

## ANÁLISE DE NOVAS AMINONAFTOQUINONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIMICOBACTERIANA E ANTI-INFLAMATÓRIA PARA O TRATAMENTO ADJUVANTE DA TUBERCULOSE PULMONAR SEVERA

Guilherme Augusto Machado Sales<sup>1\*</sup>; Camila Couto do Espírito Santo<sup>1</sup>; Sanderson Dias Calixto<sup>1</sup>; Vinicius de Oliveira Mussi<sup>1</sup>; Daniela de Luna Martins<sup>2</sup>; Thatiana Lopes Biá Ventura Simão<sup>2</sup>; Elena Lassounskaia<sup>1</sup>

(1) Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro - UENF; (2) Universidade Federal Fluminense - UFF. \*e-mail para correspondência: guilhermeamsales@gmail.com.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde 10 milhões de pessoas adoececem de tuberculose (TB) por ano e, além disso, é uma das principais causas de morte por um único agente infeccioso. Com o surgimento de cepas resistentes aos medicamentos disponíveis, o desenvolvimento de novos fármacos com atividade anti-TB torna-se emergente. É descrito a presença de processos inflamatórios deletérios em pacientes hiper-ativos para TB, favorecendo a utilização de terapia adjuvante com abordagem anti-inflamatória. Assim, no âmbito de produtos bioativos, as aminonaftoquinonas desempenham uma atividade dual promissora. Objetivamos avaliar novas aminonaftoquinonas quanto à capacidade antimicobacteriana e anti-inflamatória através da inibição da produção de óxido nítrico (NO) e fator de necrose tumoral alpha (TNF- $\alpha$ ). Dez derivados de 2-Aminonaftoquinonas, nas concentrações de 25, 50, 100 e 200  $\mu$ M, foram avaliados quanto à capacidade antimicobacteriana frente às cepas de *M. tuberculosis*(Mtb) H<sub>37</sub>Rv e M299 e *M.kansasii*(Mkan) 12478 cultivadas por 5 dias a 37°C, na presença das amostras. A capacidade anti-inflamatória foi avaliada pela quantificação da produção de NO, TNF- $\alpha$  e citotoxicidade em macrófagos Raw 264.7, estimulados com lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) e tratados por 24h, com as mesmas amostras e concentrações descritas. Para análise do crescimento intracelular, macrófagos Raw 264.7 foram infectados com Mtb H<sub>37</sub>RV e tratados com as amostras por 4 dias, após isso as células foram lisadas e as bactérias estriadas em meio sólido por 21 dias e feita a contagem de colônias formadas (CFU). A avaliação foi feita por One-Way ANOVA e Teste de Tukey. Duas amostras de 2-Aminonaftoquinonas destacaram-se quanto ao potencial antimicobacteriano e anti-inflamatório com concentração inibitória micobacteriana(MIC<sub>50</sub>) 27,2  $\pm$  1,0 $\mu$ M e 30,4  $\pm$  1,0  $\mu$ M, para a cepa H<sub>37</sub>Rv; 23,3  $\pm$  1,2 $\mu$ M e 18,5  $\pm$  1,3 $\mu$ M para a cepa M299; 77,9  $\pm$  1,4  $\mu$ M e 20,5  $\pm$  1,2  $\mu$ M para a cepa 12478, respectivamente. A atividade anti-inflamatória foi observada pela capacidade inibitória da produção de NO e TNF- $\alpha$  pelos macrófagos Raw 264.7 estimulados com LPS, com concentração inibitória (IC<sub>50</sub>) 11,9  $\pm$  1,2 $\mu$ M e 18,1  $\pm$  1,0 $\mu$ M; 100,3  $\pm$  1,2  $\mu$ M e 103,1  $\pm$  1,1  $\mu$ M, respectivamente. O MIC<sub>50</sub> do CFU foi 13,2  $\pm$  1,1  $\mu$ M e 4,8  $\pm$  1,2  $\mu$ M, respectivamente. Esses dados corroboram com outros trabalhos que sugerem que as naftoquinonas sejam bloqueadores de receptores purinérgicos e ao mesmo tempo possíveis ligantes específicos de topoisomerases das micobactérias. Concluímos que as 2-aminonaftoquinonas são promissoras quanto à atividade antimicobacteriana e anti-inflamatória na busca de novos fármacos para o tratamento da tuberculose pulmonar grave.

Palavras-chaves: Aminonaftoquinonas. Anti-Inflamatórios. Tratamento Adjuvante. Tuberculose Pulmonar Severa.