Z.; LIN, Y. Isolation, structure elucidation, crystal structure, and biological activity of a marine natural alkaloid, viridicatol. **Chem Nat Compd.**, v. 47, p. 322-325, 2011.

WHITE, T. J.; BRUNS, T. D.; LEE, S. B.; TAYLOR, J. W. Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics. *In*: Innis, M. A.; GELFAND, D. H.; SNINSKY, J. J.; WHITE, T. J. (eds.). **PCR protocols: a guide to methods and applications**. London: Academic, p. 315-322, 1990.

WIENCKE, C.; CLAYTON, M.N.; GOMEZ, I.; IKEN, K.; LUDER, U.H.; AMSLER, C.D.; KARSTEN, U.; HANELT, D.; BISCHOF, K.; DUNTON, K. Life strategy, ecophysiology and ecology of seaweeds in polar water. **Rev Environ Sci Biotechnol.**, v. 6, p. 95-126, 2007.

WIJESEKARA, I.; PANGESTUTI, R.; KIM, S. Biological activities and potential health benefits of sulfated polysaccharides derived from marine algae. **Carbohydr Polym.**, v. 84, p. 14-21, 2011.

WOJDA, I. Immunity of the greater wax moth *Galleria mellonella*. **Insect Sci.**, v. 24, p. 342-357, 2017.

WU, S.; ZORN, H.; KRINGS, U.; BERGER, R.G., Volatiles from submerged and surface-cultured beefsteak fungus, *Fistulina hepatica*, **Flavour Fragr J.**, v. 22, p. 53-60, 2007.

XU, J.; YI, M.; DIANG, L.; HE, S. A Review of Anti-Inflammatory Compounds from Marine Fungi, 2000–2018. **Mar Drugs**, v. 17, p. 636, 2019.

XU, L.; MENG, W.; CAO, C.; WANG, J.; SHAN, W.; WANG, Q. Antibacterial and Antifungal Compounds from Marine Fungi. **Mar Drugs**, v. 13, p. 3479-3513, 2015.

XU, X.; VAN STEE, L. L. P.; WILLIAMS, J.; BEENS, J.; ADAHCHOUR, M.; VREULS, R. J. J.; BRINKMAN, U. A. T. H.; LELIEVELD, J. Comprehensive two-dimensional gas chromatography (GC×GC) measurements of volatile organic compounds in the atmosphere. **Atmos Chem Phys.**, v. 3, p. 665-682, 2003.

YADAV, A. N.; VERMA, P.; KUMAR, V.; SANGWAN, P.; MISHRA, S.; PANJIAR, N.; GUPTA, V. K.; SAXENA, A. K. Biodiversity of the Genus *Penicillium* in Different Habitats. *In*: GUPTA, V. K.; RODRIGUEZ-COUTO, S. **New and Future Developments in Microbial Biotechnology and Bioengineering, Penicillium System Properties and Applications**. Elsevier, cap. 1, p. 3-18, 2018.

YANG, S-C.; SUNG, P-J.; LIN, C-F.; KUO, J.; CHEN, C-Y.; HWANG, T-L. Anti-Inflammatory Effects of Secondary Metabolites of Marine *Pseudomonas* sp. in Human Neutrophils Are through Inhibiting P38 MAPK, JNK, and Calcium Pathways. **PLoS ONE**, v. 9, p. e114761, 2014.

YU, G.; SUN, Z.; PENG, J.; ZHU, M.; CHE, Q.; ZHANG, G.; ZHU, T.; GU, Q.; LI, D. Secondary metabolites produced by combined culture of *Penicillium crustosum* and a *Xylaria* sp. **J Nat Prod.**, v. 82, p. 2013-2017, 2019.

ZACHER, K. The susceptibility of spores and propagules of Antarctic seaweeds to UV and photosynthetically active radiation - Field versus laboratory experiments. **J Exp Mar Biol Ecol**, v. 458, p. 57-63, 2014.

ZHANG, D.; YANG, X.; KANG, J. S.; CHOI, H. D.; SON, B. W. Circumdatin I, a new ultraviolet-A protecting benzodiazepine alkaloid from a marine isolate of the fungus *Exophiala*. **J Antibiot.**, v. 61, p. 40-42, 2008.

ZHANG, P.; LI, X.; WANG, B. Secondary Metabolites from the Marine Algal-Derived Endophytic Fungi: Chemical Diversity and Biological Activity. **Planta Med.**, v. 82, p. 832-842, 2016.

ZHANG, Y.; LI, X. M.; SHANG, Z. *et al.* Meroterpenoid and diphenyl ether derivatives from *Penicillium* sp. MA-37, a fungus isolated from marine mangrove rhizospheric soil. **J Nat Prod.**, v. 75, p. 1888-1895, 2012.

ZHANG, Z-X.; LI, Z-H.; YIN, W-B.; LI, S-M. Biosynthesis of Viridicatol in *Penicillium palitans* Implies a Cytochrome P450-Mediated meta Hydroxylation at a Monoalkylated Benzene Ring. **Org Lett.**, v. 24, p. 262-267, 2022.

ZHAO, M-M., ZENG, K-W. Marine natural products with anti-inflammation effects. **Tradit. Med Res.**, v. 5, p. 252-260, 2020.

ZHELIFONOVA, V. P.; ANTIPOVA, T. V.; OZERSKAYA, S. M.; KOCHKINA, G. A., KOZLOVSKY, A. G. Secondary Metabolites of *Penicillium* Fungi Isolated from Permafrost Deposits as Chemotaxonomic Markers. **Mikrobiol.**, v. 78, p. 393-398, 2009.

ZHENG, C. J.; LIAO, H. X.; MEI, R. Q. *et al.* Two new benzophenones and one new natural amide alkaloid isolated from a mangrove-derived Fungus *Penicillium citrinum*. **Nat Prod Res.**, v. 33, p. 1127-1134, 2018.

ZHUKOVA, N. V.; ELISEIKINA, M. G. Symbiotic bacteria in the nudibranch mollusk *Dendrodoris nigra*: Fatty acid composition and ultrastructure analysis. **Mar Biol.**, v. 159, p. 1783-1794, 2012.

ZOU, Y.; GARCIA-BORRAS, M.; TANG, M. C.; HIRAYAMA, Y.; LI, D. H.; LI, L.; WATANABE, K.; HOUK, K. N.; TANG, Y. Enzyme-Catalyzed Cationic Epoxide Rearrangements in Quinolone Alkaloid Biosynthesis. **Nat Chem Biol.**, v. 13, p. 325-332, 2017.

ZOU, Y.; ZHAN, Z.; LI, D.; TANG, M.; CACHO, R. A.; WATANABE, K.; TANG, Y. Tandem prenyltransferases catalyze isoprenoid elongation and complexity generation in biosynthesis of quinolone alkaloids. **J Am Chem Soc.**, v. 137, p. 4980-4983, 2015.

ZUCCARO, A.; MITCHELL, J.I. Fungal communities of seaweeds. The fungal community, **CRC Press**, p. 533-579, 2005.

ZUCCARO, A.; SCHOCH, C.L.; SPATAFORA, J.W.; KOHLMAYER, J.; DRAEGER, S. Detection and identification of fungi intimately associated with the brown seaweed *Fucus serratus*. **Appl Environ Microbiol.**, v. 74, p. 931-941, 2008.

