



POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO DE LIQUENS FRUTICOSOS: IMPORTÂNCIA DO PATRIMÔNIO BIOLÓGICO E DA PRESERVAÇÃO DE UNIDADES DE CONSERVAÇÃO DO SEMIÁRIDO BRASILEIRO

Eugênia Cristina Gonçalves Pereira¹
Letícia Pereira Dos Santos²
Maria De Lourdes Lacerda Buril³
Monica Cristina Barroso Martins⁴

RESUMO

A escassez de informações acerca da biota do semiárido brasileiro, conduz à ideia de ser esta Região pobre em espécies e endemismo. No entanto, estudos mais recentes indicam o contrário, o que conduz ao estabelecimento de novas áreas de conservação. Estas, repletas de organismos endêmicos, muito ainda não descritos pela ciência, merecem maior conhecimento. Nesse contexto, podem-se destacar os líquens resultantes de associação simbiótica, produtores de substâncias exclusivas, com diferentes atividades biológicas, e capazes de atuar como indicadores ambientais, atestando salubridade ou interferência humana onde ocorrem. Embora, com todo esse potencial, os líquens do Semiárido nordestino ainda são pouco explorados. Atividades que visem identificar, de maneira criteriosa, esse material biológico, ainda são incipientes, porém, de necessidade fundamental para manutenção e preservação de espécies, sejam endêmicas ou não, pois sua ocorrência, distribuição e relação com o substrato podem fornecer informações úteis a planos de manejo de áreas protegidas.

Palavras-Chave: Catimbau; Caatinga, Conservação, Fenóis liquênicos, Bioprospecção

ABSTRACT

The scarcity of information about the biota of the Brazilian semi-arid region suggests that this region is impoverished in species and endemism. However, more recent studies indicate the opposite, which has led to the establishment of new conservation areas. These areas, teeming with endemic organisms, many of which have yet to be described by science, deserve greater attention. In this context, we can highlight lichens resulting from symbiotic associations, which produce unique substances with diverse biological activities and can serve as environmental indicators, attesting to the health of the environment or human interference where they occur. Despite all this potential, lichens in the northeastern semi-arid region are still largely unexplored. Activities aimed at carefully identifying this biological material are still insufficient, but they are essential for the maintenance and preservation of species, whether endemic or not, as their occurrence, distribution, and relationship with the substrate can provide valuable information for management plans in protected areas.

Keywords: Catimbau, Caatinga, Conservation, Lichen phenols, Bioprospecting,

¹Supervisora, Docente do Programa de Pós-Graduação em Geografia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, verticillaris@gmail.com

² Mestre em Biologia Vegetal pelo Programa de Pós-Graduação em Biologia Vegetal da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, lethiciasantos89@gmail.com

³Pós-Doutoranda no Programa de Pós-Graduação em Geografia da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, lou.lacerda@gmail.com

⁴Doutora em Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, monicabarmartins@hotmail.com

*Este resumo é parte dos resultados do Projeto de Pesquisa da FACEPE, Processo nº PBPG-1595- 2.03/19.



INTRODUÇÃO

O semiárido nordestino recebe grande intervenção, particularmente em períodos de seca, quando a caatinga se torna principal fonte de recursos. Embora haja o mito de que a caatinga é um ecossistema pobre em espécies e endemismos, cada vez mais é reconhecida a sua riqueza e diversidade (Leal et al., 2003), e novas áreas de conservação têm sido indicadas (Brasil, 2002) e estabelecidas. Entre as espécies pouco conhecidas nesta região estão os líquens, associações simbióticas entre algas e fungos, que apresentam uma forma exclusiva de vida com características e funcionamento próprios (Hale, 1993).

Os líquens produzem, por seu metabolismo secundário, cerca de 800 fenóis liquênicos, vários exclusivos (Huneck, Yoshimura, 1996). Esses metabólitos apresentam um grande potencial terapêutico e farmacêutico e vários deles exercem uma ampla variedade de ações biológicas de comprovada eficácia, como ação fotoprotetora contra radiação UVA e UVB, inseticida, antibiótica, antimicrobiana, antiparasitária, entre outros, e estudos com espécies brasileiras, incluso as nordestinas, têm evidenciado seu potencial biotecnológico (Martins et al., 2021).

Em virtude da Caatinga apresentar áreas atingidas em diferentes níveis pela degradação ambiental e, perigo iminente de extinção das espécies, sobretudo as endêmicas, o conhecimento da riqueza da liquenobiota, com metabólitos potencialmente bioativos, torna-se de extrema relevância, tanto para estudos de bioprospecção, como para evidenciar a riqueza desse bioma e importância da sua preservação.

METODOLOGIA

Área de estudo

Foi selecionada a área do Semiárido Pernambucano com maior representatividade para líquens fruticosos, conhecida por trabalhos prévios do grupo: o Parque Nacional do Catimbau – PARNA Catimbau (nos municípios de Ibimirim, Tupanatinga e Buíque, foi criado por decreto em 13 de dezembro de 2002) (Fig. 1), está localizado na mesorregião do Sertão pernambucano, no Estado de Pernambuco, com área aproximada de sessenta e dois mil e trezentos hectares, com o objetivo de preservar os ecossistemas naturais existentes, possibilitando a realização de pesquisas científicas e o desenvolvimento de atividades de educação ambiental e turismo ecológico. A vegetação típica da região é a caatinga, no entanto também é possível encontrar manchas de cerrado edáfico. Apresenta precipitação pluviométrica anual entre 650-1100 mm e altitude entre 370-1070 m. O Parque apresenta não apenas uma grande biodiversidade como

também potencial para geoparque, devido a sua riqueza geológica e arqueológica (Brasil, 2002; ICMBio, 2015).

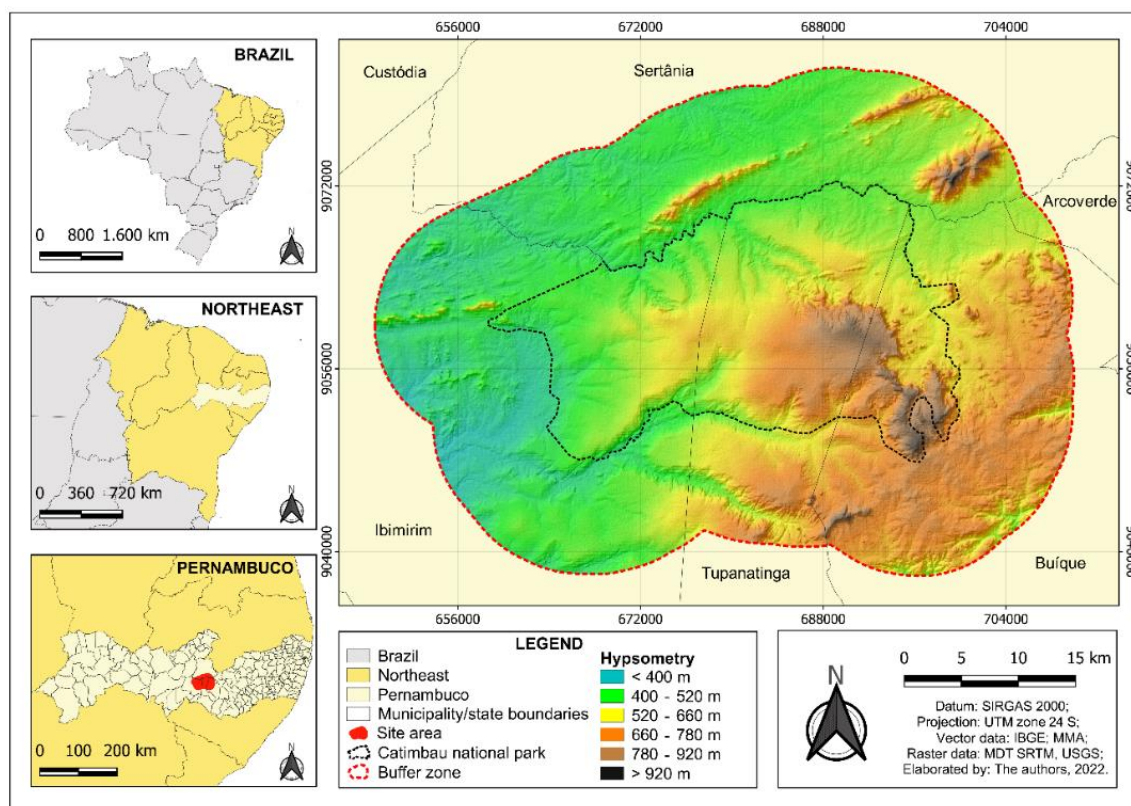


Figura 1: Mapa de localização do Parque Nacional do Catimbau, Pernambuco, Nordeste do Brasil.

Fonte: Elaborado pelos autores, 2022.

Coleta e identificação

Após a coleta, os líquens fruticosos foram identificados e os metabólitos secundários foram analisados através de cromatografia em camada delgada (CCD). Extrações orgânicas com acetona foram obtidas a partir do talo *in natura*, e amostras de 1 µL foram aplicadas em placas de sílica Gel F₂₅₄₊₃₆₆ Merck, desenvolvidas no sistema de solventes B (5:4:1 N-Hexano, Éter dietílico, Ácido Fórmico) e C (85:15 Tolueno, Ácido Acético). As placas foram reveladas sob a luz UV curta e longa, posteriormente pulverizadas com ácido sulfúrico a 20%, e aquecidas a 100°C por 1h. Os resultados foram avaliados mediante valores de R_f e coloração das bandas reveladas (Culberson, 1972; Hale, 1983).

Potencial Biotecnológico

A partir dos resultados das cromatografias, foram identificados os compostos fenólicos produzidos por cada espécie. Esses foram relacionados à atividade que exercem segundo dados da literatura.



REFERENCIAL TEÓRICO

Os líquens possuem uma forma de vida única, onde há no seu interior organismos de diferentes características e funcionamento. A alga, que ocupa pequena parte de sua estrutura, denominada talo, é responsável pela fotossíntese; o fungo, que predomina a associação, é aclorofilado e beneficiado pelos produtos da fotossíntese gerados pela alga, sobretudo os carboidratos. Essa interação, só encontrada na simbiose líquênica, propicia aos líquens a capacidade de sobrevivência utilizando-se apenas da umidade atmosférica e nutrientes nela contidos (Nash III, 2008).

Por suas características morfológicas e ecofisiológicas os líquens são capazes de colonizar qualquer tipo de substrato (Brodo et al., 2001). No meio terrestre, a sua dispersão só não excede a de bactérias, sendo poucas espécies aquáticas. Estão ausentes apenas em ambientes extremamente úmidos e sob sombreamento constante, como no interior de florestas tropicais densas. Sua sensibilidade a alterações ambientais os torna bons biomonitores e bioindicadores da qualidade do ar.

Os tipos de talos líquênicos mais comuns são o crostoso, em íntimo contato com o substrato; folioso, cujo talo é de estrutura laminar e aderido ao substrato por partes especializadas do córtex inferior; e fruticoso, de talo cilíndrico ou achatado, ramificando-se a partir de um eixo central – este último, o foco do presente trabalho.

Os líquens produzem, a partir de seu metabolismo secundário, substâncias chamadas de fenóis líquênicos, com finalidade de adaptação e sobrevivência nos ambientes em que ocorrem, como resistência à incidência solar, função anti-herbivoria, ação alelopática, entre outros (Nash III, 2008). Muitas dessas substâncias apresentam potencial econômico, principalmente farmacológico, mas também cosmético, alimentício, no tingimento de tecidos, perfumaria, entre outros (Brodo et al., 2001). A composição fenólica dos líquens é espécie-específica, e o conhecimento da composição da comunidade líquênica nos diversos biomas e paisagens permite uma primeira análise sobre o potencial biotecnológico daquela comunidade.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram identificadas 11 espécies de líquens, distribuídas em 3 gêneros (Ramalina, Teloschistes e Usnea) coletados no PARNA Catimbau. Foi identificado um total de 21 substâncias para essas espécies (tab. 1), das quais 18 têm atividade biológica e/ou importância econômica comprovada (tab. 2). Estes resultados mostram-se promissores, sobretudo para a área de estudo. Isto se deve à magnitude do potencial biotecnológico e o muito que ainda se



tem a conhecer de líquens fruticosos do Nordeste, uma vez que há um déficit de pesquisadores na área, particularmente ao que se refere à bioprospecção de espécies e/ou metabólitos de espécies brasileiras.

Tabela 1: Espécies coletadas no PARNA Catimbau (Recife- PE/ Brasil) e as respectivas substâncias líquênicas identificadas.

Espécies	Substâncias líquênicas
<i>Ramalina aspera</i> Räsänen	Ácidos dicaricático, úsnico
<i>Ramalina celastri</i> (Spreng.) Krog & Swinscow	Ácido úsnico
<i>Ramalina complanata</i> (Sw.) Ach.	Ácidos úsnico, divaricático e salazínico
<i>Ramalina dendriscoisdes</i> Nyl.	Ácido salazínico
<i>Ramalina peruviana</i> Ach.	Ácidos sequicaico, homossequicaico, úsnico
<i>Ramalina sorediosa</i> (de Lesd.) Landrón	Ácidos salazínico, úsnico
<i>Ramalina usnea</i> (L.) R. Howe	Ácido divaricático
<i>Teloschistes flavicans</i> (Sw.) Norman	Parietina, falacinal, vicanicina, fugidina
<i>Usnea florida</i> (L.) Weber ex. Wigg.	Ácido estético, constítico e úsnico
<i>Usnea nodulosa</i> Swinscow & Krog	Ácidos úsnico, divaricático
<i>Usnea undulata</i> Stirt.	Ácidos fumarptotocetrário, protocetrário, úsnico

Uma das substâncias mais estudadas dentre os metabólitos secundários de líquens é o ácido úsnico, um dibenzofurano neles exclusivamente encontrado, e detectado em muitas espécies do PARNA Catimbau. Este apresenta ampla utilização na biotecnologia, sobretudo em cosméticos, desodorantes, pasta de dente e cremes medicinais, bem como em alguns produtos à base de ervas. Em contrapartida, quando ingerido, o ácido úsnico pode ser tóxico, sendo associado a casos de lesão hepática aguda clinicamente aparente (Croce et al., 2022). Mais recentemente, pesquisas vêm sendo desenvolvidas quanto à aplicabilidade deste ácido frente aos achados histopatológicos, onde se pôde constatar o potencial terapêutico de nanogéis para o tratamento de úlceras orais. No entanto, estudos adicionais ainda são necessários para apoiar sua eficácia através da aplicação de trabalhos farmacodinâmicos e farmacocinéticos em indivíduos humanos (Coşkunmeriç et al., 2021). O ácido úsnico destaca-se ainda por apresentar atividade antibacteriana (Noel et al., 2021), antifúngica (Girardot et al., 2021), antioxidante, e anticâncer contra o câncer gástrico humano (Kumar et al., 2020) e cervical (Sun et al., 2021). No contexto ambiental, esta substância vem demonstrando potencial como biorremediador de solos salinizados da Caatinga, como mais uma perspectiva de recuperação de áreas degradadas desse ecossistema (Lima et al., 2020).

Os ácidos salazínico e estético, encontrados em espécies do PARNA, mostraram atividade como antibiofilme contra *Candida albicans* (Girardot et al., 2021), apresentando também atividade citotóxica contra linhas de células de câncer colorretal (Paluszczak et al., 2018, Wassman et al., 2013). As aplicações envolvendo o uso de substâncias líquênicas podem

fornecer ainda, avanços como a atividade antileucêmica, que se mostrou significativa com testes realizados para as substâncias parietina e vicanicina (Sanjaya et al., 2020).

Tabela 2: Potencial Biotecnológico das substâncias líquênicas identificadas nas espécies encontradas no PARNA Catimbau, Semiárido nordestino.

Substâncias líquênicas	Bioatividade
Atranorina	Antimicrobiano (Micheletti <i>et al.</i> , 2022) Anticâncer, anti-inflamatória (Ingelfinger <i>et al.</i> 2020)
Ácido barbático	Atividade Antibacteriana (Micheletti <i>et al.</i> 2022)
Ácido confumarprotocetrário	Atividade Antibacteriana (Milovanovic <i>et al.</i> 2018)
Ácido constítico	Neuroprotetor (Sieteiglesias <i>et al.</i> 2019)
Ácido connorstítico	Atividade antibacteriana (Lobakova; Smirnov 2012)
Ácido divaricático	Antimicrobiano (Oh <i>et al.</i> 2018)
Ácido estítico	Antibiofilme (Girardot <i>et al.</i> , 2021) Antioxidante (Ismed <i>et al.</i> 2017)
Ácido fumarprotocetrário	Atividade antitripanossômica (Igoli <i>et al.</i> 2014) Antimicrobiano (Milovanovic <i>et al.</i> 2018) Anti hepatotoxicidade (Shukla <i>et al.</i> 2020) Expectorante (De Barros Alves <i>et al.</i> 2013)
Ácido girofórico	Antimicrobiano (Milovanović <i>et al.</i> 2018)
Ácido homossequicáico	Antioxidante (Sisodia <i>et al.</i> 2013)
Ácido norstítico	Regulador enzimático (Garlick <i>et al.</i> 2021)
Ácido protocetrário	Antibacteriano (Dieu <i>et al.</i> 2020) Antigenotóxico (Guterres <i>et al.</i> 2017)
Ácido salazínico	Antibiofilme (Girardot <i>et al.</i> , 2021) Antitumoral (Alexandrino <i>et al.</i> 2019) Fotoprotetor UVA (Lohézic-Le Dévéhat <i>et al.</i> 2013)
Ácido sequicáico	Antioxidante (Sisodia <i>et al.</i> 2013)
Ácido úsnico	Atividade antioxidante (Sieniawska <i>et al.</i> 2021) Atividade anticâncer (Kumar <i>et al.</i> 2020) Anticâncer cervical (Sun <i>et al.</i> 2021) Antioxidante, citotóxico (Popovici <i>et al.</i> 2021) Anticolinérgico e antioxidante (Cakmak; Gulcin 2019) Antimalárico (Susithra <i>et al.</i> 2021) Anti-SARS-CoV-2 (Jovanovic <i>et al.</i> 2021) Anti-úlceras orais (Coşkunmeriç <i>et al.</i> 2021)
Falacinal	Antiedematogênica (Pereira <i>et al.</i> 2010)
Parietina	Antiedematogênica (Pereira <i>et al.</i> 2010) Antileucêmica (Sanjaya <i>et al.</i> 2020)
Vicanicina	Antileucêmica (Sanjaya <i>et al.</i> 2020)

O ácido fumarprotocetrário também frequente, destaca-se por apresentar atividade antitripanossômica (Igoli et al., 2014), ação antimicrobiana contra bactérias e fungos (Yilmaz et al., 2004), contra hepatotoxicidade (Shukla et al., 2020), atividades expectorante e antioxidante (de Barros Alves et al., 2013) e neuroprotetora (Fernández-Moriano et al., 2017). Já a atranorina exibe atividade antimicrobiana (Milovanović et al., 2018), anticancerígena e contra inflamação (Ingelfinger et al., 2020).

Outros compostos liquênicos apresentam atividade anticancerígena, como o ácido barbático contra a linha celular de câncer de pulmão (Reddy et al., 2019) e salazínico (Paluszczak et al., 2018). Várias substâncias liquênicas apresentam também comprovada ação antibiótica, podendo ser usadas como alternativas em tratamentos contra infecções bacterianas (Micheletti et al. 2021).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os líquens do PARNA Catimbau apresentam substâncias com potencial econômico e medicinal significativo dentro das mais variadas áreas da biotecnologia. Estudos aprofundados, que busquem otimizar o uso dessas substâncias, podem trazer avanços consideráveis para diversas áreas, em particular a medicina, a cosmética e o meio ambiente. A seleção e manutenção de áreas prioritárias para conservação da biodiversidade no semiárido brasileiro é essencial para preservação da biodiversidade e de espécies com potencial ainda a ser explorado

REFERÊNCIAS

ALEXANDRINO, F.A.C. *et al.* Antitumor effect of depsidones from lichens on tumor cell lines and experimental murine melanoma. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 29, n. 4, p. 449-456. 2019.

BRASIL. MMA – Ministério do Meio Ambiente, dos Recursos Hídricos e da Amazônia Legal. **Avaliação e ações prioritárias para a conservação da biodiversidade da Caatinga**. Universidade Federal de Pernambuco/ Fundação de Apoio ao desenvolvimento da conservação do Brasil. Fundação Biodiversidade. Brasília, Embrapa Semiárido. 2002.

BRODO, I.M., SHARNOFF, S.D., SHARNOFF, S. **Lichens Of North America**. Yale University Press. New Haven And London. 2001.

CAKMAK, K.C.; GULCIN, I. Anticholinergic and antioxidant activities of usnic acid-an activity-structure insight. **Toxicol Rep.**:v.6:1273-1280, 2019

COŞKUNMERİÇ, N. *et al.* Promising nanogels loaded with usnic acid for oral ulcer treatment: development, characterization, and in vivo evaluation in rabbits. **Pharmaceutical Development and Technology**, v. 26, p. 4, 431-443. 2021.

CROCE, N.; PITARO, M.; GALLO, V.; ANTONINI, G. Toxicity of Usnic Acid: A Narrative Review. **J Toxicol.** v.2022, ID 8244340, 12p. 2022.

CULBERSON, C. F. Improved conditions and new data for thin layer chromatographic method. **J. Chromatogr.** 72: 113-125. 1972.



DE BARROS ALVES GM, *et al.* Expectorant and antioxidant activities of purified fumarprotocetraric acid from *Cladonia verticillaris* lichen in mice. **Pulmonary Pharmacology Therapy**, v. 27, n. 2, p. 139-43. 2013.

DIEU, A. *et al.* Antibacterial activity of the lichens *Usnea florida* and *Flavoparmelia caperata* (Parmeliaceae). **Natural Products Research**, v. 34, p. 3358-3362. 2020.

FERNÁNDEZ-MORIANO C. *et al.* *In vitro* neuroprotective potential of lichen metabolite fumarprotocetraric acid via intracellular redox modulation. **Toxicology Applied Pharmacology**, v. 1, n. 316, p. 83-94. 2016.

GARLICK, J. M. *et al.* Norstictic Acid Is a Selective Allosteric Transcriptional Regulator **Journal of American Chemical Society**, v. 143, n. 25, p. 9297-9302. 2021.

GIRARDOT M. *et al.* Lichen Polyphenolic Compounds for the Eradication of *Candida albicans* Biofilms. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 6, n. 11, p. 698883. 2021.

GUTERRES Z. R. *et al.* Antigenotoxicity of depsidones isolated from brazilian lichens. **The Electronic Journal of Chemistry**, v. 9, n. 1. 2017.

HALE, M.E. **The biology of lichens**. Third edition. Edward Arnold. London. 1993.

HUNECK, S.; YOSHIMURA, I. **Identification of lichen substances**. Springer, Berlin, 493 p. 1996.

ICMBio- Instituto Chico Mendes de Conservação da Biodiversidade.. PARNA do Catimbau. 2015. Disponível em <http://www.icmbio.gov.br/portal/unidadesdeconservacao/biomasbrasileiros/caatinga/unidades-de-conservacao-caatinga/2135>, acessado em out. 2020.

IGOLI, J.O. *et al.* Antitrypanosomal activity & docking studies of isolated constituents from the lichen *Cetraria islandica*: possibly multifunctional scaffolds. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 14, p. 1014-1021. 2014.

INGELFINGER, R. *et al.* Unraveling the pharmacological potential of lichen extracts in the context of cancer and inflammation with a broad screening approach. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, p.1322. 2020.

ISMED, F. *et al.* NMR reassignment of stictic acid isolated from a Sumatran lichen *Stereocaulon montagneanum* (Stereocaulaceae) with superoxide anion scavenging activities. **Z. Naturforsch. C. J. Biosci.** v. 72, p. 55-62. 2017.

JOVANOVIĆ, J. D. *et al.* Usnic acid as a potential free radical scavenger and its inhibitory activity toward SARS-CoV-2 proteins. **Journal of Computational Biophysics and Chemistry**, v. 20, n. 6, p. 655-666. 2021.

KUMAR, K, *et al.* Usnic acid induces apoptosis in human gastric cancer cells through ROS generation and DNA damage and causes up-regulation of DNA-PKcs and γ -H2A.X phosphorylation. **Chemico-Biological Interactions**, v. 5, n. 315, p. 108898. 2020.

LEAL, I.R.; TABARELLI, M.; SILVA, J.M.C.. **Ecologia e conservação da caatinga**. Universitária da UFPE, Recife. 2003.

LIMA, D.N.S.; SILVA, A.K.O.; SILVA, N.H.; PEREIRA, E.C.. Bioremediation of salinized soils by the lichen *Cladonia substellata* fomented by a nitrogen source and gamma radiation. **RAEGA**, v. 8, n. 2, p. 78-93. 2020

LOBAKOVA, E. S; SMIRNOV, I. A. Experimental Lichenology. – In: Petre M. [ed.], **Advances in Applied Microbiology**, InTech, p. 257. 2012.

LOHÉZIC-LE DÉVÉHAT, F. *et al.* Lichenic extracts and metabolites as UV filters. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 120, p. 17–28. 2013.

MARTINS, B.C.M. *et al.*, Fungos liquenizados *In* Silva, S. M. *et al.* **Fatores de virulência microbianos e terapias emergentes** . São José dos Pinhais: Latin American Publicações, 2021. 262 p.

MICHELETTI, A. C. *et al.* Antibacterial potencial of 12 Lichen species. **Anais da Academia Brasileira de Ciências** [online], v. 93. 2022.

MILOVANOVIĆ, N. *et al.* Antimicrobial activity of the secondary metabolites of the genus *Bryoria* - a review. **Facta universitatis - series Physics Chemistry and Technology**, v. 16, n. 2, p.183-189. 2018.

NASH III, T. H. 2008. **Lichen Biology**. 2. ed. New York :Cambridge University Press.

OH, J.M. *et al.* Antimicrobial Activity of Divaricatic Acid Isolated from the Lichen *Evernia mesomorpha* against Methicillin-Resistant. **Molecules**, v. 23, n. 23, p. 3068. 2018.

PALUSZCZAK, J. *et al.* Lichen-derived caperatic acid and physodic acid inhibit Wnt signaling in colorectal cancer cells. **Molecular Cellular Biochemistry**, v. 441, p. 109-124. 2018.

PEREIRA, E.C. *et al.* Determination of *Teloschistes flavicans* (Sw.) Norm. anti-inflammatory activity. **Pharmacognosy Research**. p. 205-210. 2010.

POPOVICI, V. *et al.* Antioxidant and Cytotoxic Activities of *Usnea barbata* (L.) F.H. Wigg. Dry Extracts in Different Solvents. **Plants**, v. 10, p. 909. 2021.

SANJAYA, A. *et al.* New Depsidone from *Teloschistes flavicans* and the Antileukemic Activity. **Journal of Oleo Science**, v. 69, n. 12, p. 1591-1595. doi: 10.5650/jos.ess20209. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33177283. 2020.

SHUKLA, I. *et al.* Hepatoprotective activity of depsidone enriched *Cladonia rangiferina* extract against alcohol-induced hepatotoxicity targeting cytochrome P450 2E1 induced oxidative damage. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 28, n. 4, p. 519-527, 2020.



SIENIAWSKA, E. *et al.* Usnic acid treatment changes the composition of *Mycobacterium tuberculosis* cell envelope and alters bacterial redox status. **mSystems**, v. 6, n. 3, 6:e00097-21, 2021.

SIETEIGLESIAS, V. *et al.* Lichens of Parmelioid Clade as promising multitarget neuroprotective agents. **Chemical Research in Toxicology**, v. 32, n. 6, 1165-1177, 2019.

SISODIA, R. *et al.* Antibacterial and antioxidant activity of lichen species *Ramalina roesleri*. **Natural. Products. Research**. 27, 2235–2239. 2013.

SUN, T. X. *et al.* Usnic acid suppresses cervical cancer cell proliferation by inhibiting PD-L1 expression and enhancing T-lymphocyte tumor-killing activity. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 7, p. 3916–3935, 2021.

SUSITHRA, E. *et al.* Low Molecular Weight Non-Peptidyl Antimalarial Leads: Lichen Metabolite, Usnic Acid and Its Analogues. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 42, n. 8, p. 5020-5028. 2021.

WASSMAN, C.D. *et al.* Computational identification of a transiently open L1/S3 pocket for reactivation of mutant p53. **Nature Communications**; 4: 1407, 2013.