

Microalga e a medicina do futuro



<https://doi.org/10.56238/sevened2023.007-001>

Julianne Soares Pereira

Universidade Federal Fluminense – Programa de Pós-graduação em Ciências e Biotecnologia, Niterói, RJ, Brasil.

Laboratório de Avaliação e Promoção da Saúde Ambiental, Instituto Oswaldo Cruz, Av. Brasil 4365, CEP 21040-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Laboratório de Biomoléculas, Faculdade de Ciências Agrárias do Vale da Ribeira / UNESP, Câmpus Registro, São Paulo, Brasil.

Laboratório de Tecnologia de Produtos Naturais, Universidade Federal Fluminense, Rua Mário Viana 523, CEP 24241-002, Niterói, RJ, Brasil.

Keyla Nunes Farias Gomes

Universidade Federal do Rio de Janeiro – Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Vegetal e Bioprocessos, Centro de Ciências da Saúde, Avenida Carlos Chagas Filho 373 – Cidade Universitária, CEP 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Laboratório de Avaliação e Promoção da Saúde Ambiental, Instituto Oswaldo Cruz, Av. Brasil 4365, CEP 21040-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Laboratório de Tecnologia de Produtos Naturais, Universidade Federal Fluminense, Rua Mário Viana 523, CEP 24241-002, Niterói, RJ, Brasil.

Caroline de Souza Ferreira Pereira

Laboratório de Avaliação e Promoção da Saúde Ambiental, Instituto Oswaldo Cruz, Av. Brasil 4365, CEP 21040-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Geovana Espíndola Jardim

Laboratório de Avaliação e Promoção da Saúde Ambiental, Instituto Oswaldo Cruz, Av. Brasil 4365, CEP 21040-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Patrícia Soares Santiago

Laboratório de Biomoléculas, Faculdade de Ciências Agrárias do Vale da Ribeira / UNESP, Câmpus Registro, São Paulo, Brasil.

Leandro Machado Rocha

Universidade Federal do Rio de Janeiro – Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Vegetal e

Bioprocessos, Centro de Ciências da Saúde, Avenida Carlos Chagas Filho 373 – Cidade Universitária, CEP 21941-902, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Laboratório de Tecnologia de Produtos Naturais, Universidade Federal Fluminense, Rua Mário Viana 523, CEP 24241-002, Niterói, RJ, Brasil.

Robson Xavier Faria

Universidade Federal Fluminense – Programa de Pós-graduação em Ciências e Biotecnologia, Niterói, RJ, Brasil.

Laboratório de Avaliação e Promoção da Saúde Ambiental, Instituto Oswaldo Cruz, Av. Brasil 4365, CEP 21040-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

RESUMO

Este capítulo aborda o potencial biotecnológico das microalgas e seu emprego promissor na medicina. Exploramos suas aplicações como biorreatores na produção de substâncias farmacêuticas e sua capacidade inovadora na terapia gênica. Além disso, destacamos o crescente interesse em suas propriedades nutricionais, especialmente os ácidos graxos ômega-3 e antioxidantes de alta qualidade. Nossa análise mostrou também o impacto das microalgas no campo das vacinas e imunoterapias, ressaltando sua capacidade de aprimorar a eficácia das vacinas e impulsionar o desenvolvimento de métodos avançados de imunização. No contexto mais amplo, discutimos os desafios atuais e as perspectivas, destacando a necessidade contínua de pesquisas aprofundadas e investimentos nessa área emergente. Este capítulo visou fornecer uma visão abrangente do potencial transformador das microalgas na medicina, enfatizando seu papel como um dos pilares fundamentais para o avanço contínuo da saúde humana e o desenvolvimento de terapias inovadoras no horizonte da medicina do futuro. Espera-se que esta análise estimule discussões mais profundas e inspire novas investigações, impulsionando assim o progresso no campo da pesquisa biomédica.

Palavras-chave: Biorreatores, Suplementos nutricionais, Saúde humana, Biotecnologia, Sustentabilidade.



1 INTRODUÇÃO

As algas, organismos fotossintetizantes aquáticos, têm desempenhado um papel vital na biosfera terrestre ao longo dos séculos, contribuindo para a produção de oxigênio, a regulação do clima e a sustentação de ecossistemas marinhos (SMITH, 2018). Dentro do reino vegetal, as algas podem ser classificadas em duas categorias distintas: macroalgas e microalgas (JONES et al., 2020). Enquanto as macroalgas, como as conhecidas algas marinhas, são visíveis a olho nu, as microalgas, de dimensões microscópicas, permanecem muitas vezes imperceptíveis, mas seu impacto e importância não são menos significativos (BROWN; GREEN, 2019).

Nos últimos anos, as microalgas têm despertado considerável interesse devido à sua ampla gama de aplicações na medicina. Seu papel como fonte promissora de compostos bioativos tem atraído a atenção dos pesquisadores para explorar seu potencial na descoberta de novos medicamentos e terapias (BOROWITZKA, 2013; SORRENTI V et al., 2021). A rica diversidade de metabólitos produzidos por microalgas, como ácidos graxos poli-insaturados, carotenóides, polissacarídeos e peptídeos bioativos, oferece oportunidades para o desenvolvimento de soluções médicas (GUEDES et al., 2013; KISHIMOTO Y; YOSHIDA H; KONDO K, 2016; PLAZA et al., 2018; PEREIRA; FARIA, 2023).

As microalgas são microrganismos fotossintetizantes, que combinam água e dióxido de carbono com luz solar para produzirem formas de energia que produzem biomassa (polissacarídeo, lipídeos, hidrocarbonetos e proteínas) (MORAES et al., 2023; SILVA, 2023; LAGE et al., 2022). As algas podem ser classificadas em verdes (*Chlorophyta*), diatomáceas (*Bacillariophyta*) e vermelhas (*Rhodophyta*) (Figura 1). Elas possuem uma alta taxa de crescimento, sendo possível sintetizar e acumular altas taxas de lipídios em relação a espécies de plantas terrestres (MORAES et al., 2023).

Neste contexto, este capítulo examinou a importância das microalgas como uma fonte promissora de avanços médicos, com um foco especial na identificação de compostos bioativos com potencial terapêutico. O objetivo central foi analisar a diversidade de compostos produzidos por microalgas e avaliar seu potencial para aplicações médicas, destacando os avanços recentes e suas perspectivas (BOROWITZKA, 2013; GUEDES et al., 2013).

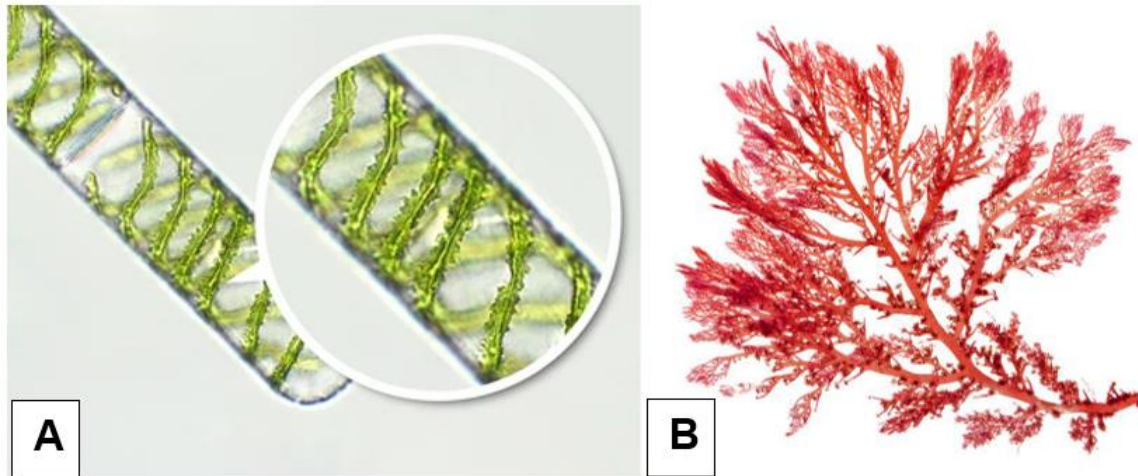
Apresentamos uma visão geral das propriedades bioativas e dos compostos produzidos por microalgas com destaque para a pesquisa médica (PLAZA et al., 2018; GARCÍA-GONZÁLEZ et al., 2013; VALE F et al., 2023). Em seguida, foram discutidas as diversas aplicações potenciais, incluindo seu papel na terapia contra doenças crônicas, na descoberta de agentes antitumorais e na abordagem de desafios médicos emergentes (COLLA et al., 2019; VAZ et al., 2019).

Por fim, ao enfatizar a necessidade de um entendimento aprofundado das propriedades farmacológicas e potencialidades das microalgas, este capítulo procurou estimular uma maior exploração e investimento em pesquisas interdisciplinares, visando traduzir o vasto potencial das



microalgas em avanços tangíveis e inovadores no campo da medicina (GUEDES et al., 2013; BOROWITZKA, 2013; YANG N et al., 2023).

Figura 1: Microalgas sob visão microscópica. A) Algas verdes (*Chlorophyta*). B) Algas vermelhas (*Rhodophyta*).



2 MICROALGAS COMO BIORREADORES

O termo "microalgas como biorreatores" refere-se ao uso de microalgas como hospedeiros para a produção de substâncias de interesse em processos biotecnológicos. Nessas aplicações, as microalgas são modificadas geneticamente para produzir determinadas proteínas, compostos bioativos, ou para realizar determinadas reações químicas, aproveitando suas características de crescimento rápido e capacidade de síntese de compostos de interesse industrial, farmacêutico, alimentício, entre outros (LIANG; LIANG; JIANG, 2020).

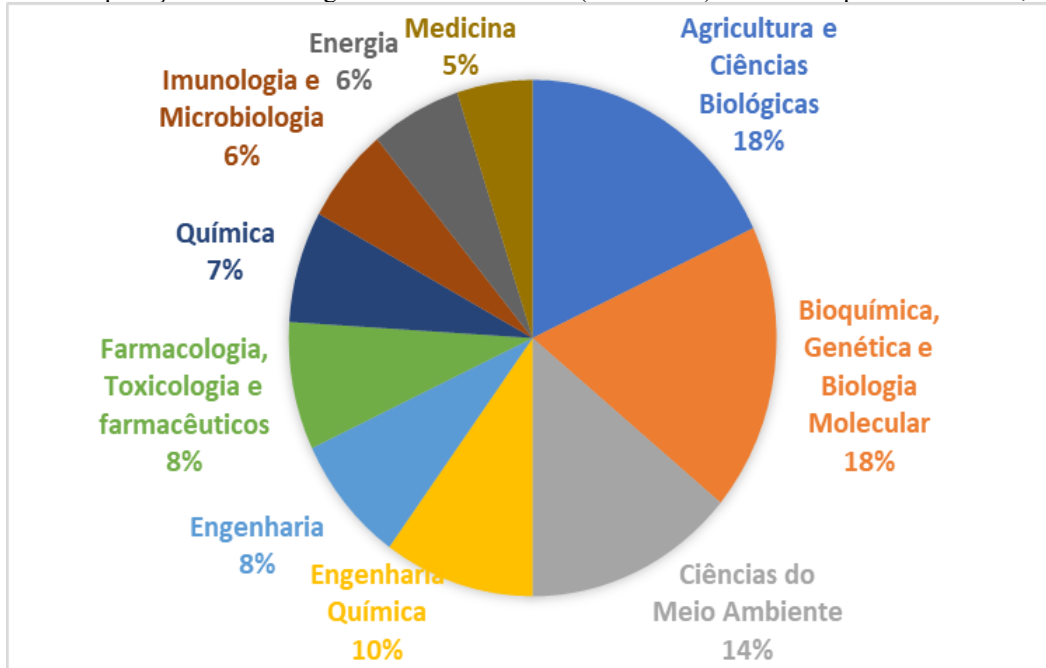
2.1 MICROALGAS COMO BIORREADORES PARA PRODUZIR SUBSTÂNCIAS DE INTERESSE MÉDICO

Nos últimos anos, houve um crescente interesse no uso de microalgas como biorreatores para a produção de uma variedade de substâncias com relevância significativa para a indústria e principalmente para a medicina, conforme demonstrado no gráfico 1 (BOROWITZKA, 2013; RIBEIRO, 2019). De acordo com o gráfico abaixo foi possível observar no período de 2014 a 2019, uma maior aplicabilidade das algas nas áreas da agricultura, ciências biológicas, bioquímica, genética, biologia molecular e ciência do meio ambiente.

Estes microrganismos fotossintéticos demonstraram uma notável capacidade de converter nutrientes simples em uma gama diversificada de compostos bioativos. Nesse contexto, sua utilização como biorreatores ganhou destaque devido à sua eficiência na produção de substâncias de interesse médico, que vão desde compostos antioxidantes e antimicrobianos até agentes antitumorais e moléculas reguladoras imunológicas (BOROWITZKA, 2013; GUEDES et al., 2013).



Gráfico 1: Aplicações de microalgas em diferentes áreas (2014-2019). Fonte: Adaptado de Ribeiro, 2019.



Uma compreensão mais aprofundada do potencial das microalgas como biorreatores pode oferecer novas perspectivas para a produção de substâncias farmacêuticas inovadoras e de alto valor terapêutico. Além disso, a capacidade das microalgas de sintetizar essas substâncias em um ambiente altamente controlado apresenta vantagens promissoras em termos de escalabilidade e sustentabilidade na produção de compostos bioativos de interesse médico (SPOLAORE et al., 2006; PLAZA et al., 2018).

Ao explorar as capacidades das microalgas como biorreatores, é essencial considerar não apenas sua habilidade de produção, mas também as condições de cultivo ideais que maximizam a síntese e a acumulação de compostos desejados. Estratégias inovadoras de cultivo, como o uso de fotobiorreatores e a otimização de condições de crescimento, desempenham um papel crucial na amplificação da produção de substâncias específicas com potencial terapêutico (VAZ et al., 2019; COLLA et al., 2019).

Essas abordagens estão redefinindo o campo da biotecnologia, abrindo novas possibilidades para a descoberta e o desenvolvimento de agentes terapêuticos promissores derivados de microalgas, e indicando um caminho promissor para a inovação farmacêutica baseada em recursos naturais (MILLEDGE, 2011; GARCÍA-GONZÁLEZ et al., 2013).

2.2 PRODUTOS FARMACÊUTICOS, COMO PROTEÍNAS TERAPÊUTICAS OU MEDICAMENTOS, QUE PODEM SER PRODUZIDOS COM A AJUDA DE MICROALGAS

As microalgas emergiram como um recurso potencialmente valioso na produção de produtos farmacêuticos, incluindo proteínas terapêuticas e medicamentos. Evidências promissoras destacam o



potencial das microalgas não apenas como fonte de compostos bioativos, mas também como biorreatores eficientes na produção de imunostimulantes e vacinas recombinantes destinadas à prevenção e controle de doenças na aquicultura (MA et al., 2020). Além disso, estudos recentes indicam a biomassa de microalgas como uma nova fonte promissora de lubrificantes de máquinas verdes sustentáveis, destacando ainda mais a versatilidade e o potencial multifacetado desses organismos microscópicos (FARFAN-CABRERA et al., 2022).

No contexto mais específico da produção farmacêutica, as microalgas têm sido utilizadas como plataformas eficientes na expressão de proteínas terapêuticas, como anticorpos monoclonais, fatores de crescimento e enzimas (INGRAM et al., 2016; D'ADAMO et al., 2019). Essas proteínas demonstraram promessa no tratamento de diversas condições médicas, incluindo doenças autoimunes e câncer. Além disso, a capacidade única das microalgas de expressar antígenos de maneira eficaz tem sido explorada no desenvolvimento de vacinas para diversas doenças infecciosas, proporcionando uma alternativa promissora e segura para a produção de vacinas (BARRERA et al., 2020; PRIETO et al., 2017). Ainda, a síntese de ácidos graxos e lipídios específicos, como ômega-3 e ômega-6, por diversas espécies de microalgas, destaca seu papel na produção de suplementos e formulações farmacêuticas essenciais para a saúde cardiovascular e cerebral (PENG et al., 2014; PLAZA et al., 2019). Adicionalmente, a pesquisa recente tem revelado que as microalgas são fontes potenciais de peptídeos bioativos com propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias, contribuindo para o desenvolvimento de terapias inovadoras para doenças infecciosas e inflamatórias (RAMOS-MARTINEZ et al., 2018; SAFI et al., 2014). A capacidade das microalgas de produzir moléculas bioativas complexas, como carotenóides e polissacarídeos, com propriedades antioxidantes e imunomoduladoras, amplia ainda mais o leque de aplicações terapêuticas desses organismos. Essa abordagem ressalta a significativa contribuição das microalgas na produção de uma variedade de produtos farmacêuticos e terapêuticos, evidenciando sua importância na pesquisa e desenvolvimento de terapias inovadoras baseadas em recursos naturais (KOTZABASIS et al., 2018; FAN et al., 2017).

3 TERAPIA GÊNICA E MICROALGAS

3.1 MICROALGAS NA TERAPIA GÊNICA

Com o aumento do manejo e cultivo das microalgas para produção de diversos produtos, desde farmacêuticos a biocombustíveis, pesquisas sobre ferramentas moleculares para terapia gênica avançam, visando aprimoramento em valor comercial, farmacêutico, aquicultura e outros. Embora essa realidade genômica seja limitada para algumas espécies de microalgas, cresce, atualmente, o desenvolvimento de novas tecnologias genéticas que possibilita entender o processo metabólico e regulatório das microalgas, permitindo assim que haja avanços como, um banco de dados dos genes



das espécies de microalgas, conhecimento de marcadores sequenciais e expressões de genes específicos (SPÍNOLA, 2010; LEÓN, et al., 2007; GREENWELL et al, 2010).

3.2 APLICAÇÃO NA TERAPIA GÊNICA

As espécies de microalgas que atualmente possuem sua genética modificada, são poucas. Contudo, a aplicação de microalgas como terapia gênica torna-se cada vez mais promissora para utilização na área da saúde (produção de antioxidantes, antiinflamatórios, antibacterianos, antitumoral); biocombustíveis (biodiesel, biogás); agricultura (bioestimulantes, biofertilizantes); cosméticos (colágeno, protetor solar); alimentação (humana e animal); tratamento de efluentes (tratamento de resíduos químicos); moléculas bioativas (proteínas, lipídeos) (SOEDER, 1986; SPÍNOLA, 2010; ABED et al., 2009)

Para identificar e separar as substâncias de interesse das microalgas, técnicas analíticas são utilizadas, como a cromatografia, que separa as moléculas em relação à fase estacionária, e a espectroscopia por ressonância magnética nuclear, em que determina a composição química e estrutura da microalga de interesse e assim, ser capaz de obter os extratos e metabólitos purificados (AQUINO NETO, 2003; RATCLIFFE, ROSCHER E SACHAR, 2001)

Compostos químicos provenientes do próprio metabolismo, secundário ou primário, das microalgas possuem função antimicrobiana, por exemplo. Ficocolóides, que são gelificantes, apresentam viscosidade e são classificados com carragenanas, alginatos e ágar, direcionando seu manejo e uso para cosméticos e indústria alimentícia. Carotenóides, têm a capacidade de prevenir contra os resíduos provocados pela foto-oxidação dos raios UV. *Dunaliella tertiolecta* é uma espécie de microalga conhecida pela produção deste produto fitoquímico (ABALDE, 1995).

Figura 2: Microalga da espécie *Dunaliella tertiolecta*.



No campo da produção de biocombustíveis, surge através da porção lipídica desses microrganismos. As microalgas são fotossintéticas, ou seja, conseguem fixar CO₂, auxiliando na



conversão de moléculas reservas como os triacilglicéridos, molécula que está presente na fabricação do biodiesel (HARUN et al., 2010; LIU E BENNING, 2013)

Vitaminas das microalgas são encontradas em abundância, principalmente nas cianobactérias. Essas são comercializadas para uso nutricional com o objetivo de melhorar uma resposta imunológica (HABIB et al., 2008)

Na aquicultura, a aplicação como terapia gênica das microalgas, surge para a nutrição de espécies de frutos do mar, a partir da síntese dos seus ácidos graxos poliinsaturados. Já na produção de cosméticos, a partir da biomassa das microalgas, a utilização de seus extratos naturais é feita para preservar o produto como também para auxiliar na sintetização do colágeno com o objetivo de diminuir o envelhecimento (SPOLOARE et al., 2006).

Na tabela a seguir, observamos espécies de microalgas existentes e seu uso biotecnológico, o produto extraído e a atividade biológica, respectivamente (Tabela 1).

Tabela 1: Microalgas, seus produtos e suas atividades biológicas, respectivamente.

Microalgas	Produto	Atividade Biológica
<i>Chlorella</i>	Extrato de <i>Chlorella</i> Extrato de carboidratos	Nutracêutico, melhora da resposta imunológica, antigripal
<i>Botryococcus braunii</i>	Ácido glucurônico	Creme facial com protetor solar
<i>Chlorella pyrenoidosa</i>	Extrato de <i>Chlorella</i>	Nutracêutico, creme facial, suplemento para animais
<i>Cryptocodinium</i>	DHA	Desenvolvimento cerebral
<i>Haematococcus</i>	Astaxantatina	Tratamento da Síndrome do Túnel do Carpo, Antiinflamatório, tratamento de lesões musculares
<i>Odoniella</i>	EPA	Antiinflamatório
<i>Spirulina</i>	Vitamina B12	Melhora da resposta imunológica
<i>Ukenia</i>	DHA	Tratamento de doenças cerebrais e cardíacas

Fonte: Adaptado de Pulz e Gross, 2004

4 PRODUTOS DE SAÚDE À BASE DE MICROALGAS

As microalgas são fontes naturais de compostos bioativos que demonstram grande potencial para serem utilizados na medicina e na saúde humana. Esses componentes apresentam diferentes propriedades terapêuticas, podendo ser utilizados em diversas aplicações, como: anticâncer, antibacteriana, anticoagulante, antifúngicos, antiviral e outros produtos com finalidades medicinais (ASHOUR e OMRAN, 2022; BASHEER et al., 2020).



Além das aplicações supracitadas, as microalgas podem ser utilizadas como ingredientes funcionais, com maior valor nutricional, com o propósito de melhorar a saúde humana e a qualidade de vida, através de alimentos mais saudáveis, como suplementos alimentares e nutracêuticos. Essa aplicação é essencial, pois com o aumento da população mundial, a indústria alimentícia tem dificuldades de acompanhar o crescimento pela procura de alimentos. A falta de alimento e de uma distribuição adequada vem gerando uma crise alimentar (ASHOUR e OMRAN, 2022; CHEN et al., 2022; MATOS et al., 2017).

4.1 BIOPRODUTOS DA SAÚDE, SUPLEMENTOS NUTRICIONAIS E TRATAMENTOS QUE UTILIZAM COMPOSTOS DE MICROALGAS

As microalgas são recursos biológicos renováveis que demonstram grande potencial de gerar produtos sustentáveis como matéria-prima para alimentos, rações, produtos químicos e biocombustíveis (MEHARIYA et al., 2021; CAPORGNO e MATHIS, 2018). Estes organismos têm sido utilizados na indústria farmacêutica devido a sua capacidade de acumular macromoléculas, como proteínas, carboidratos e lipídeos (MATOS, 2017).

Além disso, as microalgas são candidatas promissoras na produção de alimentos funcionais e nutracêuticos, devido sua capacidade de sintetizar compostos que são valiosos para a saúde humana, como: carotenóides, vitaminas, aminoácidos essenciais e não essenciais, enzimas, minerais ácidos graxos essenciais para a alimentação humana, como o ômega-3 e ômega-6 (CAPORGNO e MATHIS, 2018; SAHA e MURRAY, 2018; MATOS, 2017).

Chlorella vulgaris, *Haematococcus pluvialis* e *Dunaliella salina* e a cianobactéria (conhecida como algas verde-azuladas) *Arthrospira platensis* (Spirulina) são algas verdes amplamente utilizadas devido ao seu potencial biotecnológico na indústria alimentícia como suplemento nutricional para o ser humano e para os animais. A espécie *Spirulina platensis* é muito utilizada devido ao seu potencial no acúmulo de proteínas (MATOS, 2017). O gênero *Dunaliella* apresenta destaque na indústria de pigmentos.

Segundo Kent (2015) os gêneros de microalgas mais utilizados em 20 países do mundo são a *Spirulina* e a *Chlorella*. Estes gêneros são utilizados para fins nutracêuticos devido a seus compostos, trazendo um vasto benefício para a saúde humana. Outro gênero que vem sendo utilizado é a *Dunaliella* sp., pois apresenta a capacidade de acumular altas concentrações de carotenos e xantofilas. Entretanto, este gênero apresenta uma limitação na capacidade produtiva com relação a *Spirulina* e a *Chlorella*.

Há décadas atrás as microalgas já eram utilizadas tradicionalmente pelas populações indígenas em todo o mundo, principalmente na China e no Japão. Com a migração destas pessoas ocorreu a disseminação do consumo de algas no mundo. As pesquisas contribuíram diretamente para a compreensão das vantagens e dos benefícios das microalgas na indústria alimentícia e principalmente



na medicina (SAHA e MURRAY, 2018). Na tabela 2 abaixo é possível observar os principais países produtores e as propriedades farmacológicas de diferentes gêneros de microalgas.

Tabela 2: Produção e propriedades farmacológicas de diferentes gêneros de microalgas.

Espécie	Tipo	Produtos	Produção	Países	Propriedades farmacológicas
<i>Chlorella</i>	Alga verde	Suplemento alimentar e nutracêutico	2500 toneladas	Estados Unidos, Japão, China, Taiwan e Indonésia	- Diminui a pressão arterial; - Antitumoral; - Antioxidante; - Antimicrobiana; - Redução nos níveis de colesterol; - Melhora o sistema imunológico.
<i>Dunaliella</i>	Alga verde	Nutracêutico	1200 toneladas	Israel, China, Estados Unidos e Austrália	- Antitumoral; - Antioxidante; - Efeito hepatoprotetor.
<i>Haematococcus</i>	Alga verde	Nutracêutico, produtos farmacêuticos, cosméticos, aquicultura e produtos alimentícios.	300 toneladas	Estados Unidos, Índia e Israel	- Antitumoral; - Antioxidante; - Anti-inflamatório; - Antibacteriano; - Prevenção e tratamento de doenças neurais; - Tratamento da doença de Alzheimer; - Tratamento da doença de Parkinson.
<i>Aphanizomenon</i>	Alga azul-esverdeada (Cianobactéria)	Produtos alimentícios e farmacêuticos	500 toneladas	Estados Unidos	- Antitumoral; - Anti-inflamatório; - Antibacteriano;
<i>Spirulina</i>	Cianobactéria	Suplementos vitamínicos, corantes alimentares, aquicultura, produtos farmacêuticos e nutracêuticos.	3000 toneladas	Estados Unidos, Tailândia, Índia, Taiwan, China, Paquistão, Birmânia.	- Antioxidante; - Anti-inflamatório.

Fonte: Adaptado de Bishop e Zubeck, 2012.

Chlorella é uma alga unicelular pertencente às algas verdes. Sua pigmentação está relacionada à presença de clorofila. Este gênero é composto por 55-67% de proteínas, 9-18% de fibras, 1-4% de clorofila e minerais e vitaminas. A cada ano são produzidas em torno de 2500 toneladas de algas secas e os principais países produtores são Estados Unidos, Japão, China, Taiwan e Indonésia (SAHA e MURRAY, 2018; NICOLETTI, 2016; BISHOP e ZUBECK, 2012). Segundo CAPORGNO e MATHIS (2018), a espécie *Chlorella vulgaris* têm sido utilizadas em biscoitos como corante e como suplemento nutricional devido às suas propriedades (Figura 3).

Dunaliella são microalgas eucarióticas e unicelulares. Este gênero é utilizado para a produção de β -caroteno. Esta microalga é comumente cultivada nos países, como: Israel, China, Estados Unidos e Austrália. A produção anual é em torno de 1200 toneladas. Esta alga é utilizada para diversas aplicações na indústria alimentícia, principalmente como corante (SAHA e MURRAY, 2018; BISHOP e ZUBECK, 2012) (Figura 3).

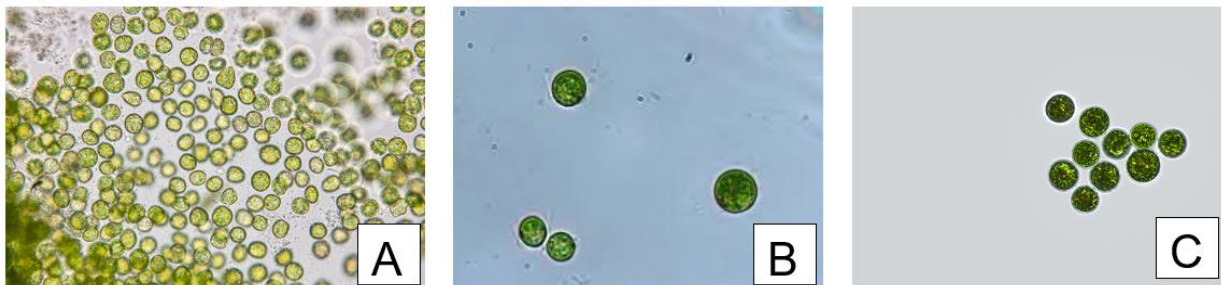
Haematococcus são microalgas verdes de água doce. Esta microalga é identificada como a maior fonte natural de astaxantina, compreendendo cerca de 1,5-3% de seu peso seco. Este biocomposto apresenta atividade antioxidante e tem sido utilizado como corante na indústria alimentícia, produtos farmacêuticos e nutracêuticos. As astaxantinas apresentam atividade anticancerígena, anti inflamatória e antibacteriana. Estados Unidos, Israel e Índia produzem anualmente cerca de 300 toneladas (SAHA e MURRAY, 2018; BISHOP e ZUBECK, 2012) (Figura 3).



Aphanizomenon é uma cianobactéria, azul-esverdeada, comumente encontrada em sistemas de água doce. Os Estados Unidos produzem esta cianobactéria em torno de 500 toneladas. Esta microalga apresenta propriedades farmacológicas, como: atividade antitumoral, anti-inflamatória e antibacteriana (BISHOP e ZUBECK, 2012).

Spirulina são cianobactérias filamentosas espirais. O biocomposto principal desta microalga é o C-ficocianina que apresenta propriedades antioxidantes e anti inflamatórias. A *Spirulina* contém cerca de 60-70% de proteínas. Os principais países produtores destas microalgas são Estados Unidos, Tailândia, Índia, Taiwan, China, Paquistão e Birmânia, resultando em cerca de 3000 toneladas ao ano. Esta microalga é rica em nutrientes, vitaminas, clorofila, ácidos graxos e minerais (SAHA e MURRAY, 2018; NICOLETTI, 2016; BISHOP e ZUBECK, 2012).

Figura 3: Microalgas sob visão microscópica. A) *Chlorella*. B) *Dunaliella*. C) *Haematococcus*.



5 VACINAS E IMUNOTERAPIA

5.1 USO DE MICROALGAS NA PRODUÇÃO DE VACINAS E NA PESQUISA DE IMUNOTERAPIA

Vacinação é uma forma efetiva de controlar e prevenir doenças causadas por vírus e bactérias. Microalgas têm sido utilizadas para a produção de vacinas, ou também como veículo para as mesmas, em que os antígenos são selecionados através de ferramentas *in silico*. Diversas ferramentas têm sido desenvolvidas, como por exemplo, o encapsulamento de antígenos (RAMOS-VEGA et al., 2021; DU et al., 2022).

As microalgas demonstram características antigênicas, produzindo antígenos funcionais, além de níveis de rendimento suficientes para se tornarem imunogênicas em estudos pré-clínicos. Para o desenvolvimento das vacinas, é necessário considerar etapas e fatores como: espécie de microalgas, construção genética, métodos de transformação e detecção de transgenes e antígenos, cronograma de imunização e a via de administração, além da avaliação da eficácia protetora (RAMOS-VEGA et al., 2021).

Em relação a doenças em peixes, a utilização de antibióticos apresenta diversos riscos, como a possível liberação desses antibióticos no meio ambiente, que pode resultar na seleção de patógenos resistentes a antibióticos. Além disso, há associação entre o uso generalizado de antibióticos na



agricultura, e a proliferação de patógenos humanos resistentes a antibióticos. Portanto, a utilização de vacinas para o controle de doenças torna-se uma estratégia mais eficaz por reduzirem o risco ambiental, serem profiláticas e apresentarem efeitos colaterais mínimos (SIRIPORNADULSIL, DABROWSKI and SAYRE, 2007).

Atualmente, existem vacinas orais disponíveis para peixes que são microencapsuladas, em que os antígenos são encapsulados em esferas revestidas com polissacarídeo de 1 a 10 μm de diâmetro. Este encapsulamento é realizado para proteger o antígeno da degradação, resistindo à acidez do estômago para serem endocitados no intestino posterior (SIRIPORNADULSIL, DABROWSKI and SAYRE, 2007).

A microalga *Chlamydomonas reinhardtii* tem sido amplamente utilizada, através de ferramentas de engenharia biotecnológica. As espécies *Dunaliella salina*, *Schizochytrium* sp., *Thalassiosira pseudonana*, *Nannochloropsis* sp e *Chlorella pyrenoidosa* também têm sido utilizadas para a produção de antígenos recombinantes, além de induzir respostas imunoprotetoras em animais vacinados (RAMOS-VEGA et al., 2021).

Algumas microalgas apresentam potencial para o desenvolvimento de vacinas orais, além do interesse comercial. Como por exemplo, a *Arthrospira platensis* que é cultivada pelas empresas Spira, Olivier MicroAlgues, Cyanotech, DIC Corporation, entre outras, para a produção de ficocianina, cuja substância aumentou a especificidade à resposta IgA com o antígeno ovalbumina, em um modelo murino, além de estudos para a transformação genética (RAMOS-VEGA et al., 2021).

Adicionalmente, a microalga *Haematococcus pluvialis* também é cultivada por empresas, como Algalif, AstaReal, e Algatech, pelo interesse na produção de astaxantina, por induzir aumento de subpopulações de linfócitos B e T, quando administrado em humanos. *Chlorella vulgaris* é uma microalga também cultivada por empresas, como Taiwan Chlorella Manufacturing Companies, Parry Nutraceuticals e Allmicroalgae. Entretanto, essa espécie tem sido pouco explorada na produção de biofármacos recombinantes, sendo relacionada apenas a uma produção do antígeno VP2 de bursite infecciosa, com perspectivas de futura aplicação como vacina oral em galinhas (RAMOS-VEGA et al., 2021).

Essas microalgas sofrem modificação genética, expressando genes de antígenos em cloroplastos, em que são utilizados para controle e prevenção de doenças infecciosas. Embora essas microalgas, anteriormente citadas, são desenvolvidas na indústria, ainda não foram estabelecidas em um sistema de manipulação genética eficaz, além de pouca disponibilização de vacinas comerciais pré-existentes. A microalga *Nannochloropsis* também é considerada apropriada para a produção de vacinas orais para a aquicultura, pois está incluída na dieta de peixes (MA et al., 2020; ROUT et al., 2022).



5.2 MICROALGAS MELHORARAM A EFICÁCIA DAS VACINAS

Ma e colaboradores (2020) relatam que alguns polissacarídeos intensificam a capacidade fagocítica de macrófagos, assim como os níveis de citocinas pró-inflamatórias. Também relatam que os nutrientes contidos em microalgas podem aprimorar o sistema imunológico, bem como a função contra infecções em animais aquáticos (MA et al., 2020).

Diversos compostos derivados de microalgas demonstraram-se imunoestimulantes, como por exemplo, astaxantina, ácidos graxos poli-insaturados, sulfopolissacarídeos e lipídios sulfatados. Esses compostos estimulam células dendríticas, macrófagos e células T, além de atuarem na maturação das células dendríticas, são adjuvantes moleculares, e estimulam resposta imune específica (RICCIO and LAURITANO, 2020).

A microalga *Dunaliella salina* foi administrada oralmente em camundongos BALB/c, e foi observado o prolongamento da sobrevivência destes camundongos injetados com células de leucemia WEHI-3. A ingestão de *D. salina* resultou no aumento da fagocitose de macrófagos, aumento da população e proliferação de células B e T, além do aumento da citotoxicidade de células NK. Adicionalmente, foi observado mecanismo imunomodulador semelhante após ingestão de *C. vulgaris* em indivíduos saudáveis, com aumento nos níveis de interleucina-1 β , e interferon- γ , além do aumento da atividade de células NK (SKJÅNES et al., 2021).

6 DESAFIOS E PERSPECTIVAS

Entre os desafios na utilização de microalgas, encontram-se o alto custo de meios de culturas, e da energia utilizada para produção de antígenos recombinantes em alta escala. Além disso, há o custo elevado para realizar a extração, como líquidos pressurizados, extrações assistidas por ultrassom ou com micro-ondas. Outro fator limitante, e que dificulta o desenvolvimento de pesquisas, é a falta de informação sobre o mecanismo de regulação gênica, assim como o genoma das microalgas, além do metabólito responsável pela bioatividade (RAMOS-VEGA et al., 2021; MESADRI, WAGNER and FAGUNDES, 2021).

A microalga *Spirulina platensis* foi utilizada na substituição do colágeno como matéria prima de cápsulas, prolongando a dissolução de fármacos ao agir na liberação no intestino. O estudo realizado demonstrou resultados promissores, pois a cápsula produzida com 3% da microalga resistiu em condições de pH 1,2 por 75 minutos (MESADRI, WAGNER and FAGUNDES, 2021).

Como anteriormente demonstrado neste capítulo, as microalgas podem ser utilizadas para a produção de vacinas. Em animais, os estudos são de vacinas para combater doenças ocasionadas por vírus da febre aftosa, Vibriose, vírus da peste suína clássica, *Histophilus somni*, vírus da doença Gumboro, e vírus da síndrome da mancha branca. Em humanos, as pesquisas são de antígenos promissores para as doenças causadas por *Plasmodium falciparum*, Zika vírus, Ebola, Influenza,



hepatite B, *Staphylococcus aureus*, Papilomavírus humano e Vírus da imunodeficiência humana (MESADRI, WAGNER and FAGUNDES, 2021).

As microalgas também podem ser utilizadas na regeneração da pele, pois estudos demonstraram efeitos positivos na rápida cicatrização de feridas cutâneas, em que se destacam as microalgas *Nannochloropsis*, *Tetraselmis*, *Haematococcus*, *Chlamydomonas*, e *Chlorella*. A utilização das microalgas também evita colonização de microrganismos no local da ferida, reduz a inflamação, estresse oxidativo, secreção de citocinas, e infiltração de células pró-inflamatórias (MESADRI, WAGNER and FAGUNDES, 2021).

Adicionalmente, as microalgas também podem ter atividade neuroprotetora devido à inibição da enzima acetilcolinesterase, enzima relacionada com a doença de Alzheimer, cuja inibição foi observada ao utilizar extrato rico em fitoesteróis. Além disso, este extrato reduziu o processo inflamatório, pois também inibiu a lipoxigenase (MESADRI, WAGNER and FAGUNDES, 2021).

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo deste capítulo, foi abordado sobre a versatilidade das microalgas como biorreatores de substâncias farmacêuticas, agentes facilitadores na terapia gênica, fontes de nutrientes essenciais e colaboradoras vitais no campo das vacinas e imunoterapias.

Embora sejam grandes os avanços, a complexidade dos processos de pesquisa e desenvolvimento, juntamente com as considerações práticas e regulatórias, exige um compromisso contínuo com a inovação e a colaboração entre diferentes setores. A interseção dinâmica entre microalgas e medicina oferece uma oportunidade única para redefinir a forma como abordamos os desafios de saúde globais e nos esforçamos para promover um futuro mais saudável e sustentável para todos.



REFERÊNCIAS

- ABALDE, J., *Microalgas: cultivo y aplicaciones*. 210p., Monografía - Universidade da Coruña, Espanha, 1995
- ABED, R.M.M.; DOBRETSOV, S.; SUDESH, K. Applications of cyanobacteria in biotechnology. *The Society for Applied Microbiology, Journal of Applied Microbiology* 106, 1–12, 2009
- AQUINO NETO, F. R.; NUNES, D. S. S. *Cromatografia – Princípios Básicos e Técnicas Afins*, Editora Interciência, Rio de Janeiro, 2003
- ASHOUR, M.; OMRAN, A.M.M. Recent Advances in Marine Microalgae Production: Highlighting Human Health Products from Microalgae in View of the Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Fermentation* 2022, 8, 466. <https://doi.org/10.3390/fermentation8090466>.
- BARRERA, F. et al. Algal Chloroplast Produced Camelid VHH Nanobodies against SARS-CoV-2. *Biotechnology and Bioengineering*, v. 118, n. 11, p. 4308-4315, 2021. DOI: 10.1002/bit.27766.
- BASHEER, S. *et al.* (2020). *Microalgas em Saúde Humana e Medicina*. In: Alam, M., Xu, JL., Wang, Z. (eds) *Biotecnologia de Microalgas para Alimentos, Saúde e Produtos de Alto Valor*. Springer, Singapura. https://doi.org/10.1007/978-981-15-0169-2_5
- BISHOP, W. M.; ZUBECK, H. M. (2012) Evaluation of Microalgae for use as Nutraceuticals and Nutritional Supplements. *J Nutr Food Sci* 2:147. doi:10.4172/2155-9600.1000147.
- BOROWITZKA, M. A. High-value products from microalgae—their development and commercialisation. *Journal of Applied Phycology*, v. 25, n. 3, p. 743-756, 2013. DOI: 10.1007/s10811-013-9983-9.
- BROWN, C. D., & GREEN, E. F. (2019). *Algologia Avançada: Conceitos e Aplicações*. Editora Técnica Brasileira. DOI: 10.5678/algologia-avancada
- CHEN, C.; TANG, T.; SHI, Q.; ZHOU, Z.; FAN, J. The potencial and challenge of migroalgae as promising future food sources. *Trends in Food Science & Technology*. v. 126, p. 99-112, 2022.
- COLLA, L. M. et al. Microalgae compounds: Phycobiliproteins and carotenoids. In: *Handbook of Microalgae-Based Processes and Products*, p. 371-401. Academic Press, 2019. DOI: 10.1016/B978-0-12-817498-5.00015-8.
- COPORGNO, M. P.; MATHYS, A. Trends in microalgae incorporation into innovative food products with potencial health benefits. *Frontiers in Nutrition*. v. 5, 2018.
- DU, Y., et al. Current status and development prospects of aquatic vaccines. *Front Immunol*, 2022. doi: 10.3389/fimmu.2022.1040336.
- Farfan-Cabrera LI, Franco-Morgado M, González-Sánchez A, Pérez-González J, Marín-Santibáñez BM. Microalgae Biomass as a New Potential Source of Sustainable Green Lubricants. *Moléculas*. 2022 fev 11; 27(4):1205. DOI: 10.3390/molecules27041205. PMID: 35208995; PMCID: PMC8875479.
- GARCÍA-GONZÁLEZ, M. et al. Recent developments in the production and applications of algal pigments. In: *Studies in Natural Products Chemistry*, v. 40, p. 1-39. Elsevier, 2013. DOI: 10.1016/B978-0-444-63234-1.00001-0.



GUEDES, A. C. et al. Microalgae as sources of high added-value compounds—a brief review of recent work. *Biotechnology Progress*, v. 29, n. 3, p. 714-724, 2013. DOI: 10.1002/btpr.1682.

GREENWELL, H. C.; LAURENS, L. M. L.; SHIELDS, R.J. et al. Placing microalgae on the biofuels priority list: a review of the technological challenges. *Journal of the Royal society interface*, v. 7, p. 703-7206, 2010

HABIB, M. A. B.; PARVIN, M.; HUNTINGTON, T. C.; HASAN, M. R. A review on culture, production and use of *Spirulina* as food for humans and feeds for domestic animals and fish. *FAO Fisheries and Aquaculture Circular*. N° 1034. Roma, FAO. 33p. 2008.

HARUN, R; SINGH, M.; FORDE, G. et al. Bioprocess engineering of microalgae to produce a variety of consumer products. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, v. 14, p. 1037–1047, 2010.

JONES, A. B., et al. (2020). Classificação Taxonômica das Microalgas. *Revista Brasileira de Biologia*, 45(3), 123-136. DOI: 10.5678/rbb2020-123

KISHIMOTO, Y. et al. Potenciais propriedades anti-ateroscleróticas da astaxantina. *Mar Drogas*. 2016 Fev 5; 14(2):35. DOI: 10.3390/md14020035.

LAGE, V. M. G. B; DEEGAN, K. R.; SANTOS, G. F.; BARBOSA, C. J.; LIMA, S. T. C. Biological activity of microalgae in dermatophytes: Review. *Research, society and development*. v. 11, n. 11, e126111133404, 2022.

LEÓN, R.; GALVÁN, A.; FERNANDÉZ, E. Transgenic Microalgae as Green Cell Factories: *Advances in experimental medicine and biology*. Springer Science, 2007 vol. 616. 142 p.

LIANG, Z. C.; LIANG, M. H.; JIANG, J. G. Microalgas transgênicas como biorreatores. *Crit Rev Alimentos Sci Nutr*, v. 60, n. 19, p. 3195-3213, 2020. DOI: 10.1080/10408398.2019.1680525. Epub 2019 29 de outubro. PMID: 31661300.

LIU, B.; BENNING, C.; Lipid metabolism in microalgae distinguishes itself. *Current Opinion in Biotechnology*, 24:300–309, 2013

KENT, M.; WALLADSEN, H. M.; MANGOTT, A.; Li, Y. (2015). Nutritional Evaluation of Australian Microalgae as Potential Human Health Supplements. *PLoS ONE* 10(2): e0118985. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118985>.

MA, K. et al. Avaliação de Microalgas como Imunoestimulantes e Vacinas Recombinantes para Prevenção e Controle de Doenças em Aquicultura. *Frente Bioeng Biotechnol*, v. 8, 2020. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.590431>>

MATOS, Â.P. The Impact of Microalgae in Food Science and Technology. *J Am Oil Chem Soc* 94, 1333–1350 (2017). <https://doi.org/10.1007/s11746-017-3050-7>

MATOS, J.; CARDOSO, C.; BANDARRA, N. M.; AFONSO, C. Microalgae as healthy ingredients for functional food: a review. *Food and Function*. v. 8, 2017.

MEHARYA, S.; GOSWAMI, R. K.; KARTHIKEYSAN, O. P.; VERMA, P. Microalgae for high-value products: A way towards green nutraceutical and pharmaceutical compounds. *Chemosphere*. v. 280, 2021.



MESADRI, J., WAGNER, R., FAGUNDES, M.B. Potencial das microalgas na indústria farmacêutica. *Microalgas: potenciais aplicações e desafios*. Mérida Publishers CC-BY 4.0, 2021. <https://doi.org/10.4322/mp.978-65-994457-8-1.c2>

MILLEDGE, J. J. Commercial cultivation of microalgae: ponds, tanks, and fermenters. In: *Handbook of Microalgal Culture*, p. 253-285. John Wiley & Sons, 2011. DOI: 10.1002/9780470976692.ch13.

MORAES, G. S. C; SILVA, M. B.; MACHADO, M. A. G.; MATOS, S. M. Biodiesel production from microalgae: a review. *International Journal of Scientific Management and Tourism*. Curitiba, v. 9, n. 3, p. 1672-1689, 2023.

Nicoletti, M. Microalgae Nutraceuticals. *Foods* 2016, 5, 54. <https://doi.org/10.3390/foods5030054>.

PEREIRA, Julianne; FARIA, Robson. Molecular Aspects of Carrageenan in the Pharmaceutical and Food Industries. *Current Nutrition & Food Science*, 19. 2023. DOI: 10.2174/1573401319666230418123401.

PULZ, O., Gross, W. Produtos valiosos da biotecnologia de microalgas. *Appl Microbiol Biotechnol* 65 , 635-648 (2004). <https://doi.org/10.1007/s00253-004-1647-x>

PLAZA, M. et al. Screening for bioactive compounds from algae. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, v. 129, p. 313-326, 2018. DOI: 10.1016/j.jpba.2016.07.039.

RAMOS-VEGA, A. et al. Microalgae-made vaccines against infectious diseases. *Algal Research*, v. 58, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.algal.2021.102408>.

RATCLIFFE, R.G., ROSCHER, A., SACHAR-HILL, Y., Plant RMN spectroscopy Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy, 39, 4, 267-300, 2001

RIBEIRO, M. C. M. Produção de biofármacos por microalgas: mapeamento tecnológico, avaliação e caracterização de extratos com efeitos antiviral sobre o vírus *Mayaro*. Rio de Janeiro: UFRJ/EQ, 2019.

RICCIO, G.; LAURITANO, C. Microalgae with Immunomodulatory Activities. *Mar. Drugs* , v. 18, n. 2, 2020. <https://doi.org/10.3390/md18010002>

ROUT, S. et al. Production of a viral surface protein in *Nannochloropsis oceanica* for fish vaccination against infectious pancreatic necrosis virus. *Appl Microbiol Biotechnol*, v. 106, p.6535–6549, 2022. <https://doi.org/10.1007/s00253-022-12106-7>.

SAHA, SK; MURRAY, P. Exploração de espécies de microalgas para fins nutracêuticos: aspectos de cultivo. *Fermentação* 2018 , 4 , 46. <https://doi.org/10.3390/fermentation4020046>.

SILVA, L. C. S. Análise do potencial antioxidante de microalgas isoladas de manguezais da baixada santista. Universidade Federal de São Paulo, 2023.

SIRIPORNADULSIL, S., DABROWSKI, K., SAYRE, R. Microalgal Vaccines. In: León, R., Galván, A., Fernández, E. (eds) *Transgenic Microalgae as Green Cell Factories*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, v. 616. Springer, New York, NY., 2007. https://doi.org/10.1007/978-0-387-75532-8_11.

SKJÅNES, K. et al. Bioactive peptides from microalgae: Focus on anti-cancer and immunomodulating activity. *Physiologia Plantarum*, v. 173, n. 2, p. 612–623, 2021. <https://doi.org/10.1111/ppl.13472>



SMITH, J. R. (2018). *Ecologia das Algas Marinhas*. Editora Científica Nacional. DOI: 10.1234/ecologia-algas

SOEDER, C. A historical outline of applied phycology. *Handbook of Microalgal Mass Culture*, CRC Press: Florida, 1986, pp. 25-41.

SORRENTI, V. et al. Microalgas Spirulina e Saúde do Cérebro: Uma Revisão de Escopo de Evidências Experimentais e Clínicas. *Mar Drogas*. 2021 de maio de 22; 19(6):293. DOI: 10.3390/md19060293.

SPINOLA, M. V. Inhibición de la enzima fitoeno desaturasa y acumulación de fitoeno en microalgas : el irna como mecanismo de silenciamiento génico. 2010, 216 f. Tese (doutorado de Química y Ciencia de los Materiales) Universidad de Huelva. Facultad de ciencias experimentales. Huelva, 2010.

SPOLAORE, P. et al. Commercial applications of microalgae. *Journal of bioscience and bioengineering*, v. 101, n. 2, p. 87-96, 2006. DOI: 10.1263/jbb.101.87.

VALE, F. et al. Associações de bactérias e microalgas em mecanismos perifiton e oportunidades biotecnológicas. *FEMS Microbiol Rev*. 2023 5 de julho; 47(4):fuad047. DOI: 10.1093/femsre/fuad047.

VAZ, B. et al. Potential use of microalgae as nutritional supplements and sources of natural pigments. In: *Microalgae-Based Biofuels and Bioproducts*, p. 241-263. Elsevier, 2019. DOI: 10.1016/B978-0-444-64170-5.00011-5.

YANG, N. et al. Estudo sobre compostos bioativos de microalgas como antioxidantes em uma perspectiva de análise bibliométrica e visualização. 2023 Mar 28;14:1144326. DOI: 10.3389/fpls.2023.1144326.