

## Microrganismos endofíticos como fonte de compostos de interesse medicinal – uma breve revisão

### *Endophytic microorganisms as source of new medicinal interest compounds: a brief revision*

Douglas Fabiano Villas Boas<sup>1</sup>; Jaine H. Hortolan Luiz<sup>2</sup>; Geoffroy Roger Pointer Malpass<sup>\*3</sup>; Mônica Hitomi Okura<sup>\*4</sup>; Cristina Paiva de Souza<sup>5</sup>; Ana Claudia Granato<sup>\*6</sup>

<sup>1</sup> Mestre em Inovação Tecnológica, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais, Brasil. Email: douglas\_fabiano23@hotmail.com

<sup>2</sup> Professora da Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, Minas Gerais, Brasil.  
Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0448-5004>. Email: jainejh@gmail.com

<sup>\*</sup>Professor(a) do Programa de Mestrado Profissional em Inovação Tecnológica, Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Uberaba, Minas Gerais, Brasil.

<sup>3</sup>Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0036-5750>. Email: geoffroy.malpass@uftm.edu.br

<sup>4</sup>Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9875-9378>. Email: monica.okura@uftm.edu.br

<sup>6</sup>Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-6487-1225>. Email: ana.malpass@uftm.edu.br

<sup>5</sup>Professora da Universidade Federal do de São Carlos, São Carlos, São Paulo, Brasil.  
Orcid: <https://orcid.org/0000-0001-7151-5085>. Email: prokarya@gmail.com

**RESUMO:** Os microrganismos endofíticos, vivem no interior dos tecidos de plantas sem causar nenhum dano aparente ou sinal externo de infecção às mesmas e são pouco estudados. Esses residem, preferencialmente, nos espaços intercelulares mais do que nos espaços intracelulares dos tecidos vegetais e já foram detectados em plantas tropicais, temperadas e de florestas boreais. Os microrganismos endofíticos apresentam importante papel nos ecossistemas influenciando na biodiversidade das comunidades e mediando as interações ecológicas. Além disso, podem atuar na defesa das plantas, diminuir os danos causados por agentes patógenos, insetos, acelerar a emergência de sementes, promover o equilíbrio da planta em condições adversas e aumentar o seu crescimento. Nesse trabalho encontra-se uma breve revisão de artigos científicos que abordam o amplo espectro de atividades biológicas que compostos produzidos por microrganismos endofíticos podem executar, reforçando a importância desses como fonte de compostos de interesse medicinal.

**Palavras-chave:** atividade biológica, endofitismo, plantas, streptomicetos.

**ABSTRACT:** *Endophytic microorganisms, which live inside the tissues of plants without causing any apparent damage or external signs of infection, are not widely studied. These reside preferentially in the intercellular spaces rather than in the intracellular spaces of plant tissues and have been detected in tropical, temperate and boreal forests. Endophytic microorganisms play an important role in ecosystems, influencing communities' biodiversity and mediating ecological interactions. In addition, endophytes can act to defend plants, reduce damage caused by pathogens, insects, accelerate seed emergence, promote plant balance under adverse conditions, and increase growth. In this work, we present a brief review of scientific articles on endophytic microorganisms. From this review it is clear the importance of these microorganisms as a source of new compounds of medicinal interest, due to the wide spectrum of biological and pharmacological activities that the compounds isolated from the extracts of these microorganisms present.*

**Keywords:** *biological activity, endophitism, plants, streptomicetes.*

## INTRODUÇÃO

O aumento de bactérias resistentes, de vírus que ameaçam a vida, os problemas de doenças recorrentes em pessoas transplantadas e a expansão na incidência de infecções provocadas por fungos na população mundial justificam a necessidade de busca de novos compostos com potencial químico, biológico e farmacológico (STROBEL et al., 2004).

Os endofíticos, que podem ser bactérias, fungos e protozoários, são pouco estudados. Estima-se que existem mais de 250.000 diferentes espécies de plantas e 1 milhão de endofíticos no mundo. Portanto, em média, cada espécie vegetal apresenta quatro diferentes espécies de endofíticos associados (ZHANG et al., 2006; TEJESVI et al. 2007; RYAN et al., 2008; DINESH et al., 2017). Como exemplo, 22 amostras de *Taxus baccata*, conhecida popularmente como Teixo, e *Taxus brevifolia* foram coletadas de diferentes locais do centro da Itália. No total, 150 linhagens de fungos e 71 linhagens de Actinomicetos foram isoladas da casca e das folhas dessas plantas (ZHANG et al., 2006).

Os microrganismos endofíticos vivem no interior dos tecidos de plantas sem causar nenhum dano aparente à planta ou sinal externo de infecção (STROBEL et al., 2004; ZHANG et al., 2006; RYAN et al., 2008). Esses microrganismos estão associados a plantas medicinais utilizadas tradicionalmente, especialmente dos trópicos, e podem ser uma rica fonte de metabolitos secundários bioativos (WEBER et al., 2004; TEJESVI et al., 2007; ALY et al., 2008; BOONMAN et al., 2008; HUANG et al., 2008; SAPPAPAN et al., 2008).

Esses microrganismos podem ser encontrados em uma grande variedade de estruturas de plantas, como sementes, óvulos, frutas, caule, raiz, folhas, tubérculo, broto, lenho, ráquis e casca. As bactérias endofíticas residem, preferencialmente, nos espaços intercelulares mais do que nos espaços intracelulares dos tecidos vegetais. É possível isolar centenas de espécies de endofíticos de uma única planta e dentre estes, pelo menos um, geralmente, apresenta especificidade de hospedeiro. Entretanto, diversas espécies de microrganismos endofíticos são capazes de colonizar várias espécies de hospedeiro pertencentes a famílias diferentes em um dado local geográfico (ZHANG et al., 2006).

Desta forma, esse trabalho traz uma revisão sobre microrganismos endofíticos, mostrando como podem ser uma fonte importante de metabolitos secundários bioativos com aplicação medicinal.

## METODOLOGIA

Para o levantamento bibliográfico foram utilizadas as palavras-chave “*endophytic microorganisms biological activity*”, na base de dados Web of Science no período de 1986-2018. Os artigos científicos foram selecionados de acordo com a abordagem do tema, como a apresentação da estrutura e da atividade biológica ou farmacológica dos metabolitos secundários isolados.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Microrganismos Endofíticos

Os microrganismos endofíticos foram isolados pela primeira vez em 1904 em Darnel, na Alemanha e desde então, foram propostas várias definições. Estes são microrganismos que vivem no interior dos tecidos de plantas sem causar nenhum dano aparente à planta

ou sinal externo de infecção (STROBEL et al., 2004; ZHANG et al., 2006; RYAN et al., 2008).

Os endofíticos já foram detectados em plantas tropicais, temperadas e florestas boreais. Aparentemente, estes apresentam um importante papel nos ecossistemas influenciando na biodiversidade das comunidades e mediando as interações ecológicas. Em algumas plantas, os fungos endofíticos apresentam funções ecológicas novas, p.ex. propiciar termotolerância de plantas crescendo em solos geotérmicos. Em pastos os endofíticos dominantes produzem alcalóides tóxicos que detêm ou envenenam os herbívoros. Também podem atuar especificamente na defesa, diminuindo os danos causados por agentes patogênicos, insetos e em alguns casos acelerar a emergência de sementes; promover o equilíbrio da planta em condições adversas e aumentar o seu crescimento (ZHANG et al., 2006; RYAN et al., 2008; BAELIEY et al., 2008; DINESH et al., 2017).

O aumento do crescimento de plantas pode ocorrer por diversos mecanismos como atividade de solubilização de fosfato e produção de sideróforos. Além disso, esses microrganismos também podem suprir vitaminas essenciais às plantas, fazer ajuste osmótico, aumentar a retirada de minerais do solo e alterar a acumulação de nitrogênio (RYAN et al., 2008; VURUKONDA et al., 2018). Acredita-se ainda que certas bactérias endofíticas iniciam um processo conhecido como Resistência Sistêmica Induzida (ISR), o qual é similar à Resistência Sistêmica Adquirida (SAR). A SAR se desenvolve quando a planta ativa seu sistema de defesa em resposta a uma infecção primária causada por um patógeno. A ISR é efetiva contra vários tipos de patógenos, mas difere da SAR, pois a bactéria não causa nenhum sintoma visível na planta hospedeira (RYAN et al., 2008; VURUKONDA et al., 2018).

Os microrganismos endofíticos apresentam grande diversidade genética e são fonte promissora de metabólitos secundários bioativos. Os produtos naturais de endofíticos apresentam amplo espectro de atividade biológica, incluindo antibióticos, imunossuppressores, anticancerígenos, antioxidantes e outros. Polissacarídeos, enzimas e outras proteínas já foram isolados de fungos e bactérias endofíticas, apresentando importantes propriedades bioativas (ZHANG et al., 2006; DINESH et al., 2017).

Paralelamente à produção de compostos bioativos, muitos endofíticos apresentam capacidade natural de degradação de xenobióticos (compostos estranhos a um organismo ou sistema biológico, por exemplo, pesticidas). Essa habilidade de serem resistentes a metais tóxicos e degradar compostos orgânicos provavelmente seja devido à exposição a diversos compostos no nicho planta/solo. Essa habilidade natural tem sido investigada com o propósito de fitoremediação de contaminação por metais tóxicos (RYAN et al., 2008).

A origem genética dos metabólitos produzidos pelos microrganismos endofíticos ainda é desconhecida, mas especula-se que podem ser codificados por genes obtidos da planta hospedeira, através da transferência horizontal. Em relação ao Taxol®, por exemplo, especula-se que haja uma transferência horizontal de genes de *Taxus* spp. aos seus endofitos (STROBEL et al., 2002). Se este for o caso, a capacidade de produzir certos metabólitos secundários por alguns microrganismos ocorre através de transferência horizontal de genes das plantas para os microrganismos endofíticos. Assim, a conservação de plantas hospedeiras e de sua flora microbiana é de vital importância na busca de novos medicamentos (TEJESVI et al., 2007).

A produção de compostos com interesse farmacológico pelos microrganismos

endofíticos talvez seja resultado de sua constante necessidade de interagir com a planta hospedeira. As interações microrganismo endofítico-planta hospedeira são diferentes das interações microrganismo patógeno-planta, uma vez que nenhum microrganismo associado prevalece, nenhum sintoma de doença se desenvolve, nem o microrganismo é eliminado pela planta hospedeira (STONE; POLISHOOK; WHITE, 2004; SIEBER, 2007; SAIKKONEN, 2007; DINESH et al., 2017). Esta situação acarreta reações sustentadas e prolongadas contra os mecanismos de defesa do hospedeiro pelo endofítico e isso poderia atuar como pressão seletiva para o desenvolvimento de novos caminhos metabólicos, uma situação potencialmente benéfica para bioprospectores (LU et al., 2000; WANG et al., 2000; TAN; ZOU, 2001; WEBER et al., 2007; DINESH et al., 2017).

Moricca e Ragazzi (2008) argumentam que o tipo de interação entre um endofítico e uma planta é controlada por genes de ambos os organismos e modulada pelo meio ambiente. O endofítico benigno residente no tecido hospedeiro em um estado assintomático ou um que pode ser benéfico para seu hospedeiro poderá se transformar em um patógeno em resposta a alguma sugestão ambiental (HENDRY; BODDY; LONSDALE et al., 2002). Tal mudança na natureza do endofítico também resultaria em uma mudança em seu perfil metabólico. Além disso, a diversidade de espécies de endofíticos é conhecida por mudar com a idade da planta (STONE, 1987; OKANE; NAKAGIRI; ITO et al., 1998; TAYLOR; HYDE; JONES, 1999; PHOTITA et al., 2004; SURYANARAYANAN; THENNARASAN, 2004). Assim sendo, provavelmente, a planta hospedeira e o seu metabolismo influenciam na capacidade sintética de um endofítico. Isso indica que a bioprospecção para produtos naturais de endofíticos deve ser baseada na planta hospedeira. Strobel e Daisy (2003) enfatizam isso em sua revisão, quando afirmam que plantas de um ambiente único, plantas com uma biologia não convencional, bem como plantas com etnobotânica estabelecida seriam fontes mais promissoras de endofíticos bioprodutores. Microrganismos endofíticos associados com plantas medicinais utilizadas tradicionalmente, especialmente dos trópicos, poderiam ser uma rica fonte de metabolitos funcionais (WEBER et al., 2004; TEJESVI et al., 2007; ALY et al., 2008; BOONMAN et al., 2008; HUANG et al., 2008; SAPPAPAN et al., 2008). Em adição às plantas de florestas tropicais, as que crescem em habitats extremos, tais como desertos, locais muito quentes ou muito frios, salina, solos ácidos e habitats marinhos devem ser investigadas para endofíticos produtores de metabolitos bioativos (RAGHUKUMAR, 2008; SCHULZ et al., 2008).

Os metabolitos secundários produzidos por microrganismos, plantas e animais têm sido explorados por muitos anos. A medicina Chinesa utiliza mais de 5000 plantas e produtos de plantas em sua farmacopeia. Também é conhecido o fato de certas tribos da Amazônia, pessoas de Papua Nova Guiné e aborígenes da Austrália terem identificado certas plantas que aliviam resfriados, curam feridas e doenças intestinais. Há 3000 anos, os Maias usavam fungos que cresciam em milho verde torrado para tratar doenças intestinais. Os monges Beneditinos (800 D.C.), seguindo o exemplo de seus ancestrais Gregos, utilizavam-se de *Papaver sonniferum* como anestésico e analgésico (STROBEL et al., 2004).

### **Metabolitos secundários com atividade antibiótica isolados de microrganismos endofíticos**

É incontestável a ameaça real que doenças causadas por bactérias, fungos e vírus, representam à população mundial. Com isso, é extremamente importante a obtenção de

substâncias que atendam a necessidade de combate destas e outras doenças (GUO et al., 2008).

Os endofíticos são uma rica fonte de produtos naturais que podem ser utilizados na medicina, agricultura e indústria. Portanto, existe uma grande oportunidade de se encontrar novos produtos naturais nesses microrganismos entre inúmeras plantas em diferentes nichos e ecossistemas (GUO et al., 2008).

Apesar da maioria das pesquisas com microrganismos endofíticos focar em agentes antimicrobianos produzidos por fungos, alguns compostos de baixa massa molecular, com atividade em baixas concentrações contra patógenos humanos, animais e plantas foram isolados de bactérias endofíticas. Estudos destacam vários compostos isolados de endofíticos, incluindo alcalóides, terpenóides, flavonóides, esteróis, etc. A maioria desses são antibióticos, anticancerígenos, imunossupressores, etc (GUO et al., 2008).

Antibióticos são definidos como produtos naturais orgânicos de baixo peso molecular produzidos por microrganismos, que são ativos em baixas concentrações contra patógenos. Estes compostos são os mais isolados de endofíticos. Os compostos 1-3 (**Figura 1**) foram obtidos de cultura de *Colletotrichum* sp., isolado de *Artemisia annua* (LU et al., 2000) e apresentaram atividade não só contra fungos e bactérias patogênicas humanas como também contra fungo patógeno de planta. Suas estruturas foram elucidadas através de uma combinação de métodos espectroscópicos (IV, RMN-<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, EM).

A coronamicina, um peptídeo com atividade antibiótica, foi isolada de *Streptomyces* sp. verticilado. Esse endofítico foi obtido de um epifítico *Monstera* sp. de uma planta trepadeira. A coronamicina é ativa contra fungos fitiáceos e patógenos de humanos como *Cryptococcus neoformans*, além de apresentar atividade antimalárica contra *Plasmodium falciparum* com IC<sub>50</sub> de 9,0 ng/mL (EZRA et al., 2004). Outro antibiótico, isolado da fermentação de um fungo da espécie *Phomopsis* obtido a partir da planta medicinal *Erythrina crista*, é o fomol. Este é uma lactona policetídica e sua estrutura também foi elucidada através de métodos espectroscópicos (WEBER et al., 2004).

Os diterpenos periconicinas A e B (**Figura 1**), foram isolados por fracionamento biomonitorado do fungo endofítico *Periconia* sp., obtido a partir de amostras de *Taxus cuspidata*, e apresentam atividade antibacteriana (KIM et al., 2004). Mais recentemente, as pirrocidinas A e B, foram isoladas a partir da fermentação de sementes amarelas de *Acremonium zeae* (NRRL 13540), e apresentaram importante atividade antifúngica contra *Aspergillus flavus* e *Fusarium verticillioides* (WICKLOW et al., 2005). CASTILLO (2006), estudando culturas de *Streptomyces* NRRL 30562 que apresentaram atividade antibiótica de amplo espectro.

Daí et al (2006), para estudar fungos endofíticos, realizaram uma triagem com quatro tipos de plantas medicinais da família Euphorbiaceae. Das 43 linhagens obtidas, 11 apresentaram atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*. Zeng et al. (2005) também testaram a atividade antibiótica de 24 fungos endofíticos isolados de *Polygonum cuspidatum*. Como resultado, 3 linhagens identificadas como sendo *Aspergillus*, *Penicillium* e *Mycetia sterillia* mostraram capacidade de produzir substâncias antibióticas. Wang et al. (2006), estudando a bioatividade de fungos endofíticos isolados de *Sinopodophyllum hexadnim* e *Diphylleia sinensis*, mostraram que esses apresentam alta atividade antibacteriana. Ishii et al. (2013) isolaram do caldo fermentativo do fungo *Trichoderma* sp. FKI-6626 a citosporona S (**Figura 1**) apresentando atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, além de atividade antifúngica.

Patil et al. (2015) estudando folhas da planta *Aegle marmelos*, isolaram o fungo endofítico *A. flavus* e o extrato desse fungo apresentou excelente atividade antimicrobiana contra bactérias humanas e fungos patogênicos além de alta atividade antioxidante. O fracionamento biomonitorado levou ao isolamento da rutina (**Figura 1**), como composto bioativo. Gos et al. (2017) isolaram da linhagem relacionada à *Aeromicrobium pontio*, o 1-acetil- $\beta$ -carbolina, o indol-3-carbaldeído, o 3-(hidroxiacetil)-indol, a brevianamida F e o ciclo-(L-Pro-L-Phe), (**Figura 1**), como compostos ativos contra *S. aureus* resistente à metilina (MRSA).

Alshabani et al. (2017) isolaram cinco dicetopiperazinas [ciclo-(L-Val-L-Pro), ciclo-(L-Phe-L-Pro), ciclo-(L-Leu-L-Pro) e ciclo-(L-Val-L-Phe)] e um derivado acetamida [N-(7-hidroxi-6-metil-octil)-acetamida] bioativos (**Figura 1**), de *Streptomyces* sp. Os compostos isolados apresentaram atividade contra MRSA e baixa toxicidade contra células HepaRG.

Taechowisan, Chaisaeng e Hutdhawong (2017) isolaram de uma linhagem de *Streptomyces* sp., obtido da planta *Boesenbergia rotunda*, o 3'-hidroxi-5-metoxi-3,4-metilenedioxibifenil e o 3'-hidroxi-5,5'-dimetoxi-3,4-metilenedioxibifenil (**Figura 1**). Ambos os compostos apresentaram alta atividade antimicrobiana contra *S. aureus*, *B. cereus* e *B. subtilis* com CIM de 0,5  $\mu\text{g/ml}$  CBM de 2–8  $\mu\text{g/ml}$ . Os compostos apresentam ainda alta atividade antioxidante e citotóxica contra as linhagens HeLa, HepG2 e Huh7 com valores de IC<sub>50</sub> 3,04– 20,30  $\mu\text{g/ml}$ , porém são menos tóxicos para células normais (L929).

Além da importância medicinal da produção de antibióticos por endofíticos, estes também servem como agentes de controle biológico, uma vez que podem matar insetos ou patógenos e ainda serem utilizados para remediação ambiental (VAN AKEN; YOON; SCHNOOR, 2004; NEWMAN; REYNOLDS, 2005; SUMARAH et al., 2005; RUBINI et al., 2005). Muitos endofíticos ainda são capazes de fixar nitrogênio (BALDANI et al., 1986; BARRAQUIO et al., 1997; BODDEY et al., 2003; LOIRET et al., 2004; SANDHIYA et al., 2005; FONSECA et al., 2018), aumentar a captação de fósforo (GASONI; GURFMKEL, 1997; MALINOWSKI et al., 1999), promover o crescimento de plantas (PATLE et al., 2018), controle biológico (AMATUZZI et al., 2018).

Wu et al. (2018) isolaram do fungo endofítico *Byssochlamys spectabilis*, obtido da planta medicinal Chinesa *Edgeworthia chrysantha*, a bisspectina A, um dímero octacédico, as bisspectina B e C e a paecilocina A, um octacético (**Figura 2**). As bisspectinas A-C apresentaram atividade antimicrobiana e a bisspectina A apresentou atividade inibidora altamente seletiva contra hCE2 (carboxilesterases humana) com IC<sub>50</sub> de 2.01  $\mu\text{M}$ . Estudos por Docking Molecular demonstram que a bisspectina A criou interação com a Ser-288 (o aminoácido catalítico no sítio ativo) do hCE2 via ligação de hidrogênio, revelando sua inibição altamente seletiva em relação ao hCE2.

## Metabólitos secundários com atividade citotóxica, anticancerígena ou antitumoral isolados de microrganismos endofíticos

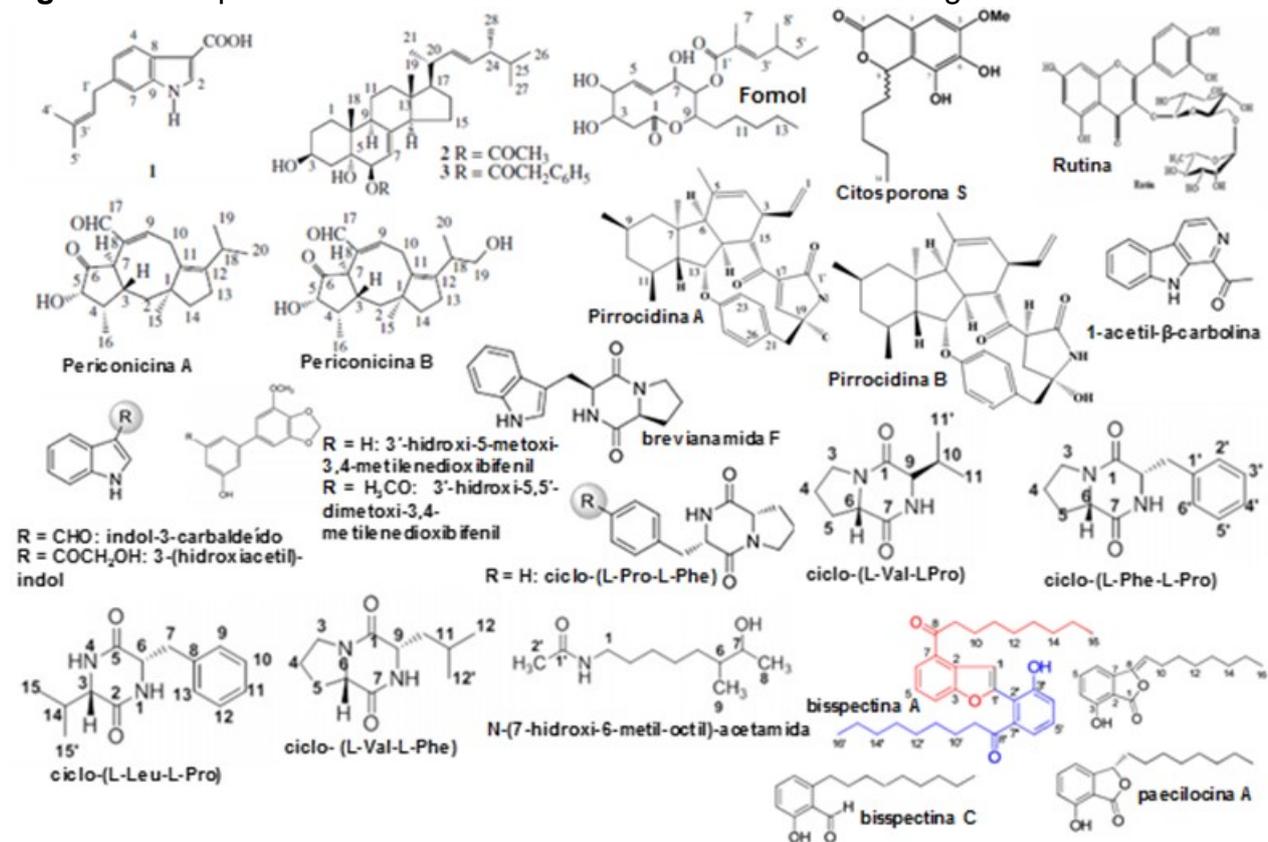
Sem dúvida o maior feito no estudo de endofíticos foi o isolamento do taxol (**Figura 2**). Este diterpenóide, aprovado pelo FDA (Food and Drug Administration), é uma das drogas anticâncer mais potentes, porém seu suprimento tem sido limitado pela coleta indiscriminada da árvore que o produz. A partir dessa limitância, estudos verificaram que o taxol pode ser obtido a partir da fermentação do endofítico *Taxomyces andreanae* e a partir de então, vários pesquisadores publicaram ter encontrado novos endofíticos produtores de taxol (STIERLE et al., 1993; STROBEL et al., 1996; LI et al., 1996; STROBEL et al., 1997;

WANG et al.,2000).

Zhou et al. (2010) publicaram uma revisão mostrando o trabalho de vários pesquisadores no intuito de otimizar o processo de extração e isolamento do taxol de várias linhagens de fungos endofíticos. Esse trabalho mostra a preocupação dos pesquisadores em aumentar o potencial de extração do taxol para a utilização no tratamento do câncer, mas utilizando-se métodos mais eficientes e sustentáveis. Os alcalóides são outro tipo de agentes anticancerígenos encontrados em endofíticos. Wagenaar et al. (2000) isolaram as citochalasinas (**Figura 2**), e apresentam atividade antitumoral. Estes alcalóides foram isolados do endofítico *Rhinoctadiella* sp.

A campotecina (**Figura 2**), foi isolada a partir de um fungo isolado da planta *Notapodhytes foetida*, coletada na Índia por PURI et al. (2005). Este apresenta atividade citotóxica contra linhagens de células A-549 (câncer de pulmão), HEP-2 (câncer de fígado) e OVCAR-5 (câncer de ovário). Entretanto, esse composto foi isolado anteriormente por Wall et al. (1966) da planta *Camptotheca auminate*, planta nativa da China. Esse composto e seus derivados são potentes agentes antineoplásicos (WALL et al., 1966).

**Figura 1.** Compostos com atividade antibiótica isolados de microrganismos endofíticos



Fonte: Lu et al., 2000; Weber et al., 2004; Kim et al., 2004; Wicklow et al., 2005; Ishii et al., 2013; Patil et al. (2015); Gos et al. (2017); Alshaibani et al. (2017); Taechowisan, Chaisaeng e Hutdhawong (2017).

Amrani et al. (2012), isolaram, dentre outros compostos, o éster metílico da farinomaleína (**Figura 2**), com atividade citotóxica contra linhagens de células L5178Y (linfoma). A concentração mínima inibitória dos compostos foi de 4.4 µg/mL. WU et al. (2013), isolaram do extrato do fungo endofítico *Perenniporia tephropora* a pereniporina A

(Figura 2) apresentando significativa atividade citotóxica contra linhagens de células humanas (HeLa, SMMC-7721 e PANC-1).

Song et al. (2004) isolaram quatro compostos, a rubrofusarina B, a fonsecinona A, a asperpirona B e a aurasperona A (Figura 2) a partir de *A. niger* um endofítico isolado de *Cyndon dactylon*. A rubrofusarina B mostrou-se citotóxica contra a linhagem de câncer de cólon SW 1116. Conti et al. (2016) estudando três linhagens de endofíticos do gênero *Streptomyces* isolaram a 2,3-dihidro-2,2-dimetil-4(1H)-quinazolinona e a nocardamina (Figura 2). A 2,3-dihidro-2,2-dimetil-4(1H)-quinazolinona foi altamente ativa contra a linhagem de câncer de cólon HCT-8 (94%) e a linhagem de células de glioblastoma SF-295 (87%) e moderadamente ativa contra a linhagem de células de melanoma MDA-MB435 (74%). Já a nocardamina foi moderadamente ativo contra as linhagens HCT8 (54%) e SF-295 (59%).

Perveen et al. (2017) estudando o microrganismo endofítico *Epicoccum nigrum* fizeram o isolamento biomonitorado da 2-metil-3-nonil prodiginina, do bis-(2-etilhexil)-ftalato e o meroterpenóide Preaustinóide A (Figura 2). Os autores testaram os três compostos contra *B. subtilis*, *Escherichia coli*, *S. aureus* e *Candida albicans*, e todos os compostos apresentaram atividade contra os microrganismos testados, entretanto o corante 2-metil-3-nonil prodiginina apresentou atividade antimicrobiana mais pronunciada em relação aos outros dois compostos. Os autores testaram os mesmos compostos contra linhagens cancerígenas e o composto 2-metil-3-nonil prodiginina inibiu o crescimento de células de melanoma humano SK-MEL-28 e A375P, com IC<sub>50</sub> de 1,34 e 5,45 µg/mL, respectivamente. O composto bis-(2-etilhexil)-ftalato também inibiu o crescimento das mesmas células cancerígenas com valores de IC<sub>50</sub> de 12,26 e 12,45 µg/mL, respectivamente. Já o composto Preaustinóide A apresentou moderada atividade contra as mesmas células testadas.

Chowdhury et al. (2017) isolaram por fracionamento biomonitorado do fungo endofítico *F. solani*, a 9-desmetilherbarina, uma naftoquinona, a 7-desmetilescorpinona e a 7-desmetil-6-metilbostricoidina, duas azaantraquinonas (Figura 2). As azantraquinonas apresentaram atividade citotóxica contra quatro linhagens tumorais humanas MDA MB 231, MIA PaCa2, HeLa, e NCI H1975. Os autores alegam, a partir de um estudo de Docking Molecular, interações de DNA como mecanismo de ação desses compostos.

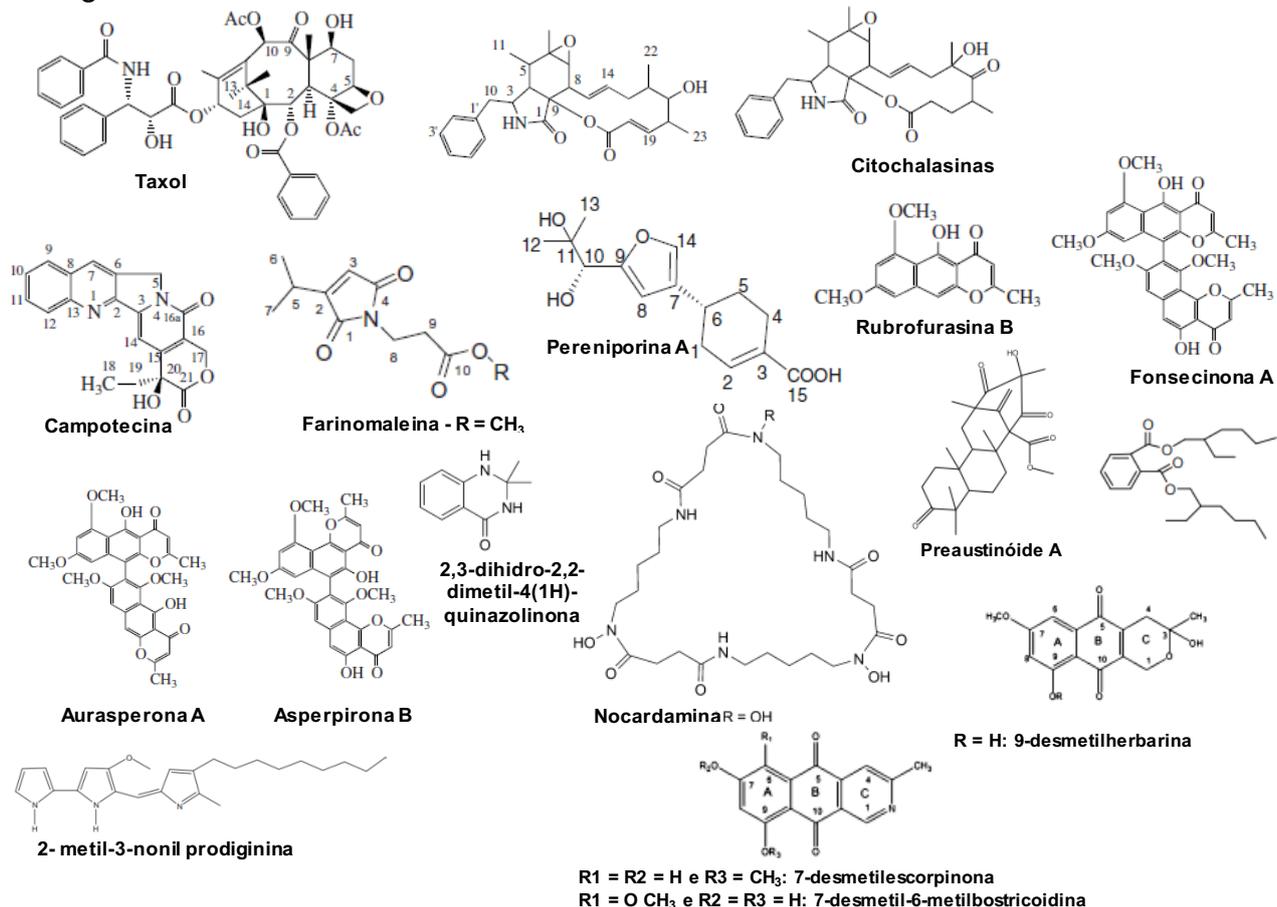
Jinfeng et al. (2017) estudaram dois fungos endofíticos *Sordariomycetes* sp. denominados pelos autores como (PDA)BL3 e (PDA)BL5. O extrato do fungo (PDA)BL3 apresentou atividade antimicrobiana contra *B. cereus*, *B. subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *E. faecium*, *Listeria monocytogenes*, *S. aureus*, *MRSA* e *S. saprophyticus*. Já o extrato do fungo (PDA)BL5 apresentou atividade anticancerígena e citotóxica contra células de adenocarcinoma prostático PC-3, de carcinoma hepatocelular humano HEPG2, adenocarcinoma alveolar humano A549, de adenocarcinoma colorretal humano HT-29, de adenocarcinoma de mama humano MCF-7, células embrionárias de rim humano HEK-293. A Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas dos extratos resultou em 20 metabólitos voláteis do extrato (PDA)BL3 e 21 metabólitos voláteis do extrato (PDA)BL5. Entretanto, o composto pirrolo[1,2-a]-pirazina-1,4-diona, hexahidro-3-(2-metilpropil) foi o composto mais abundante para ambos os extratos.

## Metabólitos secundários com atividades contra doenças negligenciadas tropicais isolados de microrganismos endofíticos

A necessidade de novos compostos químicos para tratar doenças está sempre

crescendo. O desenvolvimento de microrganismos resistentes a drogas, novos casos de infecções com risco de morte e a constante recorrência de doenças têm sido estímulos para investigação de novos compostos bioativos.

**Figura 2.** Compostos com atividade citotóxica, anticancerígena ou antitumoral isolados de microrganismos endofíticos



Fonte: Wang et al., 2000; Zhou et al., 2010; Wagenar et al., 2000; Wall et al., 1966; Amrani et al., 2012; Wu et al., 2013; Song et al., 2004; Conti et al. (2016); Perven et al. (2017); Chowdhury et al. (2017); Jinfeng et al. (2017); Wu et al. (2018).

Campos et al. (2008) verificaram que o extrato bruto do fungo endofítico *Cochliobolus* sp. foi capaz de matar 90% da forma amastigota de *Leishmania amazonenses* e ainda foi capaz de inibir 100 % do reagente de redução de Ellmn no bioensaio de tripanotona redutase (TryR) na concentração de 20 µg/mL. O fungo endofítico foi isolado da planta *Piptadenia adiantoides* e a partir do isolamento biomonitorado pelo bioensaio TRyR foram isoladas a cochlioquinona A e a isocochlioquinona A (**Figura 3**). Ambos os compostos foram ativos no bioensaio com *L. amazonenses* com EC<sub>50</sub> de 1,7 µM e 4,1 µM, respectivamente. Esses resultados mostraram-se interessantes para investigações mais avançadas tendo como objetivo o desenvolvimento de novas drogas para o tratamento da leishmaniose, além de reforçar o importante papel dos microrganismos endofíticos como fonte de compostos com atividade contra doenças negligenciadas.

Cota et al. (2008), fazendo uma triagem para compostos contra doenças negligenciadas, encontraram o fungo endofítico *Alternaria* sp, isolado a partir da planta

*Trixisvauthieri* (Asteraceae). O extrato orgânico da cultura do fungo inibiu 99% no bioensaio TRyR na concentração de 20 µg/mL. O fracionamento biomonitorado desse extrato levou ao isolamento da altenusina (**Figura 3**), com IC<sub>50</sub> 4,3 µM. Rosa et al. (2010) estudaram 121 extratos de fungos endofíticos, isolados a partir de espécies de plantas brasileiras e testaram em bioensaios contra *Leishmania amazonenses* e *Trypanosoma cruzi* utilizando a enzima tripanotona redutase (TryR) de *T. cruzi*. Dos 121 extratos estudados, 24 extratos inibiram a atividade de TRyR e mostraram-se capazes de inibir o crescimento de *T. cruzi* acima de 60%, com valores de IC<sub>50</sub> variando entre 1-10 µg/mL. Além disso, 11 extratos foram capazes de inibir o crescimento de *L. amazonenses*, com valores de IC<sub>50</sub> entre 4,6-24,4µg/mL.

Aly et al. (2011) estudando o fungo endofítico *Penicillium* sp. isolado a partir de *Limonium tubiflorum* coletado no Egito isolaram vários compostos dentre os quais os compostos 1, 2, 3 e 4 mostraram atividade anti-trypanossoma pronunciada com valores de CIM médios variando de 4,96-9,75 µM. Além disso, quando testados contra três linhagens de células de tumores humanos os compostos (**Figura 3**) apresentaram inibição do crescimento seletiva contra linhagens de células Jurkat e U937, com valores de IC<sub>50</sub> variando 1,8-13,3µM. Os últimos compostos também inibiram a atividade de TNF $\alpha$  induzida por NF- $\kappa$ B em células K562 com valores de IC<sub>50</sub> entre 1,6-10,1 µM, respectivamente.

Dentre várias linhagens de fungos endofíticos estudadas por Higginbotham et al. (2014), setenta e quatro foram cultivados e seus extratos bruto foram testadas quanto à bioatividade *in vitro*. Foi encontrada uma ampla gama de atividades contra cepas de parasitas que causam malária (*P. falciparum*) e doença de Chagas (*T. cruzi*), e contra a linhagem de células de câncer de mama humano MCF-7. Cinquenta extratos de fungos foram testados para a atividade antibacteriana em um novo teste chamado BioMAP, e destes, 20 foram ativos contra, pelo menos, uma linhagem bacteriana, e um tinha um padrão incomum de bioatividade contra bactérias Gram-negativas, e segundo os autores, sugere um potencial novo modo de ação.

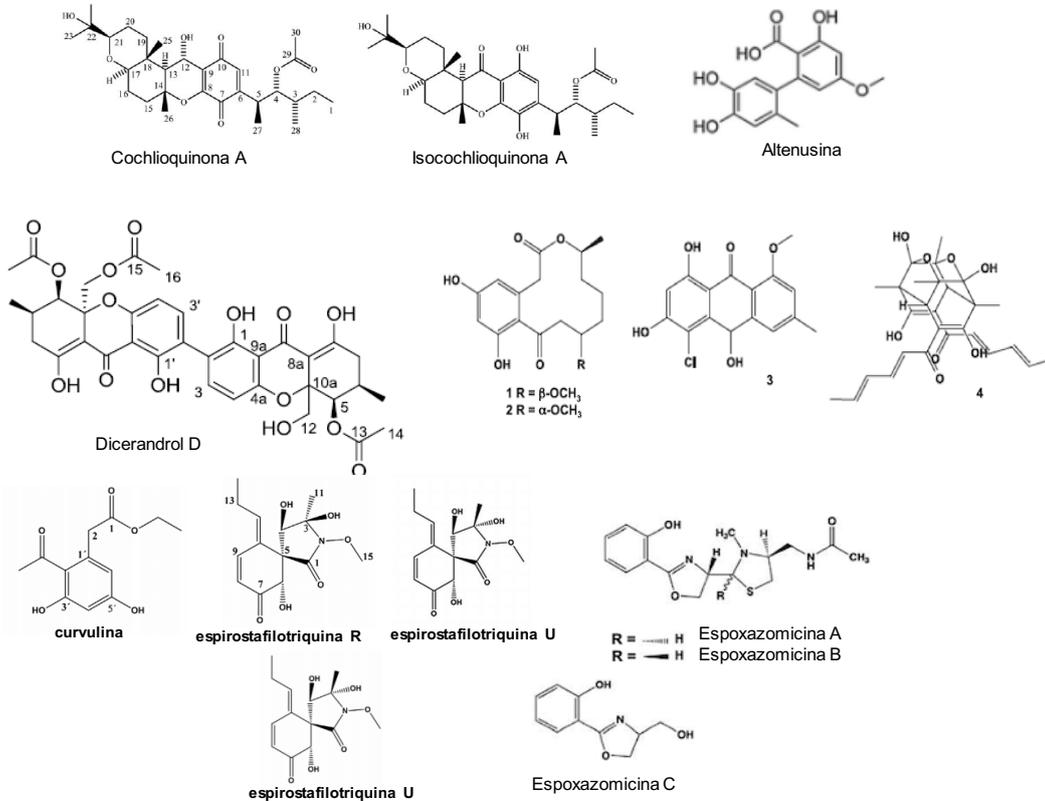
Inahashi et al. (2011) isolaram três alcaloides com atividade antitrypanossoma, as espoxazomicinas A–C (**Figura 3**). Esses compostos foram isolados do Actinomiceto endofítico *Streptosporangium oxazolinicum* K07-0460T. A espoxazomicina A apresentou potente atividade anti-trypanossoma seletiva *in vitro* com IC<sub>50</sub> de 0.11µg/ml, sem citotoxicidade com células MRC-5 (IC<sub>50</sub> 27.8 µg/ml).

Calcul et al. (2013) colaboradores através de um screening para investigar fungos como fonte de novos compostos antimaláricos, estudaram cerca de 5000 extratos lipofílicos, isolando uma nova tetrahidroxantonadimérica, o dicerandrol D (**Figura 3**), com significativa atividade anti-malárica. Almeida et al. (2017) isolaram de um fungo do gênero *Bipolaris* a curvulina, espirostaflotriquina R (**Figura 3**) e U. O extrato do fungo estudado apresentou atividade anti-proliferativa contra *Leishmania amazonenses*.

## Metabólitos secundários com outras atividades biológicas isolados de microrganismos endofíticos

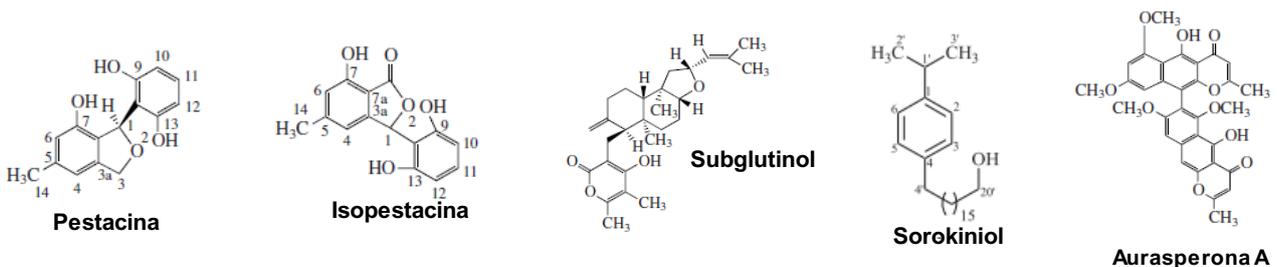
A auraspernona A mostrou inibição contra xantina oxidase (XO) (SONG et al., 2004), o subglutanol é um agente imunossupressivo, os agentes antioxidantes pestacina e isopestacina (CAMPOS et al., 2008), o sorokiniol (ALI et al., 2016) (**Figura 4**). Além destes, ainda existem produtos naturais isolados de microrganismos endofíticos que são agentes antidiabéticos (ZHANG et al., 1999) e antivirais (GUO et al., 2000).

**Figura 3.** Estruturas dos compostos bioativos isolados de microrganismos endofíticos com atividade contra Doenças Tropicais Negligenciadas



Fonte: Campos et al., 2008; Cota et al., 2008; Aly et al., 2011; Inashi et al., 2011; Calcul et al., 2013; Almeida et al. (2017).

**Figura 4.** Compostos com outras atividades biológicas isolados de microrganismos endofíticos



Fonte: Campos et al., 2008; Ali et al., 2016.

## CONCLUSÕES

Os microrganismos endofíticos são importante fonte de metabólitos, com amplo espectro de atividades biológicas e farmacológicas, porém ainda são uma fonte pouco explorada. Esse trabalho mostra como compostos produzidos por esses organismos estão relacionados à aplicação clínica e, provavelmente, em breve, será utilizada para produzir medicamentos, produtos agrícolas, tecnologia para produção de alimentos etc. E Estudos Moleculares poderão ajudar a aumentar a atividade biológica dos metabólitos secundários bioativos isolados desses microrganismos.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à FAPEMIG, ao CNPq, à CAPES e à FAPESP.

## REFERÊNCIAS

- ALI, L. et al. Sorokiniol: a new enzymes inhibitory metabolite from fungal endophyte *Bipolaris sorokiniana* LK12. **BMC Microbiology**, v.16, p.1-9, 2016.
- ALMEIDA, T. T. et al. Curvulin and spirostaphylotrichins R and U from extracts produced by two endophytic *Bipolaris* sp. associated to aquatic macrophytes with antileishmanial activity. **Natural Product Research**, p.1-8, 2017.
- ALY, A. H. et al. NF kappa B inhibitors and antitrypanosomal metabolites from endophytic fungus *Penicillium* sp. isolated from *Limonium tubiflorum*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.19, p. 414–421, 2011.
- ALY, A. H. et al. Cytotoxic metabolites from the fungal endophyte *Alternaria* sp. and their subsequent detection in its host plant *Polygonum senegalense*. **Journal of Natural Products**, v. 71, p. 972–980, 2008.
- ALSHAIBANI, M. et al. Isolation, Purification, and Characterization of Five Active Diketopiperazine Derivatives from Endophytic *Streptomyces* SUK 25 with Antimicrobial and Cytotoxic Activities. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 27, n. 7, p. 1249–1256, 2017.
- AMATUZZI, R. F. et al. Fungos endofíticos para o biocontrole de *Duponchelia fovealis* (Zeller) (Lepidoptera: Crambidae). **Brazilian Journal of Biology**, v. 78, p. 429-435, 2018.
- AMRANI, M. E. et al. Farinomalein derivatives from an unidentified endophytic fungus isolated from the mangrove plant *Avicennia marina*. **Tetrahedron Letters**, v. 53, p. 6721– 6724, 2012.
- BAELIEY, B. A. et al. Antibiosis, mycoparasitism, and colonization success for endophytic *Trichoderma* isolates with biological control potential in *Theobroma cacao*. **Biological Control**, v. 46, p. 24-35, 2008.
- BALDANI, J. I. et al. Characterization of *Herbaspirillum seropedicae* gen. nov. sp. nov. a Root-Associated Nitrogen-Fixing Bacterium. **International Journal of Systematic Bacteriology**, v. 36, p. 86–93, 1986.
- BARRAQUIO, W. L. et al. Isolation of endophytic diazotrophic bacteria from wetland rice. **Plant Soil**, v. 194, p. 139–149, 1997.
- BODDEY, R. M. et al. Endophytic nitrogen fixation in sugarcane: present knowledge and future applications. **Plant Soil**, v. 252, p. 139–149, 2003.
- BOONMAN, N. et al. Acanthamoebicidal activity of *Fusarium* sp. T1 a u 3, and endophytic fungus from *Thunbergia laurifolia* Lindl. **Parasitology Research**, v. 103, p. 1083– 1090, 2008.
- CALCUL, L. et al. Screening Mangrove Endophytic Fungi for Antimalarial Natural Products. **Marine Drugs**, v. 11, p. 5036-5050, 2013.
- CAMPOS, F. F. et al. Leishmanicidal metabolites from *Cochliobolus* sp., an endophytic fungus isolated from *Piptadenia adiantoides* (Fabaceae). **PLoS Neglected Tropical Disease**, v. 2, p.1-11, 2008.
- CASTILLO, U. F. et al. Munumbicins e-4 and e-5: novel broad-spectrum antibiotics from *streptomyces* NRRL 3052. **Fems Microbiology Letters**, v. 255, p. 296–300, 2006.
- CONTI, R. et al. Endophytic Actinobacteria from the Brazilian Medicinal Plant *Lychnophora ericoides*

- MART, and the Biological Potential of Their Secondary Metabolites. **Chemistry & Biodiversity**, v. 13, p. 727 – 736, 2016.
- COTA, B. B. et al. Altenusin, abiphenyl isolated from the endophytic fungus *Alternaria* sp., inhibits trypanothione reductase from *Trypanosoma cruzi*. **Fems Microbiology Letters**, v. 285, p. 177-182, 2008.
- CHOWDHURY, N. S. et al. Cytotoxic Naphthoquinone and Azaanthraquinone Derivatives from an Endophytic *Fusarium solani*. **Journal of Natural Products**, v. 80, p. 1173–1177, 2017.
- DAÍ, C. C. et al. The screening and identification of endophytic fungi from four species of family *Euphorbiaceae* and the strain sp. antibacterial activity. **Journal of Nanjing Forestry University**, v. 30, p. 79–83, 2006.
- DINESH, R. et al. Endophytic actinobacteria: Diversity, secondary metabolism and mechanisms to unsilence biosynthetic gene clusters. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 43, p. 546-566, 2017.
- EZRA, D. et al. Coronamycins, peptide antibiotics produced by verticillate *Streptomyces* sp. (MSU-2110) endophytic on *Monstera* sp. **Microbiology**, v. 150, p. 785–793, 2004.
- FONSECA, E. S. et al. The Microbiome of Eucalyptus Roots under Different Management Conditions and Its Potential for Biological Nitrogen Fixation. **Microbial Ecology**, v. 75, p. 183–191, 2018.
- GASONI, L.; GURFINKEL, B. S. The endophyte *Cladorrhinum foecundissimum* in cotton roots: phosphorus uptake and host growth. **Mycological Research**, v. 101, p. 867–870, 1997.
- GOS, F. M. W. R. et al. Antibacterial Activity of Endophytic Actinomycetes Isolated from the Medicinal Plant *Vochysia divergens* (Pantanal, Brazil). **Frontiers of Microbiology**, v. 6, p. 1-17, 2017.
- GUO, B. et al. Cytonicacids A and B: novel tridepside inhibitors of hCMV protease from the endophytic fungus *Cytonaema* species. **Journal of Natural Products**, v. 63, p. 602–604, 2000.
- GUO, B. et al. Bioactive natural products from endophytes: a review. **Applied Biochemistry and Microbiology**, v. 44, p. 136–142, 2008.
- HENDRY, S. J.; BODDY, L.; LONSDALE, D. Abiotic variables effect differential expression of latent infectuosin beech (*Fagus sylvatica*). **New Phytologist**, v. 55, p. 449–460, 2002.
- HIGGINBOTHAM, S. et al. Sloth hair as a novel source of fungi with potent anti- parasitic, anti-cancer and anti-bacterial bioactivity. **PLOS ONE**, v. 15, p. 845-849, 2014.
- HUANG, W. Y. et al. Biodiversity of endophytic fungi associated with 29 traditional Chinesemedicinal plants. **Fungal Diversity**, v. 33, p. 61–75, 2008.
- INAHASHI, Y. et al. Spoxazomicins A-C, novel antitypanosomal alkaloids produced by an endophytic actinomycete, *Streptosporangium oxazolanicum* K07-0460(T). **Journal of Antibiotics**, v. 64, p. 303-307, 2011.
- ISHII, T. et al. Cytosporone S with antimicrobial activity, isolated from the fungus *Trichoderma* sp. FKI-6626. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, p. 679–681, 2013.
- JINFENG, E. G. et al. Analysis of chemical constituents, antimicrobial and anticancer activities of dichloromethane extract of *Sordariomycetes* sp. endophytic fungi isolated from *Strobilanthes crispus*. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 33, n.1, p. 1-19, 2017.
- KIM, S. et al. Periconicins, two new fusicoccane diterpenes produced by an endophytic fungus *Periconia* sp. with antibacterial activity. **Journal of Natural Products**, v. 67, p. 448-450, 2004.
- LI, J. Y. et al. Endophytic taxol-producing fungi from bald cypress, *Taxodium distichum*. **Microbiology**, v. 142, p. 2223–2226, 1996.

- LOIRET, F. G. et al. A putative new endophytic nitrogen-fixing bacterium *Pantoea* sp. from sugarcane. **Journal of Applied Microbiology**, v. 97, p. 504–511, 2004.
- LU, H. et al. New bioactive metabolites produced by *Colletotrichum* sp., an endophytic fungus in *Artemisia annua*. **Plant Science**, v. 151, p. 67–73, 2000.
- MALINOWSKI, D. P. et al. Adaptations of endophyte-infected cool-season grasses to environmental stresses: mechanisms of drought and mineral stress tolerance. **Crop Science**, v. 183, p. 53–60, 1999.
- MCCARTY, R. M.; BANDARIAN, V. Biosynthesis of pirrolopyrimidines. **Bioorganic Chemistry**, v. 43, p. 15–25, 2012.
- MORICCA, S.; RAGAZZI, A. Fungal endophytes in Mediterranean oak forests: a lesson from *Discula quercina*. **Phytopathology**, v. 98, p. 380–386, 2008.
- NEWMAN, L. A.; REYNOLDS, C. M. Bacteria and phytoremediation: new uses for endophytic bacteria in plants. **Trends in Biotechnology**, v. 23, p. 6–8, 2005.
- OKANE, I.; NAKAGIRI, A.; ITO, T. Endophytic fungi in leaves of ericaceous plants. **Canadian Journal of Botany**, v. 76, p. 657–663, 1998.
- PATIL, M. P. et al. Biological Activities and Identification of Bioactive Metabolite from Endophytic *Aspergillus flavus* L7 Isolated from *Aegle marmelos*. **Current Microbiology**, v. 71, p. 39–48, 2015.
- PATLE, P. N. et al. Endophytes in plant system: Roles in growth promotion, mechanism and their potentiality in achieving agriculture sustainability. **International Journal of Chemical Studies**, v. 6, p. 270–274, 2018.
- PERVEEN, I. et al. Isolation of anticancer and antimicrobial metabolites from *Epicoccum nigrum*; endophyte of *Ferula sumbul*. **Microbial Pathogenesis**, v. 110, p. 214–224, 2017.
- PHOTITA, W. et al. Are some endophytes of *Musa acuminata* latent pathogens? **Fungal Diversity**, v. 16, p. 131–140, 2004.
- PURI, S. C. et al. An endophytic fungus from nothapodytes foetida that produces camptothecin. **Journal of Natural Products**, v. 68, p. 1717–1719, 2005.
- RAGHUKUMAR, C. Marine fungal biotechnology: an ecological perspective. **Fungal Diversity**, v. 31, p. 19–35, 2008.
- ROSA, L. H. et al. Leishmanicidal, Trypanocidal, and Cytotoxic Activities of Endophytic Fungi Associated with Bioactive Plants In Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 41, p. 420–430, 2010.
- RUBINI, M. R. et al. Diversity of endophytic fungal community of cacao (*Theobroma cacao* L.) and biological control of *Crinipellis pernicioso*, causal agent of witches' broom disease. **International Journal of Biological Science**, v. 1, p. 24–33, 2005.
- RYAN, R. P. et al. Bacterial endophytes: recent developments and applications. **FEMS Microbiology Letters**, v. 278, p. 1–9, 2008.
- SAIKKONEN, K. Forest structure and fungal endophytes. **Fungal Biology Review**, v. 21, p. 67–74, 2007.
- SANDHIYA, G. S. et al. Endophytic colonization and *in planta* nitrogen fixation by a diazotrophic *Serratia* sp. in rice. **Indian Experimental Biology**, v. 43, p. 802–807, 2005.
- SAPPAPAN, R. et al. 11-Hydroxymonocerin from the plant endophytic fungus *Exserohilum rostratum*. **Journal of Natural Products**, v. 71, n.9, p. 1657–1659, 2008.

- SCHULZ, B. et al. Screening strategies for obtaining novel, biologically active, fungal secondary metabolites from marine habitats. **Botanica Marina**, v. 51, p. 219–234, 2008.
- SIEBER, T. J. Endophytic fungi in forest trees: are they mutualists? **Fungal Biology Review**, v. 21, p. 75-89, 2007.
- SONG, Y. C. et al. Endophytic naphthopyrone metabolites are co-inhibitors of xanthine oxidase, sw1116 cell and some microbial growths. **Fems Microbiology Letters**, v. 241, p. 67–72, 2004.
- STIERLE, A. et al. Taxol and taxane production by *Taxomyces andreae*, an endophytic fungus of pacific yew. **SCIENCE**, v. 260, p. 214–216, 1993.
- STONE, J. K. Fine structure of latent infections of *Rabdocline parkeri* on douglas-fir. **Canadian Journal of Botany**, v. 66, p. 45–54, 1987.
- STONE, J. K.; POLISHOOK, J. D.; WHITE, J. F. Endophytic fungi. In: MUELLER, G. M.; BILLS, G.F.; WHITE, J. F. (eds.). **Biodiversity of Fungi**. Amsterdam: Elsevier, 2004. p. 241–270.
- STROBEL, G. et al. Isopostacin, an isobenzofuranone from *Pestalotiopsis microspora* possessing antifungal and antioxidant activity. **Phytochemistry**, v. 60, p. 179-183, 2002.
- STROBEL, G. et al. Natural products from endophytic microorganisms. **Journal of Natural Products**, v. 67, p. 257-268, 2004.
- STROBEL, G. A. et al. *Pestalotiopsis guepinii*, a taxol producing endophyte of wollemi pine, *Wollemia nobilis*. **Australian Journal of Botany**, v. 45, p. 1073–1082, 1997.
- STROBEL, G. A. et al. Taxol from *Pestalotiopsis microspora*, an endophytic fungus of *Taxus wallachiana*. **Microbiology**, v. 142, p. 435–440, 1996.
- STROBEL, G. A.; DAISY, B. Bioprospecting for microbial endophytes and their natural products. **Microbiology and Molecular Biology Research**, v. 67, p. 491–502, 2003.
- SUMARAH, M. W. et al. Measurement of a rugulosin-producing endophyte in white spruce seedling. **Mycologia**, v. 97, p. 770–776, 2005.
- SURYANARAYANAN, T. S.; THENNARASAN, S. Temporal variation in endophyte assemblages of *Plumeria rubra* leaves. **Fungal Diversity**, v. 15, p. 197–204, 2004.
- TAECHOWISAN, T.; CHAISANG, S.; PHUTDHAWONG, W. S. Antibacterial, antioxidant and anticancer activities of biphenyls from *Streptomyces* sp. BO-07: an endophyte in *Boesenbergia rotunda* (L.) Mansf. **Food and Agricultural Immunology**, v. 28, n. 6, p.1-17, 2017.
- TAN, R. X.; ZOU, W. X. Endophytes: a rich source of functional metabolites. **Natural Products Report**, v. 18, p. 448–459, 2001.
- TAYLOR, J. E.; HYDE, K. D.; JONES, E. Endophytic fungi associated with temperate palms *Tchrachycarpus fortunei*, within and outside its natural geographic range. **New Phytology**, v. 42, p. 335–346, 1999.
- TEJESVI, M. V. et al. New hopes from endophytic fungal secondary metabolites. **Boletim de la Sociedad de Química de México**, v. 1, p. 19-26, 2007.
- VAN AKEN, B.; YOON, J. M.; SCHNOOR, J. L. Biodegradation of nitro-substituted explosives 2,4,6-trinitrotoluene, hexahydro-1,3,5-trinitro-1,3,5-triazine, and octahydro-1,3,5,7-tetranitro-1,3,5-tetrazocine by a phytosymbiotic *Methylobacterium* sp. associated with poplar tissues (*Populus deltoides* × *nigra* dn34). **Applied Environmental Microbiology**, v. 70, p. 508–517, 2004.
- VURUKONDA, S. S. K. P. et al. Plant Growth Promoting and Biocontrol Activity of *Streptomyces* spp. as Endophytes. **International Journal of Molecular Science**, v. 19, p. 952-978, 2018.
- WAGENAAR, M. et al. three new cytochalasins produced by an endophytic fungus in the genus

- rhinocladiella. **Journal of Natural Products**, v. 63, p. 1692–1695, 2000.
- WALL, M. E. et al. Plant antitumor agents. I. The isolation and structure of camptothecin, a novel alkaloidal leukemia and tumor inhibitor from *Camptotheca acuminate*. **Journal of the American Chemical Society**, v. 88, p. 3888–3890, 1966.
- WANG, J. F. Taxol from *Tubercularia* sp. strain tf5, an endophytic fungus of taxus mairei. **Fems Microbiology Letters**, v. 193, p. 249–253, 2000.
- WANG, X. P. et al. Study on the bioactivity of the endophytic fungi isolated from *Sinopodophyllum hexandrum* and *Diphylleia sinensis*. **Natural Product Research and Development**, v. 8, p. 15–19, 2006.
- WEBER, D. et al. Phomol, a new antiinflammatory metabolite from an endophyte of the medicinal plant *Erythrina crista-galli*. **Journal of Antibiotics**, v. 57, p. 559–563, 2004.
- WEBER, R. W. S. Anti-Candida metabolites from endophytic fungi. **Phytochemistry**, v. 68, p. 886–892, 2007.
- WICKLOW, D. T. et al. A protective endophyte of maize: acremonium zeae antibiotics inhibitory to *Aspergillus flavus* and *Fusarium verticillioides*. **Mycology Research**, v. 109, p. 610–618, 2005.
- WU, L. et al. Cytotoxic metabolites from *Perenniporia tephropora*, an endophytic fungus from *Taxus chinensis* var. mairei. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 97, p. 305–315, 2013.
- WU, Y. Z. et al. Bysspectin A, an unusual octaketide dimer and the precursor derivatives from the endophytic fungus *Byssochlamys spectabilis* IMM0002 and their biological activities. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 145, p. 717–725, 2018.
- ZENG, S. R. et al. Isolation of endophytic fungi from *Polygonum cuspidatum* sieb.et zucc.and screening of isolates producing antibiotic active substances. **Journal of Fungal Research**, v.3, p. 24–26, 2005.
- ZHANG, B. et al. Discovery of a small molecule insulin mimetic with antidiabetic activity in mice. **Science**, v. 284, p. 974–981, 1999.
- ZHANG, H. W.; SONG, Y. C.; TAN, R. X. Biology and chemistry of endophytes. **Natural Products Report**, v.23, p.753–771, 2006.
- ZHOU, X. et al. A review: recent advances and future prospects of taxol-producing endophytic fungi. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v.86, p.1707-1717, 2010.

Recebido em: 28/02/2019  
Aprovado em: 05/02/2021