

Evaluación de la bioactividad de extractos de algas de especies del género *Caulerpa* colectadas en la costa de Ceará (Brasil)

EVALUATION OF THE BIOACTIVITY OF SEAWEED EXTRACTS OF CAULERPA SPECIES COLLECTED ON THE COAST OF CEARÁ (BRAZIL)

Fátima Cristiane TELES DE CARVALHO², Jade OLIVEIRA ABREU¹, Rosa Helena REBOUÇAS³, Silvana SAKER-SAMPAIO², Marina Teresa TORRES RODRIGUEZ¹, Oscarina VIANA DE SOUSA¹

¹ Laboratório de Microbiologia Ambiental e do Pescado (LAMAP). Instituto de Ciências do Mar (LABOMAR), Universidade Federal do Ceará (UFC). Avenida Abolição No. 3207, Meireles – CEP: 60165-081, Fortaleza, Ceará, Brasil.

² Departamento de Engenharia de Pesca- Bloco 823, Universidade Federal do Ceará (UFC). Avenida Mister Hull, s/n – Pici. CEP: 60455-760, Fortaleza, Ceará, Brasil.

³ Curso de Engenharia de Pesca- Universidade Federal do Delta do Parnaíba-UFDPar. Av. São Sebastião, nº 2819, Nossa Sra. de Fátima, CEP:64202-020, Parnaíba - PI, Brasil.

Correspondencia: Fátima Cristiane Teles de Carvalho. Correo-e: fctcarvalho@yahoo.com.br

RESUMEN

La búsqueda por compuestos bioactivos como opciones naturales y viables para la aplicación en la clínica humana y animal en el combate a agentes patogénicos es creciente. En este contexto, los metabolitos secundarios de las algas marinas emergen como una importante fuente biotecnológica. Debido a la escasez de informaciones sobre la potencialidad química de las algas marinas de la costa cearense, decidimos investigar la actividad antimicrobiana y aglutinante de extractos de macroalgas pertenecientes al género *Caulerpa*: *Caulerpa cupressoides* (CC), *C. mexicana* (CM), *C. prolifera*(CP), *C. racemosa* (CR) y *C. sertularioides* (CS) colectadas mensualmente durante un año en la costa de Ceará. Fueron preparados extractos metanólicos de las algas para la prueba de las actividades antimicrobianas y aglutinante usando como bacterias indicadoras *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922) y *Salmonella* ser. Braenderup (LAMAP 18 una estirpe multirresistente). La actividad antimicrobiana de los extractos algales fue variable de acuerdo con el periodo/mes de colecta. Algunos de los extractos metanólicos de las algas CR, CP y CS inhibieron el crecimiento de las bacterias *S. aureus* y *E. coli*. Fue verificada la diferencia en los resultados dependientes del periodo de la colecta de las algas utilizadas para la preparación de los extractos. Los extractos algales de CP resultaron con acción inhibitoria sobre la bacteria *Salmonella* ser Braenderup y los extractos de CS con acción inhibitoria frente a *S. aureus*. El desempeño de la capacidad de aglutinación de células para los extractos fue verificado en el 75%, 83%, 92% e 25% de las muestras colectadas a lo largo del año para las algas CC, CP, CS y CM, respectivamente. Importante destacar que la actividad aglutinante de los extractos del alga CM coincidió con las colectas realizadas en el periodo de sequía para la región nordeste brasileira. Nuestro estudio confirma el potencial biotecnológico de las algas marinas verdes del género *Caulerpa* como importante fuente de compuestos antibacterianos y aglutinantes frente a bacterias Gram-positivas y negativas incluyendo bacterias con perfil de resistencia a múltiples antimicrobianos. Sin embargo, es importante establecer los gatillos ambientales para la producción de esas sustancias bioactivas.

Palabras clave: Biotecnología, metabolito secundario, farmacología, macroalga, extractos metanólicos.

ABSTRACT

The search for bioactive compounds as natural and viable options for application in human and animal clinic in the fight against pathogenic agents is growing. In this context, the secondary metabolites of marine algae emerge as an important biotechnological source. Due to the scarcity of information on the chemical potential of the marine algae of the Ceará coast, we decided to investigate the antimicrobial and agglutination activity of macroalgae extracts belonging to the *Caulerpa* genus: *Caulerpa cupressoides* (CC), *C. mexicana* (CM), *C. prolifera* (CP), *C. racemosa* (CR) y *C. sertularioides* (CS), collected monthly for one year on the coast of Ceará. Methanolic extracts of algae were prepared for the antimicrobial and agglutination activity using as indicator bacteria: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922) and *Salmonella* ser. Braenderup (LAMAP 18 a multi-resistant strain). The antimicrobial activity of algal extracts was variable according to the period /month of collection. Some of the methanolic extracts from CR, CP and CS algae inhibited the growth of *S. aureus* and *E. coli* bacteria. It was verified the difference in the results depending on the period of the algae collection used for the preparation of the extracts. Algal CP extracts resulted in inhibitory action on *Salmonella* serovar Braenderup bacteria and CS extracts with inhibitory action against *S. aureus*. The performance of the cells' ability to agglutinate the extracts was verified in 75%, 83%, 92% and 25% of the samples collected throughout the year for the CC, CP, CS and CM algae, respectively. It is important to note that the agglutination activity of the CM algae extracts coincided with the collections made in the drought period for the northeast Brazilian region. Our study confirms the biotechnological potential of green marine algae of the *Caulerpa* genus as an important source of antibacterial and agglutinating compounds against Gram-positive and Gram-negative bacteria, including bacteria with a resistant profile to multiple antimicrobials. However, it is important to establish the environmental triggers for the production of these bioactive substances.

Keywords: Biotechnology, secondary metabolite, Pharmacology; macroalgae, methanolic extracts.

INTRODUCCIÓN

Los organismos marinos son fuente potencialmente productivos de metabolitos secundarios bioactivos con potencial para el desarrollo de nuevos agentes farmacéuticos (Mayer *et al.*, 2009). Las macroalgas son fuente ya reconocidas de una gran variedad de metabolitos halogenados de importancia farmacéutica y con consecuente valor comercial (Al-Judaib, 2014; Cabrita; Vale y Rauter, 2010; Srivastava *et al.*; 2010).

Evolutivamente, las algas son organismos simples, fotosintetizadores uni o pluricelulares que varían grandemente en tamaño y están distribuidas ampliamente en una variedad de hábitats distribuidos globalmente (Bicudo y Menezes, 2010). Las estrategias de defensa desarrolladas por esos organismos acuáticos envuelven compuestos secundarios resultantes del metabolismo que determina una diversidad química estructural (Torres *et al.*, 2014).

Las propiedades de las moléculas bioactivas de las algas pueden ser aglutinantes, antivirales, antiincrustantes, de marcador taxonómico, antialérgicas, anti-coagulantes, anti-inflamatorias, antitumorales, anti-obesidad, antidiabéticas, antioxidantes y antibacterianas (Ferreira *et al.*; 2019; Alencar *et al.*, 2016; Teixeira, 2013; Gupta y Abu-Ghannam, 2011; Parisi *et al.*, 2009; Ambrosi *et al.*, 2008).

La región nordeste de Brasil es caracterizada por presentar una extensa faja litoral (7.408 km) con clima predominantemente tropical (CEMBRA, 2012). Abarca una flora marina diversificada con representantes típicos de esa región, principalmente establecida sobre arrecifes de arena incrustados por

algas calcáreas y corales, favorables para el crecimiento de otras algas bentónicas (Soares y Fujii, 2012). Los principales grupos de algas de la región Nordeste de Brasil pertenecen a la familia Chlorophyceae (Bicudo y Menezes, 2010). En el estado de Ceará/NE-Brasil las especies *Caulerpa mexicana*, *C. prolifera*, *C. racemosa* y *C. sertularioides* se muestran abundantes en las épocas del año en que ocurre variación climática de seca y lluvia (Matthews-Cascon y Da Cruz Lotufo, 2006). Dentro de ese grupo se encuentra el género *Caulerpa*, con diversas especies de interés en el medio marino, que poseen elevadas tasas de crecimiento, capacidad de propagarse por medio de la reproducción asexual (Mosquera-Murillo y Peña-Salamanca, 2016) y gran potencial biotecnológico.

Considerando el reducido volumen de información sobre el potencial biotecnológico de las algas marinas colectadas en la costa cearense, el presente trabajo tiene como objetivo evaluar la actividad antimicrobiana y la capacidad de aglutinación de los extractos de macroalgas colectadas a lo largo de un año frente a bacterias Gram-positivas y negativas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Colecta de las algas

Cinco especies de macroalgas marinas pertenecientes al phylum Chlorophyta, familia Caulerpaceae: *Caulerpa cupressoides* (CC), *C. mexicana* (CM), *C. prolifera* (CP), *C. racemosa* (CR) y *C. sertularioides* (CS) fueron colectadas mensualmente durante un año. Las colectas fueron realizadas en marea baja en

la Playa de Pacheco (Ceará – Brasil) localizada en el litoral Oeste de Ceará. Las muestras de cada especie fueron depositadas en el Herbario Profesor Prisco Bezerra de la Universidad Federal de Ceará, bajo los números del 47303 a 47307.

Preparación de los extractos

Los extractos de algas fueron preparados en metanol (MeOH) en la proporción 1:20 (p:v) bajo agitación por 1 hora a 20°C, en agitador orbital (Biomixer). Enseguida, fueron filtrados en papel de filtro y los residuos sometidos a más dos extracciones sucesivas.

Pureza de las cepas bacterianas

Las cepas utilizadas para las pruebas fueron *Escherichia coli* (ATCC25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) y *Salmonella* ser. Braenderup (LAMAP 18) procedente de una muestra ambiental (sedimento). Las estirpes bacterianas pertenecen a la colección de cultivos microbianos Prof. Regine Vieira del Laboratorio de Microbiología Ambiental y del Pescado- LAMAP.

Prueba de susceptibilidad a los antimicrobianos

Para verificar el potencial antimicrobiano de diferentes extractos fue realizado la prueba de antibiograma por el método de difusión en pozos siguiendo la orientación dictada por el *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI, 2012). Fueron utilizadas para las pruebas cepas patrón de *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Salmonella* ser. Braenderup (LAMAP 18). Los inóculos fueron preparados en tubos de ensayo conteniendo solución salina 0,85% NaCl teniendo la turbidez ajustada de acuerdo con el tubo 0,5 de la Escala de McFarland, en espectrofotómetro. Los inóculos fueron distribuidos uniformemente en la superficie de las placas de Petri conteniendo agar Muller-Hinton (Difco) con auxilio de *swabs* estériles, y los pozos fueron perforados después de la absorción del inóculo en el medio de cultivo. Los extractos fueron agrupados de acuerdo con el solvente utilizado para su preparación y como control negativo fueron utilizados los solventes sin dilución. Cada pozo fue inoculado con 50 µL del extracto con una concentración de 1.000 µg/100 µL, y enseguida, las placas fueron incubadas a 35°C por 24 h.

Aglutinación de células bacterianas

Cultivos de las bacterias *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) y

Salmonella ser. Braenderup (LAMAP18) fueron usadas como indicadores de la capacidad aglutinante de los extractos. Las estirpes fueron cultivadas por 24 horas a 35° C y centrifugadas a 3000 x g por 10 minutos. Las células fueron lavadas tres veces con tampón fosfato salino pH 7,2 (PBS), resuspendidas en Tampón Tris Salino (TBS) conteniendo formaldehído al 4% y mantenidas por 16 horas a 4° C. Posteriormente, fueron lavadas en Tris- HCl pH 7.5 (TBS-Ca²⁺) y resuspendidas en el mismo tampón. El inóculo bacteriano fue ajustado para el Tubo-padrón 0,5, de la escala de MacFarland. La capacidad de aglutinación de las células bacterianas fue probada a través de la mezcla de 50 µL del extracto con el mismo volumen de suspensión bacteriana. La aglutinación fue observada por microscopía óptica después de 1 hora de incubación en temperatura ambiente. Como control fue usado una suspensión bacteriana sin el extracto (Imamichi y Yokoyama, 2010).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Fue evaluado el potencial de los extractos metanólicos de las algas *Caulerpa mexicana*, *C. racemosa*, *C. prolifera*, *C. cupressoides* y *C. sertularioides* en relación a sus capacidades antibacterianas y de aglutinación de las células bacterianas.

Los extractos de *C. racemosa*, *C. prolifera* y *C. sertularioides* presentaron acción antimicrobiana en todos los meses de colecta. A pesar de que las algas fueron colectas en el mismo local y bajo las mismas condiciones ambientales, las especies *C. mexicana* y *C. cupressoides* no presentaron acción bactericida contra los microorganismos indicadores a lo largo de los análisis. Otras investigaciones ya habían relacionado la no detección de la actividad bactericida de las dos especies de macroalgas (Ballantine *et al.*, 1987; Mtolera y Semesi, 1996) mientras que en otras investigaciones fue reportada la detección de la actividad bactericida de amplio espectro en los extractos brutos de la alga *C. sertularioides* (Darah *et al.*, 2014). Pérez, Falqué y Domínguez (2016) relataron que la actividad antimicrobiana de las algas varía de acuerdo con la especie, factores ambientales, estado fisiológico, región del tallo, polución, condiciones de crecimiento, tiempo de colecta y organismos epifitos.

La Tabla 1 presenta la acción antibacteriana de los extractos metanólicos de esas algas verdes frente las cepas patrón de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* y *Salmonella* ser. Braenderup.

Tabla 1. Resultados de las pruebas de actividad antibacteriana de extractos metanólicos de las algas marinas *Caulerpa racemosa*, *Caulerpa prolifera* y *Caulerpa sertularioides* preparados a partir de especímenes colectados mensualmente a lo largo de un año en el litoral de Ceará.

Especies de macroalgas verdes	Bacterias indicadoras	Meses											
		E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
<i>Caulerpa racemosa</i>	EC	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+
	SA	+	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-
	SB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Caulerpa prolifera</i>	EC	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-
	SA	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-
	SB	-	-	+	-	-	+	+	+	-	+	+	+
<i>Caulerpa sertularioides</i>	EC	+	+	+	+	-	-	-	+	+	-	-	-
	SA	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	SB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

+ Resultado positivo para la acción antimicrobiana.
 - Resultado negativo para la acción antimicrobiana.
 Volumen del pozo: 50 µL. Concentración de los extractos: 1.000 µg/100 µL.
 EC = *E. coli* ATCC25922; SA = *S. aureus* ATCC25923; SB = *S. ser. Braenderup* LAMAP18.

Tabla 2. Resultados de las pruebas de aglutinación de extractos metanólicos de las algas marinas *Caulerpa mexicana*, *Caulerpa cupressoides*, *Caulerpa racemosa*, *Caulerpa prolifera* y *Caulerpa sertularioides* preparados a partir de especímenes colectados mensualmente a lo largo de un año en el litoral de Ceará.

Especies de macroalgas verdes	Bacterias indicadoras	Meses											
		E	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D
<i>Caulerpa mexicana</i>	EC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SB	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	+	+
<i>Caulerpa cupressoides</i>	EC	+	-	+	+	+	+	-	-	+	+	-	+
	SA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
	SB	+	+	-	+	+	+	-	-	+	+	-	-
<i>Caulerpa racemosa</i>	EC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SA	-	+	-	+	-	-	-	+	+	-	+	-
	SB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>Caulerpa prolifera</i>	EC	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	SB	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
<i>Caulerpa sertularioides</i>	EC	+	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-
	SA	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-
	SB	-	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+

+ Resultado positivo para la acción aglutinante.
 - Resultado negativo para la acción aglutinante.
 EC = *E. coli* ATCC25922; SA = *S. aureus* ATCC25923; SB = *S. ser. Braenderup* LAMAP18.

La estirpe *Salmonella ser. Braenderup* (LAMAP 18) tuvo su crecimiento inhibido solamente por los extractos brutos metanólicos de *C. prolifera* y *C. sertularioides*. Varios estudios han demostrado que las algas poseen diferentes actividades biológicas, incluyendo, antiprotozoarios (Allmendinger *et al.*, 2010), antioxidante (Cox; Abu-Ghannam y Gupta, 2010), citotóxicas (Taskin *et al.*, 2010), antitumorales (Xu *et al.*, 2004) y antivirales (Kim *et al.*, 1997). Srivastava *et al.* (2010) analizando extractos de

Caulerpa racemosa, de la Costa de la India, también verificaron una moderada actividad antimicrobiana frente a las cepas padrón de *S. aureus*, *S. epidermidis* y *Klebsiella pneumoniae*. Radhika, Veerabahu y Priya (2012), estudiaron la acción antimicrobiana de *C. racemosa*, colectada en la costa del Golfo de Mannar en el sur de la India contra cepas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella Typhi* y *Vibrio cholerae*, observando una gran zona de inhibición contra la cepa de *Vibrio cholerae*. Choi

et al. (2014) evaluaron la acción antibacteriana del extracto del alga marina verde *Ulva pertusa*, colectada en la costa este de Busan, en Corea del Sur en el periodo de septiembre/2008 a agosto/2009 contra la bacteria *Gardnerella vaginalis*, habiendo observado una variación estacional en la actividad antibacteriana. Ninguna actividad fue detectada en los extractos de las algas colectadas en el verano y en el otoño, mas en las algas colectadas en el inicio del invierno (diciembre) fue verificada la actividad antibacteriana. Según Shafay, Ali y El Sheekh (2016), la actividad antimicrobiana de los extractos del alga roja *Ceramium rubrum*, de las pardas *Sargassum vulgare*, *S. fusiforme* y *Padina pavonia* depende de la especie, de la eficiencia del extracto y de su concentración.

En una investigación realizada por Moubayed *et al.* (2017) fueron detectadas sustancias bioactivas contra las estirpes bacterianas *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Salmonella* sp. (Gram-negativas) y *Enterococcus faecalis*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina, *Staphylococcus aureus* y *S. xylosus* (Gram-positivas) en extractos de algas de *Cladophora* (alga verde), *Sargassum latifolium* y *S. platycarpum*. Dentro de estas se destacó el extracto de *S. platycarpum* que fue el único capaz de inhibir de forma eficiente el crecimiento de cepas de *Salmonella* sp.

La eficiencia antimicrobiana de extractos de macroalgas marinas verdes, rojas y pardas ya fue observada en algunos estudios, siendo considerados como importantes inhibidores del crecimiento de microorganismos patogénicos (Moubayed *et al.*, 2017; Rajauria *et al.*, 2013; Rosaline *et al.*, 2012; Al-Haj *et al.*, 2010; Chiheb *et al.*, 2009; Kolanjinathan; Stella, 2009).

Los extractos de *C. cupressoides*, *C. prolifera* y *C. sertularioides* presentaron capacidad de aglutinar células bacterianas en la mayoría de los meses de colecta (Tabla 2). Es posible observar que la capacidad de aglutinación de *C. mexicana* solo fue encontrada en los extractos de las algas colectadas en los meses de julio, noviembre y diciembre. Este periodo corresponde a la época de sequía en la región Nordeste de Brasil. Ya los extractos de *C. racemosa* presentaron capacidad de aglutinación en los dos periodos de colecta de los especímenes (meses de febrero, abril, agosto, septiembre y noviembre).

Diferentes especies marinas han sido blanco de estudios con el propósito de detectar la presencia de sustancias con actividad aglutinante frente a bacterias Gram positivas y negativas.

Alencar *et al.* (2016), analizaron extractos de algas rojas *Pterocladia capillacea* y *Osmundaria obtusiloba* en el litoral oeste de Ceará, también relataron la capacidad de aglutinación de estas algas frente a las cepas patrón *E. coli* ATCC 25922, *S. aureus* ATCC 25923 y una *Salmonella* ser. Infantil multirresistente. Carneiro *et al.* (2015) investigando

la aglutinación en extractos de esponjas de la especie *H. manglaris* en el litoral cearense no detectaron la capacidad aglutinante de esa especie frente a *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. De la misma forma, Melo *et al.* (2014), estudiaron la lectina HGA-2, aislada del pepino de mar *Holothuria grisea*. Aunque estos autores encontraron capacidad de aglutinación frente a la bacteria Gram-negativa *Escherichia coli*, no obtuvieron la misma respuesta contra la bacteria Gram positiva, *Staphylococcus aureus*.

Chaves *et al.* (2018), analizando la lectina de la especie *Meristiella echinocarpa* colectada en el litoral cearense, verificaron que la misma posee capacidad aglutinante frente a las células bacterianas Gram-negativas de *Salmonella* ser. Braenderup (LAMAP 18) y *V. alginolyticus* (ATCC 17749).

La especificidad de los extractos metanólicos para células bacterianas específicas es una información importante: Los extractos de *C. prolifera* y *C. mexicana* fueron capaces de aglutinar solo células de *Salmonella* y el extracto de *C. racemosa* presentó esa capacidad para las células de *S. aureus*. Es una indicación del interés para la industria de análisis clínico y de alimentos.

La variación en la detección de compuestos bioactivos a partir de extractos de algas es también verificado en numerosos estudios (Zainuddin *et al.* 2019; Egan *et al.* 2014). Según Stengel (2011), la detección de la bioactividad en poblaciones naturales de algas está influenciada por características ambientales, la interferencia de contaminantes, factores abióticos e interacciones ecológicas.

CONCLUSIONES

En nuestro estudio verificamos variación en la actividad antibacteriana y la capacidad de aglutinación de acuerdo con la especie de la macroalga del género *Caulerpa*, la bacteria blanco y meses o periodo del año. Esa variabilidad en los componentes químicos, puede ser interespecífica y está relacionada al sistema de defensa del alga contra patógenos y herbívoros. Ese problema ya fue abordado en otros estudios y explica la divergencia de información sobre bioactividad detectada en las macroalgas marinas. Dependiendo del periodo del año en que acontezcan las colectas, la actividad investigada en los extractos orgánicos puede ser detectable o no. Esta información es importante para orientar los estudios e investigación con el objetivo de la prospección de sustancias o moléculas con potencial para la producción de nuevos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

Alencar, D. B. ; Carvalho, F. C. T. ; Rebouças, R. H. ; Santos, D. R. ; Pires-Cavalcante, K. M. S. ; Lima, R. L. ; Baracho, B. M. ; Bezerra, R. M. ; Viana, F. A. ; Vieira, R. H. S. F. ; Sampaio, A. H. ; Sousa, O. V.; Saker-Sampaio, S. Bioactive

- extracts of red seaweeds *Pterocladia capillacea* and *Osmundaria obtusiloba* (Floridophyceae: Rhodophyta) with antioxidant and bacterial agglutination potential. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2016, 9: 372-379.
- Al-Haj N, A.; Mashan, N.I.; Shamsudin, M.N.; Mohamad, H.; Vairappan, C.S and Sekawi, Z. Antibacterial Activity of Marine Source Extracts Against Multidrug Resistance Organisms. *American Journal of Pharmacology and Toxicology* 2010, 5: 95- 102.
- Al-Judaib, A. Antibacterial effects of extracts of two types of red sea algae. *Journal of Biosciences and Medicines* 2014, 2: 74-82.
- Allmendinger, A.; Spavieri, J.; Kaiser, M., Casey, R.; Hingley-Wilson, S.; Lalvani, A.; Guiry, M.; Blunden, G.; Tasdemir, D. Antiprotozoal, antimycobacterial and cytotoxic potential of twenty-three British and Irish red algae. *Phytotherapy Research, Chichester* 2010, 24: 1099-1103.
- Ambrosi, M. A.; Reinehr, C. O.; Bertolin, T. E.; Costa, J. A. V.; Colla, L. M. Propriedades de saúde de *Spirulina* spp. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* 2008, 29: 109-117.
- Ballantine, D. L., Gerwick, W. H., Velez, S. M., Alexander, E., Guevara, P. Antibiotic activity of lipid-soluble extracts from Caribbean marine algae. *Hydrobiologia* 1987, 151:463-469.
- Bicudo, C., Menezes, M. Introdução: As algas do Brasil. INSTITUTO DE PESQUISAS JARDIM BOTÂNICO DO RIO DE JANEIRO. *Catálogo de plantas e fungos do Brasil* [online]. Rio de Janeiro: Andrea Jakobsson. Estúdio: Instituto de Pesquisa Jardim Botânico do Rio de Janeiro 2010, 1:49-60.
- Cabrita, M. T.; Vale, C.; Rauter, A. P. Halogenated compounds from marine algae. *Marine Drugs* 2010, 8: 2301-2317 .
- Carneiro, R. F.; Almeida, A. S.; Melo, A. A.; Alencar, D. B. ; Sousa, O. V. ; Delatorre, P. ; Nascimento, K. S. ; Saker-Sampaio, S. ; Cavada, B. Sousa; Nagano, C. S.; Sampaio, A. H. A chromophore-containing agglutinin from *Haliclona manglaris*: Purification and biochemical characterization. *International Journal of Biological Macromolecules* 2015, 72: 1368-1375.
- CEMBRA- Centro de Excelência para o Mar Brasileiro, 2012. O Brasil e o Mar No Século XXI, 2nd Ed. Niterói – RJ, vol. 2. 540 pp. https://www.marinha.mil.br/sites/www.marinha.mil.br.secirm/files/cembra-2a_ed.pdf.
- Chaves, R. P.; Silva, S. R.; Silva, J.P. F. A.; Carneiro, R. F.; Sousa, B. L.; Abreu, J. O.; Carvalho, F. C. T.; Rocha, C. R. Costa ; Farias, W. R.L.; Sousa, O. V.; Silva, A. L. C.; Sampaio, A. H. ; Nagano, C. S. *Meristiella echinocarpa* lectin (MEL): a new member of the OAAH-lectin family. *Journal of Applied Phycology* 2018, 30: 2629-2638.
- Chiheb, I.; Riadi, H.; Martinez-Lopez, J.; Dominguez-Seglar, J.F.; Gomez-Vidal, J.A. ;Bouziane, H.; Kadiri, M. Screening of antibacterial activity in marine green and brown macroalgae from the coast of Morocco. *In: African Journal of Biotechnology* 2009, 8:1258-1562.
- Choi, J. S.; Ha, Y. M.; Lee, B. B.; Moon, H. E.; Cho, K. K.; Choi, I. S. Seasonal variation of antibacterial activities in the green alga *Ulva pertusa* Kjellman. *Journal of Environmental Biology* 2014, 35:341-344.
- CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. (2012). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard-Eleventh Edition. M02-A11. Wayne, PA. 2012, 32, n1,76p.
- Cox, S.; Abu-Ghannam, N.; Gupta, S. An assessment of the antioxidant and antimicrobial activity of six species of edible Irish seaweeds. *International Food Research Journal* 2010, 17: 205-220.
- Darah, I., Tong, W. Y., Nor-Afifah, S., Nurul-Aili, Z.; Lim, S. H. Antimicrobial effects of *Caulerpa sertularioides* extract on foodborne diarrhoea-caused bacteria. *European review for medical and pharmacological sciences* 2014, 18:171-178.
- Egan S, Fernandes N.D, Kumar V, Gardiner M, Thomas T. Bacterial pathogens, virulence mechanism and host defense in marine macroalgae. *Environmental Microbiology* 2014, 16: 925-938.
- Ferreira, G.Y.; Torres, M.T.R.; Abreu, J.O.; Teles de Carvalho, F.C.; Sousa, O.V. Actividad antimicrobiana y antibiofilm en sustancias extraídas de algas marinas. *Higiene y Sanidad Ambiental* 2019 19:1791-1797.
- Gupta, S.; Abu-Ghannam, N. Bioactive potential and possible health effects of edible brown seaweeds. *Trends in Food Science & Technology* 2011, 22: 315-326.
- Imamichi, Y.; Yokoyam, Y. Purification, characterization and cDNA cloning of a novel lectin from the jellyfish *Nemopilema nomurai*. *Comparative Biochemistry and Physiology - Part B* 2010, 156: 12-18.
- Kim, J. H.; Hudson, J. B.; Huang, A. M.; Bannister, K.; Jin, H.; Choi, T. J.; Towers, G. H. N.; Hong, Y. K.; DEWreede, R. E. Biological activities of seaweed extracts from British Columbia, Canada, and Korea. I. Antiviral activity. *Phycologia* 1997, 36: 50-51.
- Kolanjinathan, K. and Stella, D. (2009). Antibacterial activity of ethanol extracts of seaweeds against human bacterial pathogens. *Recent Research in Science and Technology* 2009, 1:20-22.
- Mayer, A. M. S.; Rodríguez, A. D.; Berlinck, R. G. S.; Hamann, M. T. Marine pharmacology in 2005-6: Marine compounds with anthelmintic, antibacterial, anticoagulant, antifungal, antiinflammatory, antimalarial, antiprotozoal, antituberculosis, and antiviral activities; affecting the cardiovascular, immune and nervous systems, and other

- miscellaneous mechanisms of action. *Biochimica et Biophysica Acta – General Subjects* 2009, 1790:283-308.
- Matthews-Cascon, H.; Lotufo, T. M. C. Biota marinha da costa oeste do Ceará. Brasília: Ministério do Meio Ambiente 2006, 250p.
- Melo, A. A.; Carneiro, R. F.; Silva, W. M.; Moura, R. M.; Silva, G. C.; Sousa, O.V.; Saboya, J. P. S.; Nascimento, K. S.; Saker-Sampaio, S.; Nagano, C. S.; Cavada, B. S.; Sampaio, A. H. HGA-2, a novel galactoside-binding lectin from the sea cucumber *Holothuria grisea* binds to bacterial cells. *International Journal of Biological Macromolecules* 2014, 64: 435-442.
- Mosquera-Murillo Z. and E. J. Peña-Salamanca. Effect of salinity on growth of the green alga *Caulerpa sertularioides* (Bryopsidales, Chlorophyta) under laboratory conditions. *Hidrobiológica* 2016, 26: 277-282.
- Moubayed, N. M. S.; Houry, H. J. A.; Khulaifi, M. M. A.; Farraj, D. A. A. Antimicrobial, antioxidant properties and chemical composition of seaweeds collected from Saudi Arabia (Red Sea and Arabian Gulf). *Saudi Journal of Biological Sciences* 2017, 24:162-169.
- Mtolera M.S.P; Semesi AK. Antimicrobial activity of extracts from six green algae from Tanzania. *Current Trends Marine and Botanical Research* 1996, p. 211-217.
- Parisi, A. S.; Younes, S.; Reinehr, C. O.; Colla, L. M. Avaliação da atividade antibacteriana da microalga *Spirulinaplantensis*. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada* 2009, 30: 297-301.
- Pérez, M. J.; Falqué, E.; Domínguez, H. Antimicrobial action of compounds from marine seaweed. *Marine Drugs* 2016, 14: 1-38.
- Radhika, D.; Veerabahu. C.; Priya, R. Antibacterial activity of some selected seaweeds from the Gulf of Mannar coast, South India. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* 2012. 5: 89-90.
- Rajauria, G.; Jaiswal, A. K.; Abu-Gannam, N.; Gupta, S. Antimicrobial, antioxidant and free radical-scavenging capacity of brown seaweed *Himantalia elongata* from Western coast of Ireland. *Journal of Food Biochemistry* 2013, 37:322-335.
- Rosaline, X. D.; Sakhivelkumar, S.; Rajendran, K.; Janarthanan, S. Screening of selected marine algae from the coastal Tamil Nadu, South India for antibacterial activity. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine* 2012, 2:140-146.
- Shafay, S. M. E.; Ali, S. S.; El-Sheekh, M. M. Antimicrobial activity of some seaweeds species from Redsea, against multidrugresistant bacteria. *Egyptian Journal of Aquatic* 2016, 42: 65-74.
- Soares, L. S; Fujii, M.T. Novas ocorrências de macroalgas marinhas bentônicas no estado de Pernambuco, Brasil. *Rodriguésia* 2012, 63:557-570.
- Srivastava, N.; Saurav, K.; Ohanasrinivasan, V. M.; Kannabiran, K.; Singh, M. Antibacterial potential of macroalgae collected from the Madappam Coast, India. *British Journal of Pharmacology and Toxicology* 2010, 1: 72-76.
- Stengel, D. B.; Connan, S.; Popper, Z. A. Algal chemodiversity and bioactivity: sources of natural variability and implications for commercial application. *Biotechnology Advances* 2011, 29:483-501.
- Taskin, E.; Caki, Z.; Ozturk, M; Taskin, E. Assessment of *in vitro* antitumoral and antimicrobial activities of marine algae harvested from the eastern Mediterranean Sea. *African Journal of Biotechnology* 2010, 9:4272-4277.
- Teixeira, V. L. Produtos naturais de algas marinhas bentônicas. *Revista Virtual de Química* 2013, 5: 343-362.
- 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. *Revista Brasileira de Farmacologia* 2014, 24: 265-276.
- Xu, N. J.; Fan, X.; Yan, X. J.; Tseng, C. K. Screening marine algae from China for their antitumor activities. *Journal of Applied Phycology* 2004, 16: 451-456.
- Zainuddin, E.N.; Anshary, H.; Huyyirnah, H.; Hiola, R.; Baxa, D.V. Antibacterial activity of *Caulerpa racemosa* against pathogenic bacteria promoting “ice-ice” disease in the red alga *Gracilaria verrucosa*. *Journal of Applied Phycology* 2019, 31:3201-3212.