

COMPOSTOS BIOATIVOS COM PROPRIEDADES ANTITUMORAIS PRODUZIDOS POR FUNGOS ENDOFÍTICOS

BIOACTIVE COMPOUNDS WITH ANTITUMOR PROPERTIES PRODUCED BY ENDOPHYTIC FUNGI

FABIANA ALVES CALDERANI¹, RAVELY CASAROTTI ORLANDELLI², JOÃO ALENCAR PAMPHILE^{3*}

1. Biomédica, Especialista em Biotecnologia pela Universidade Estadual de Maringá; 2 Bióloga, Doutora em Biologia Comparada pela Universidade Estadual de Maringá; 3. Biólogo, Doutor em Genética e Melhoramento de Plantas pela ESALQ/Universidade de São Paulo. Docente do Departamento de Biotecnologia, Biologia Celular e Genética da Universidade Estadual de Maringá.

* Avenida Colombo, 5790, Jardim Universitario, Maringá, Paraná, Brasil, CEP: 87020-900. prof.pamphile@gmail.com

Recebido em 14/12/2015. Aceito para publicação em 06/01/2016

RESUMO

Os fungos endofíticos habitam o interior dos tecidos vegetais, sem causar prejuízos à planta hospedeira. A interação endófito-hospedeiro possibilita o aumento da resistência da planta contra estresse ambiental e a proteção contra o ataque de patógenos e pragas; enquanto o microrganismo recebe nutrientes e proteção. Além disso, esses fungos podem produzir metabólitos secundários ativos com diferentes atividades farmacológicas, sendo uma delas a anticancerígena. O exemplo mais comum é o Taxol®, um importante agente antitumoral que pode ser obtido de diferentes gêneros de fungos endofíticos. A presente revisão teve como objetivo relacionar os diversos metabólitos secundários obtidos de fungos endofíticos descritos na literatura e sua atividade anticancerígena frente a diferentes linhagens celulares tumorais. Para isso, um levantamento bibliográfico foi realizado em diversos bancos de dados. Os trabalhos analisados, de grupos de pesquisa do Brasil e do exterior, demonstraram que vários gêneros de fungos endofíticos já foram descritos como produtores de diferentes compostos com ação antitumoral, indicando a importância destes compostos para o desenvolvimento de novos medicamentos contra o câncer, que é um dos principais problemas de saúde pública mundial.

PALAVRAS-CHAVE: Endófitos, metabólitos secundários, atividade citotóxica, agentes anticancerígenos.

ABSTRACT

Endophytic fungi inhabit the interior of plant tissues without causing harm to the host plant. The endophyte-host interaction enables an increased resistance of the plant to environmental stress and the protection against the attack of pathogens and pests; while the microorganism receives nutrients and protection. Also, these fungi can produce bioactive secondary metabolites with different pharmacological activity, including the anticancer action. The most common example is the Taxol®, an important antitumor agent that can be obtained from different genera of endophytic fungi. This review aimed to relate the various secondary metabolites obtained from endophytic fungi

described in literature and their anticancer activity against different tumor cell lines. For this, a review was performed in several databases. The studies analyzed, conducted by research groups from Brazil and other countries, showed that various genera of endophytic fungi were described as producers of several antitumor compounds, indicating the importance of these compounds for the development of new anticancer drugs, which is one of the major problems of the global public health.

KEYWORDS: Endophytes, secondary metabolites, cytotoxic activity, anticancer agents.

1. INTRODUÇÃO

O câncer é uma doença que aumenta consideravelmente a cada ano no Brasil. Responsável por cerca de 12% de todas as mortes no mundo, ela ocorre devido à proliferação anormal de um grupo de células modificadas geneticamente, que acabam por gerar tumores ou liberar células anormais no sangue. Há dois tipos de tumores: os benignos e os malignos. Estes caracterizam o câncer já que se espalham para diferentes órgãos utilizando os vasos sanguíneos (metástase) enquanto os primeiros são limitados em seu crescimento e não invadem tecidos vizinhos¹.

Estima-se que entre 2014 e 2015 ocorram aproximadamente 576 mil novos casos de câncer no Brasil, o que reforça a dimensão do problema no país. Quanto à incidência, o câncer de pele do tipo não melanoma será o mais prevalente, seguido pelos tumores de próstata, mama, cólon e reto, pulmão, estômago e colo do útero².

Buscar meios de encontrar, desenvolver e introduzir terapias mais eficientes, que possam proporcionar ao número crescente de pacientes acometidos pelo câncer chances reais de controle dessa doença é de suma importância, o que justifica a procura por drogas mais seletivas e menos tóxicas³. Segundo Machado *et al.* (2010)⁴ muitas pesquisas vêm sendo realizadas para a seleção de novas substâncias bioativas com atividade antitumoral: busca-se entender os mecanismos moleculares

envolvendo o câncer, avaliando a atividade citotóxica de substâncias frente a uma gama de células tumorais.

As plantas são produtoras de muitas substâncias que apresentam diversas atividades farmacológicas. Os microrganismos endofíticos vivem no interior das plantas sem causar dano visível ao seu hospedeiro e também representam uma fonte promissora de produtos biologicamente ativos⁵. Os pressupostos da interação endófito-hospedeiro sugerem que propriedades terapêuticas sejam, provavelmente, um resultado da interação entre fungo e planta⁶. Os endófitos são capazes de produzir diferentes metabólitos bioativos com diversas atividades biológicas, por isso muitas pesquisas têm investigado as propriedades antitumorais desempenhadas por metabólitos de origem endofítica⁷.

Dentre os compostos com atividade antitumoral estão os polifenóis que são obtidos a partir de metabólitos secundários produzidos em plantas e fungos. Ainda, é importante destacar os flavonoides e o paclitaxel (conhecido comercialmente como Taxol[®]) que é amplamente utilizado contra determinados tipos de câncer, o que reforça a importância dos microrganismos endofíticos e seus metabólitos para a produção de fármacos^{8,9,10}.

A presente revisão tem como objetivo destacar a importância dos metabólitos secundários produzidos por microrganismos endofíticos, relatando a atividade anticâncer dos compostos bioativos frente a diferentes linhagens celulares, a fim de demonstrar a importância do estudo desses microrganismos para o desenvolvimento de novos fármacos antitumorais.

2. MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa foi realizada por meio de revisão bibliográfica com artigos disponíveis em bancos de dados como Portal de Periódicos da CAPES, PubMed, SciELO e ScienceDirect, além de livros de referência, dissertações e teses. Para o levantamento bibliográfico foram utilizadas as palavras-chave: endófitos (*endophytes*); metabólitos secundários (*secondary metabolites*); atividade citotóxica (*cytotoxic activity*); agentes anticâncer (*anti-cancer agents*).

3. DESENVOLVIMENTO

Câncer

Os números de casos de câncer vêm aumentando em todo o mundo, constituindo um dos principais problemas de saúde pública mundial. Certamente, esse aumento de casos da doença ocorre em consequência da exposição a um elevado número de diferentes fatores de risco ambientais (agentes químicos, físicos e biológicos) que têm relação com o processo de industrialização¹¹.

Em 2012, ocorreram 14,1 milhões de novos casos de câncer no mundo e 8,2 milhões de mortes decorrentes dessa doença¹². Dentre a estimativa de 576 mil novos

casos de câncer no Brasil em 2014 e 2015, o tipo mais incidente será o de pele não melanoma (182 mil novos casos), seguido do câncer de próstata (69 mil) e de mama (75 mil). Contudo, haverá redução de novos casos de cânceres do colo do útero e de pulmão, isso se deve às iniciativas para prevenção e detecção precoce da doença. É importante ressaltar que, se a potencialidade maligna for detectada em uma fase inicial da doença, o tratamento será muito mais eficaz e com maiores chances de cura¹³. Estima-se que em 2030 a carga global da doença será de 21,4 milhões de novos casos e 13,2 milhões de mortes².

Os diversos tipos de câncer compartilham algumas características biológicas, como é o caso da proliferação celular anormal. Normalmente o processo de renovação celular é controlado adequadamente ao longo da vida por mecanismos biológicos básicos, no entanto, quando esse controle não ocorre, ocasiona a doença. As células se proliferam de maneira descontrolada, crescendo além de seus limites habituais, podendo invadir tecidos adjacentes ou se espalhar para órgãos ou tecidos secundários (metástase)¹⁴.

Os principais métodos de tratamento do câncer consistem em: cirurgia, radioterapia, quimioterapia (incluindo manipulação hormonal) e apoio psicológico. É possível a realização de terapia combinada, onde é associado mais de um tipo de tratamento^{14,15}. É crescente a busca por compostos naturais com poucos efeitos colaterais e mecanismos de ação mais seguros e eficazes para utilização na área da saúde, bem como o conhecimento dos mecanismos de ação dessas terapias na erradicação da doença^{16,17}. Desta forma, um dos meios utilizados nessa busca é a bioprospecção, que visa à obtenção de compostos a partir de fontes biológicas presentes em países com significativa biodiversidade, como o Brasil¹⁸.

Produtos naturais têm sido fontes de pesquisa para o desenvolvimento de fármacos antitumorais promissores, já que 48,6% dos agentes anticancerígenos utilizados são derivados direta ou indiretamente de fontes naturais. Desta maneira, a pesquisa de fármacos derivados de produtos naturais torna-se evidente na medicina moderna, especialmente para o tratamento do câncer. Neste contexto, os fungos endofíticos são fontes promissoras de grande interesse industrial para a procura de substâncias bioativas, o que justifica a necessidade de serem ressaltados em programas de bioprospecção na busca de modelos para o desenvolvimento de novos fármacos^{19,20,21}.

Fungos Endofíticos

O Brasil possui uma grande diversidade biológica, sendo uma excelente fonte de matérias-primas em diversos setores. Os fungos são importantes componentes em todos os ecossistemas, já que são responsáveis pelos processos de decomposição, reciclagem e transporte de

nutrientes em diversos ambientes. Estima-se que haja mais de um milhão de espécies de fungos em todo o planeta, porém, apenas uma pequena fração, de aproximadamente 5%, já foi identificada. Dentre eles encontram-se os fungos endofíticos que representam uma grande diversidade de adaptações que ocorreram ao longo do tempo em diferentes ecossistemas^{22,23}.

Segundo Petrini (1991)²⁴ o termo “endófito” faz referência a todos os microrganismos que colonizam as plantas em algum momento da sua vida, sem causar danos aparentes ao hospedeiro. Azevedo e Araújo (2007)²⁵ definem que o termo “microrganismos endofíticos” diz respeito a todos aqueles cultiváveis ou não, que habitam o interior dos tecidos vegetais, sem causar prejuízo ao hospedeiro. Os endófitos também podem ser divididos em dois grupos: tipo I, os que não produzem estruturas externas à planta; e tipo II, os que produzem estruturas externas à planta, como os fungos micorrízicos e bactérias simbioses fixadoras de nitrogênio²⁶.

Os endófitos adentram a planta por meio de aberturas naturais e feridas, é muito provável que estejam presentes em todas as plantas, sendo que uma planta pode conter centenas deles. Esses fungos endofíticos se diferem dos patogênicos pela ausência de danos ao hospedeiro e pela interação fungo-planta que ocorre por meio de relações que incluem o mutualismo ou até mesmo o parasitismo ou comensalismo^{27,28,29}.

Os fungos endofíticos recebem proteção e abrigo por parte da planta, enquanto produzem substâncias antibacterianas, herbicidas e fungicidas, que fornecem defesa para o hospedeiro contra insetos, pragas e patógenos, o que os tornam importantes contra pragas agrícolas e, portanto, alvos de pesquisas relacionadas à agricultura. Produzem hormônios vegetais e outros compostos que podem causar alterações fisiológicas e morfológicas no tecido hospedeiro, além de conferirem para a planta uma maior resistência contra o estresse hídrico^{30,31,32,33}. Outro ponto a ser ressaltado é que a produção de compostos bioativos por endófitos é importante não apenas para o aspecto ecológico como também para aspectos bioquímicos e moleculares. Os fungos endofíticos vêm sendo amplamente estudados devido à grande possibilidade de produção de metabólitos secundários biologicamente ativos já conhecidos ou ainda não explorados³⁴.

Os fungos são fundamentais na bioprospecção de substâncias de interesse farmacêutico. Dos 23 mil compostos ativos já obtidos, 42% são de origem fúngica, o que comprova essa importância³⁵. A partir de fungos endófitos é possível a obtenção de substâncias de interesse econômico e farmacêutico, como enzimas, antibióticos, antitumorais, antioxidantes, dentre outros. Um exemplo é o taxol, um importante anticancerígeno que pode ser obtido de diferentes gêneros de fungos endofíticos, progressos como este resalta a potencialidade

biotecnológica desses microrganismos³⁶.

Metabólitos secundários produzidos por fungos Endofíticos com atividade antitumoral

Os metabólitos secundários são compostos que comumente apresentam estrutura complexa, baixo peso molecular e atividades biológicas marcantes. Essas substâncias estão relacionadas com os mecanismos que permitem a adequação da planta ao seu meio, além disso, possuem uma intensa atividade farmacológica, o que desperta o interesse de pesquisadores e indústrias de diversas áreas, como farmacêutica e alimentar^{37,38}.

A utilização de plantas em tratamentos na medicina popular ocorre há milhares de anos em vários países e muitas substâncias utilizadas atualmente em fármacos são derivadas delas. Segundo Kusari *et al.* (2008)³⁹ a capacidade de muitos endófitos sintetizarem compostos similares ou idênticos aos encontrados em suas plantas hospedeiras pode ser uma consequência da biossíntese concomitante entre planta fungo. Este fato seria um resultado da transferência horizontal de genes que ocorreu durante a co-evolução de plantas e fungos endofíticos, permitindo que o receptor execute as mesmas reações biossintéticas do doador⁴⁰.

Os metabólitos secundários obtidos de fungos endofíticos têm sido uma importante fonte de exploração de agentes anticâncer clinicamente úteis, sendo que, uma série de novos agentes promissores estão em estudos clínicos com base na atividade seletiva destes contra alvos moleculares relacionados ao câncer^{41,42}.

O paclitaxel, que possui o nome comercial de Taxol[®] é o composto mais utilizado na produção de medicamentos anticancerígenos, sendo aprovado pela Organização dos Estados Unidos *Food and Drug Administration* para tratar diversos tipos de câncer, dentre eles os de mama, pulmão e ovário⁴³. Originalmente, o paclitaxel era obtido da planta medicinal *Taxus brevifolia* e o primeiro fungo descoberto como produtor desse composto foi *Taxomyces andreanae*, um endófito isolado de *T. brevifolia*¹⁰.

A descoberta desse metabólito deu início a muitos estudos a respeito da utilização de compostos obtidos de fungos endofíticos no tratamento do câncer e revelou que esse composto é também produzido por outras espécies de fungos endofíticos⁴⁴. Gangadevi e Muthumary (2008)⁴⁵ obtiveram o taxol do fungo endofítico *Bartalinia robillardoides* isolado da planta medicinal *Aegle marmelos* (marmeleiro-da-índia). Foram realizados testes *in vitro* para constatar a citotoxicidade do composto por meio da indução de apoptose utilizando-se as linhagens celulares: BT220 (mama), H116 (cólon), Int407 (intestino), HL251 (pulmão) e HLK210 (leucemia). Observou-se alta indução de apoptose nessas células pelo taxol quando em concentrações entre 0,05 μ M e 0,5 μ M, verificando que a eficácia do taxol é dependente do tipo

celular.

Pandi *et al.* (2011)⁴⁶ obtiveram o taxol a partir do fungo endofítico *Lasiodiplodia theobromae* isolado da planta *Morinda citrifolia* (noni) e testaram *in vitro* a atividade citotóxica desse composto contra a linhagem celular MCF-7 (câncer de mama), constatando sua eficácia na indução da apoptose das células cancerígenas.

Recentemente, em um trabalho realizado por Raj *et al.* (2015).⁴⁷, foi estudado o efeito anti-proliferativo do taxol, obtido do fungo endofítico *Cladosporium oxysporum* isolado da planta *Moringa oleifera* (acácia-branca), contra a linhagem celular cancerígena humana HCT15 (cólon). Constatou-se que o taxol fúngico possui intensa atividade citotóxica contra HCT15, apresentando valor de IC50 de 3,5 µM em 24 horas, o que demonstra a potencial propriedade anticancerígena do composto.

Além do taxol, os metabólitos secundários produzidos por fungos pertencem a diversos grupos estruturais, como: quinonas, esteróides, xantonas, isocumarinas, compostos fenólicos, alcaloides, terpenos, dentre outros⁴⁸, como mostrado a seguir.

Wang *et al.* (2006)⁴⁹ estudaram a chaetopiranina consiste em um metabólito secundário derivado de benzaldeído e obtido do fungo endofítico *Chaetomium globosum* isolado da alga marinha *Polysiphonia urceolata*. Testes *in vitro*, utilizando a substância contra três linhagens celulares tumorais humanas, demonstraram atividade citotóxica fraca ou moderada, com valores inibitórios mínimos de 15,4 µg/mL, 28,5 µg/mL e 39,1 µg/mL contra as respectivas linhagens celulares: células endoteliais microvasculares (HMEC), células de carcinoma hepatocelular (SMMC-7721) e células epiteliais pulmonares (A549).

Em um estudo realizado por Lu, Chen e Wang (2009)⁵⁰ foi demonstrado que o metabólito secundário podofilotoxina é um importante agente citotóxico. A pesquisa foi realizada com onze espécies de fungos endofíticos, obtidos de *Dyosma pleiantha* (uma planta endêmica da China), de onde foram retiradas diferentes concentrações de podofilotoxina e testadas *in vitro* sua capacidade citotóxica. Dentre as onze espécies analisadas apenas duas não apresentaram atividade citotóxica, as outras espécies apresentaram valores variados de concentração inibitória média, sendo que as espécies *Trichoderma citrinoviride*, *Chaetomium globosum* e *Ascomycete* sp. apresentaram os melhores valores de atividade citotóxica, com concentração inibitória média de 4,86 µg/mL, 7,71 µg/mL e 14,88 µg/mL respectivamente. Os resultados indicam que os fungos endofíticos presentes na planta *D. pleiantha* são fontes promissoras de agentes antitumorais e a podofilotoxina é um composto de importância para o tratamento do câncer.

O metabólito secundário beauvericina, produzido pelo fungo endofítico *Fusarium oxysporum* obtido de *Cinnamomum kanehirae*, uma planta endêmica de Tai-

wan, foi estudado quanto à sua atividade citotóxica *in vitro* contra três linhagens de células tumorais humanas: PC-3 (próstata), PANC-1 (pâncreas) e A549. Os resultados demonstraram que a beauvericina apresentou atividade citotóxica contra as três linhagens celulares, apresentando valores de concentração média inibitória de 49,5 µg/mL, 47,2 µg/mL e 10,4 µg/mL respectivamente, sendo mais eficaz contra a linhagem A549⁵¹.

Li *et al.* (2011)⁵² relataram a existência de quatro novos norsesquiterpenos que foram isolados do fungo endofítico *Talaromyces flavus* obtido da planta de mangue *Sonneratia apetala*. Foi observada *in vitro* a atividade citotóxica desses metabólitos contra as linhagens celulares cancerígenas MCF-7 (mama), MDA-MB-435 (mama), HepG2 (fígado), HeLa (colo do útero) e PC-3. Dos quatro compostos analisados, dois deles apresentaram atividade citotóxica contra as linhagens descritas, com concentrações inibitórias de 0,70 a 2,78 µg/mL, mostrando serem eficazes.

Kumara *et al.* (2012)⁵³ demonstraram atividades anticâncer de um metabólito pertencente ao grupo estrutural alcalóide denominado *rohitukine*, produzido pelo fungo endofítico *Fusarium proliferatum* isolado da casca da árvore de *Dysoxylum binectariferum*, originária da Índia. Os autores observaram atividade citotóxica contra as linhagens celulares cancerígenas HCT-116 (cólon) e MCF-7, com concentração média inibitória de 10 µg/mL para ambas.

Em outro trabalho, realizado por Santos (2012)⁵⁴, investigou-se a produção de metabólitos do grupo estilbeno, combretastatin A4, extraídos de linhagens dos fungos endofíticos *Hypocrea koningii*, *Aspergillus oryzae*, *F. oxysporum* e *Fusarium solani* obtidos da planta *Combretum leprosum* (mofumbo ou carne-de-vaca). A atividade citotóxica dos compostos foi avaliada *in vitro* frente à cultura de células tumorais humanas de glioma, melanoma e carcinoma (de mama, rim, ovário, pulmão, próstata e cólon retal). Constatou-se significativa atividade inibitória contra os tipos de câncer citados, com exceção da linhagem de melanoma, onde não houve atividade anticancerígena.

Um outro produto natural, investigado por Teiten *et al.* (2013)⁵⁵ demonstrou atividade citotóxica contra células cancerosas humanas de leucemia mielóide crônica e de carcinoma de pulmão, sendo analisadas as culturas celulares K562 (leucemia) e A549, respectivamente. O metabólito estudado foi o altersolanol A, obtido a partir do fungo endofítico *Stemphylium globuliferum* isolado da planta medicinal *Mentha pulegium* (poejo). Testes *in vitro* mostraram que a substância inibiu a proliferação celular das duas linhagens em pelo menos 50%, sendo que a linhagem K562 demonstrou ser mais sensível do que a A549: uma concentração de 4 µM desse composto foi capaz de inibir até 65% o crescimento de K562 por meio de morte

celular. Esses resultados sugerem que o altersolanol A é um importante composto a ser considerado para o desenvolvimento de novos medicamentos quimioterapêuticos.

Chapla, Biasetto e Araujo (2013)⁵⁶ demonstraram a atividade anticancerígena das citocalasinas obtida de dois endófitos identificados como *Xylaria* sp. isolados de *Piper aduncum* (mático ou pimenta-de-macaco) e *Senna spectabilis* (cássia-do-nordeste). Foram isoladas as citocalasinas dos tipos 19,20-epoxicitocalasina, D, C, N, Q e R e todas elas apresentaram forte atividade contra a linhagem tumoral HeLa com concentração inibitória média de 43, 1, 2, 1. 3 e 3 $\mu\text{mol L}^{-1}$ respectivamente, sugerindo a utilização dessa substância em drogas anticancerígenas.

Além dos trabalhos já mencionados, a Tabela 1 lista outros metabólitos secundários de fungos endofíticos descritos na literatura dos últimos 10 anos (2005-2015), quanto à sua atividade antitumoral. A grande quantidade de pesquisas a respeito dos metabólitos secundários produzidos por fungos endofíticos demonstra a importância dessas substâncias para a biotecnologia, bem como para a medicina por meio da produção de agentes medicinais anticancerígenos^{57,58}. Contudo, o número elevado de espécies ainda não conhecidas que podem conter novos tipos de compostos bioativos é um aspecto que ainda dificulta o estudo desses metabólitos secundários^{59,60}.

Tabela 1. Fungos endofíticos descritos, entre 2005 e 2015, como produtores de metabólitos secundários ativos contra diferentes linhagens de células tumorais.

Fungo endofítico	Planta hospedeira	Metabólito secundário	Linhagens de células tumorais	Referência
<i>Annulohypoxyylon squamulosum</i>	<i>Cinnamomum</i> sp. (planta medicinal de Taiwan)	annulosquamulin	MCF-7, NCI-H460, SF-268	Cheng <i>et al.</i> (2012) ⁶¹
<i>Acremonium strictum</i> (= <i>Sarocladium strictum</i>)*	<i>Rhizophora apiculata</i> (planta medicinal da Ásia)	polictideo	A2780	Hammerschmidt <i>et al.</i> (2014) ⁶²
<i>Alternaria alternata</i>	<i>Coffea arabica</i> (café)	alternol	HeLa	Fernandes <i>et al.</i> (2009) ⁶³
<i>Alternaria alternata</i>	<i>Capsicum annum</i> (pimentão)	capsaicina	HL-60	Devari <i>et al.</i> (2014) ⁶⁴
<i>Alternaria tenuissima</i>	<i>Erythrophleum fordii</i> (planta medicinal da China)	isocumarina	HCT-8	Fang <i>et al.</i> (2012) ⁶⁵
<i>Aspergillus niger</i>	<i>Taxus bacca</i> (teixo)	lovastina	HeLa, HepG2	Raghunath <i>et al.</i> (2012) ⁶⁶
<i>Aspergillus versicolor</i>	<i>Paris polyphylla</i> (planta medicinal na China)	isocumarina	A549, MCF7	Zhou <i>et al.</i> (2015) ⁶⁷
<i>Botryosphaeria dothidea</i>	<i>Melia azedarach</i> (amargoseira)	stemphyperlenol e altenuene	HCT116	Xiao <i>et al.</i> (2014) ⁶⁸

<i>Chaetomium aureum</i>	<i>Thymelaea lythroides</i> (planta medicinal do Marrocos)	chaetorcinol	HS578T, MDA-MB-231, LNCaP	Kabbaj <i>et al.</i> (2015) ⁶⁹
<i>Chaetomium globosum</i>	<i>Viguiera robusta</i> (planta do cerrado brasileiro)	chaetoglobosina B	Jurkat, B16F10	Momesso <i>et al.</i> (2008) ⁷⁰
<i>Chaetomium globosum</i>	<i>Curcuma wenyujin</i> (planta medicinal da China)	chaetoglobosina	H22, MFC	Wang <i>et al.</i> (2008) ⁷¹
<i>Cryptosporiopsis</i> sp.	<i>Clidemia hirta</i> (pixirica)	cromanona	HL-60	Zilla <i>et al.</i> (2013) ⁷²
<i>Diaporthe</i> sp.	<i>Rhizophora stylosa</i> (mangue)	isocromofilona	A375, A549, MCF-7, SGC-7901, SW1116	Zang <i>et al.</i> (2012) ⁷³
<i>Fomitopsis</i> sp.	<i>Miquelia dentata</i> (planta medicinal da Índia)	camptotecina	HCT-116, SW-480, MCF-7	Shweta <i>et al.</i> (2013) ⁷⁴
<i>Fusarium</i> sp.	<i>Caesalpinia echinata</i> (pau-brasil)	beauvericina	UACC-62, MCF-7, TK-10	Campos <i>et al.</i> (2015) ⁷⁵
<i>Myrothecium roridum</i>	<i>Ajuga decumbens</i> (planta medicinal da China)	myrotheciumones A	HepG2	Lin <i>et al.</i> (2014) ⁷⁶
<i>Penicillium</i> sp.	<i>Avicennia marina</i> (mangue cinza)	phenethylol	Tca8113, MG-63, WRL-68	Zheng <i>et al.</i> (2014) ⁷⁷
<i>Penicillium janthinellum</i> (= <i>P. simplicissimum</i>)*	<i>Panax ginseng</i> (ginseng)	brefeldina	A549, HepG2, HL-60, LOVO, MKN45, MDA-MB-435	Zheng <i>et al.</i> (2013) ⁷⁸
<i>Periconia atropurpurea</i>	<i>Xylopiia aromática</i> (pimenta de macaco)	periconicina	HeLa	Teles <i>et al.</i> (2006) ⁷⁹
<i>Phoma</i> sp.	<i>Cinnamomum molleissimum</i> (planta medicinal da Malásia)	polictideo e benzopirano	P388	Santiago <i>et al.</i> (2014) ⁸⁰
<i>Phomopsis cassiae</i>	<i>Cassia spectabilis</i> (cássia)	sesquiterpeno	HeLa	Silva <i>et al.</i> (2006) ⁸¹
<i>Taxomyces andreanae</i>	<i>Nothapodytes foetida</i> (planta medicinal da Índia)	camptotecina	A-549, HEP-2, OVCAR-5	Puri <i>et al.</i> (2005) ⁸²
<i>Trichoderma</i> sp.	<i>Myoporium bontoides</i> (planta medicinal da China)	isocumarina	MCF-7, HepG2	Li <i>et al.</i> (2014) ⁸³
<i>Verticillium</i> sp.	<i>Rehmannia glutinosa</i> (dedaleira chinesa)	Éter difenil	HL-60	Peng <i>et al.</i> (2013) ⁸⁴
<i>Xylaria</i> sp.	<i>Piper aduncum</i> (mático)	citocalasina	HeLa	Silva <i>et al.</i> (2010) ⁸⁵

*O nome entre parênteses se refere ao nome atual segundo o banco de dados *Index Fungorum* (<http://www.indexfungorum.org/>). Linhagens de células tumorais: A2780 (ovário), A375 (melanoma), A549 (pulmão), B16F10 (melanoma), H22 (figado), HCT116 (côlon), HCT-8 (côlon), HeLa (colo do útero), HEP-2 (figado), HepG2 (figado), HL-60 (leucemia), HS578T (mama) HT-29 (côlon), Jurkat (leucemia), K562 (leucemia), LNCaP (próstata), LOVO (côlon), MCF-7 (mama), MDA-MB-231 (mama), MDA-MB-435 (mama), MFC (estômago), MG-63 (ossos), MKN45 (carcinoma gástrico), NCI-H460 (pulmão), OVCAR-5 (ovário), P388 (leucemia), SF-268 (glioblastoma), SGC-7901 (carcinoma gástrico), SW1116 (câncer colorretal), SW-480 (côlon), Tca8113 (língua), TK-10 (rim), UACC-62 (melanoma), WRL- 68 (figado).

4. CONCLUSÃO

Os metabólitos secundários obtidos de fungos endofíticos têm sido cada vez mais estudados por sua relevância para a medicina e indústria farmacêutica, já que alguns deles possuem diferentes propriedades bioativas, incluindo a antitumoral. Isso permite, por meio da Biotecnologia, a utilização destes em benefício de novos tratamentos para o câncer, que é uma doença de importante incidência mundial. Nessa revisão, verificou-se que vários gêneros de endófitos, isolados principalmente de plantas medicinais, já foram descritos quanto à sua ação contra diferentes linhagens de células tumorais. Apesar dos estudos existentes, ainda há uma diversidade de microrganismos endofíticos, principalmente em florestas de regiões tropicais, que podem ser exploradas com relação à produção de compostos bioativos, em especial na descoberta de novos agentes antitumorais que possam substituir ou auxiliar o tratamento com drogas sintéticas e com a vantagem de ocasionarem menores efeitos colaterais aos pacientes. Além disso, as condições de cultivo microbiano podem ser facilmente otimizadas visando à condição ideal para a obtenção de metabólitos secundários em escala industrial com baixo custo de produção, o que é extremamente interessante para a indústria farmacêutica.

REFERÊNCIAS

- [1] Naoum PC, Naoum FA. Câncer: Por que eu? Respostas em 120 perguntas por quem tem ou teve câncer. 1ª Ed. São Paulo: All Print; 2012.
- [2] Instituto Nacional Do Câncer. Câncer. [acesso em: 10 julho 2014] Disponível em: <http://www.inca.gov.br>.
- [3] Costa-Lotufo LV, Montenegro RC, Alves APNN, Madeira SVF, Pessoa C, Moraes MEA, et al. A contribuição dos produtos naturais como fonte de novos fármacos anticâncer: estudos no laboratório nacional de oncologia experimental da Universidade Federal do Ceará. *Rev Virt Quím* 2010; 2(1):47-58.
- [4] Machado FLS, Kaiser CR, Costa SS, Gestinari LM, Soares AR. Atividade biológica de metabólitos secundários de algas marinhas do gênero *Laurencia*. *Rev Bras Farmacogn* 2010; 20(3):441-452.
- [5] Lopes FCM. Avaliação da atividade antiinflamatória, antitumoral e antiangiogênica compostos isolados da planta *Alchornea glandulosa* e de fungos endofíticos a ela relacionados. [tese] São Paulo: Universidade Estadual Paulista; 2008.
- [6] Gomes-Figueiredo JA. Bioprospecção, caracterização morfológica e molecular de endófitos de *Maytenus ilicifolia*, com ênfase em *Pestalotiopsis* spp. [dissertação] Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2006.
- [7] Silva-Filho ACC. Atividade citotóxica de fungos endofíticos associados à *Clusia arrudae* Plançon & Triana (*Clusiaceae*). [dissertação] Ouro Preto: Universidade Federal de Ouro Preto; 2012.
- [8] Mesquita PG. Bioprospecção de fungos endofíticos de *Bauhinia variegata* - busca por substâncias agonistas da isoforma gama do receptor ativado por proliferadores peroxissomais e substâncias antioxidantes. [dissertação] Brasília: Universidade de Brasília; 2011.
- [9] Nazari M, Ghorbani A, Hekmat-doost A, Jeddi-tehrani M, Zand H. Inactivation of nuclear factor-κB by citrus flavanone hesperidin contributes to apoptosis and chemo-sensitizing effect in Ramos cells. *Eur J Pharmacol* 2011; 650(2):526-33.
- [10] Stierle A, Strobel G, Stierle D. D.Taxol and taxane production by *Taxomyces andreanae*, an endophytic fungus of Pacific yew. *Science* 1993; 260:214-216.
- [11] Guerra MR, Gallo CVM, Azevedo G, Mendonça S. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Rev Bras Canc* 2005; 51(3):227-234.
- [12] World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012. [acesso em: 14 jul. 2014] Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>
- [13] Facina T. Estimativa 2014 – Incidência de Câncer no Brasil. *Rev Bras Canc* 2014; 60(1):63-64.
- [14] World Health Organization. Nacional Cancer Control Program: Policies and managerial guidelines. 2th ed. Geneva: 2002.
- [15] Almeida VL, Leitão A, Reina LDCB, Montanari CA, Donnici CL. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. *Quím Nova* 2005; 28(1):118-129.
- [16] Craig C, Wersto R, Kim M, Ohri E, Li Z, Katayose D, et al. Recombinant adenovirus expressing p27^{Kip1} induces cell cycle arrest and loss of cyclin-Cdk activity in human breast cancer cells. *Oncogene* 1997; 14(1):2283-2289.
- [17] Alvarenga EC, Caires A, Ladeira LO, Gamero EJP, Andrade LM, Paz MTL, Leite MF. Potenciais alvos terapêuticos contra o câncer. *Cienc Cult* 2014; 66(1):43-48.
- [18] Tonial F. Bioprospecção de metabólitos secundários de endófitos de *Schinus terebinthifolius*. [tese] Curitiba: Universidade Federal do Paraná; 2014.
- [19] Strobel G, Daisy B. Bioprospecting for microbial endophytes and their natural products. *Microbiol Mol Biol Rev* 2003; 67(4):491-502.
- [20] Nicolau KC, Chen JS, Dalby SM. From nature to the laboratory and into the clinic. *Bioorg Med Chem* 2009; 17(6):2290-2303.
- [21] Newman DJ, Cragg GM. Natural Products as Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J Nat Prod* 2012; 75(3):311-335.
- [22] Hawksworth DL. The fungal dimension of biodiversity, magnitude, significance and conservation. *Mycol Res* 1991; 95(6):641-768.
- [23] Winterhoff W. Handbook of Vegetation Science. Fungi in vegetation science 1992; 19(1):113-127.
- [24] Petrini O. Fungal endophytes in tree leaves. In: Andrews JH, Hirano SS. (Eds.). Microbial ecology of leaves. New York: Springer; 1991.
- [25] Azevedo JL, Araújo WL. Diversity and applications of endophytic fungi isolated from tropical plants. In: Ganguli BN, Deshmukh SK (Eds.). Fungi: multifaceted microbes. New Delhi: Anamaya Publishers; 2007.
- [26] Mendes R, Azevedo JL. Valor biotecnológico de fungos endofíticos isolados de plantas de interesse econômico. In: Maia LC, Malosso E, Yano-melo AN. (Orgs.). Micologia: avanços no conhecimento. 1. ed. Recife: Editora Universi-

- tária da UEPE; 2007.
- [27] Redlin SC, Carris LM. Endophytic Fungi in Grasses and Woody Plants, systematics, ecology and evolution. 1ª ed. Michigan: APS Press; 1996.
- [28] Saikkonen K, Faeth SH, Helander M, Sullivan TJ. Fungal endophytes: continuum of interactions with host plants. *Annu Rev Ecol Syst* 1998; 29(1):319-343.
- [29] Bacon CW, White JF. Microbial Endophytes. New York: Marcel Dekker; 2000.
- [30] Melo IS, Azevedo JL. Ecologia microbiana. 1ª ed. Jaguariúna: EMBRAPA; 1998.
- [31] Schulz B, Römmer AK, Dammann U, Aust HJ, Strack D. The endophyte-host interaction: a balanced antagonism? *Mycol Res* 1999; 103(10):1275-1283.
- [32] Souza ML. Utilização de microrganismos na agricultura. *Biotec Ciênc Desenvolv* 2001; 21(6):28-31.
- [33] Souza AQL, Souza ADL, Filho AS, Pinheiro MLB, Sarguis MIM, Pereira JO. Atividade antimicrobiana de fungos endofíticos isolados de plantas tóxicas da amazônia: *Palicourea longiflora* (aubl.) rich e *Strychnos cogens* bentham. *Acta Amazon* 2004; 34(2):185-195.
- [34] Kusari S, Spiteller M. Are we ready for industrial production of bioactive plant secondary metabolites utilizing endophytes? *Nat Prod Rep* 2011; 28(7):1203-1207.
- [35] Demain AL. Importance of microbial natural products and the need to revitalize their discovery. *J Ind Microbiol Biotechnol* 2014; 41(2):185-201.
- [36] Santos TT, Varavallo MA. Aplicação de microrganismos endofíticos na agricultura e na produção de substâncias de interesse econômico. *Semin Ciênc Biol Saúde* 2011; 32(2):199-212.
- [37] Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrick PR. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 6ª ed. Porto Alegre: Editora da UFSC; 2003.
- [38] Berg JMT, Lubert J. Bioquímica. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008.
- [39] Kusari S, Lamshöft M, Zühlke S, Spiteller M. An Endophytic fungus from *Hypericum perforatum* that produces hypericin. *J Nat Prod* 2008; 71(2):159-162.
- [40] Aly AH, Debbab AS, Kjer J, Proksc P. Fungal endophytes from higher plants: a prolific source of phytochemicals and other bioactive natural products. *Fungal Divers* 2010; 41(2):1-16.
- [41] Cragg GM, Newman DJ. Plants as a source of anti-cancer agents. *J Ethnopharmacol* 2005; 100(2):72-79.
- [42] Silva MS. Fungos endofíticos: Fontes promissoras de novas substâncias com atividades antioxidante e antiviral. [monografia] Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
- [43] Heinig U, Scholz S, Jennewein S. Getting to the bottom of Taxol biosynthesis by fungi. *Fungal divers* 2013; 60(2):161-170.
- [44] Weaver BA. How Taxol/paclitaxel kills cancer cells. *Mol Biol Cell* 2014; 25(2):2677-2681.
- [45] Gangadevi V, Muthumary J. Taxol, an anticancer drug produced by an endophytic fungus *Bartalinia robillardoides* Tassi, isolated from a medicinal plant, *Aegle marmelos* Correa ex Roxb. *World J Microbiol Biotechnol* 2008; 24(1):717-724.
- [46] Pandi M, Kumaran RS, Choi Y, Kim HJ, Muthumary J. Isolation and detection of taxol, an anticancer drug produced from *Lasiodiplodia theobromae*, na endophytic fungus of the medicinal plant *Morinda citrifolia*. *Afric J Biotech* 2011; 10(8):1428-1435.
- [47] Raj KG, Manikandan R, Aruvalu C, Pandi M. Anti-proliferative effect of fungal taxol extracted from *Cladosporium oxysporum* against human pathogenic bacteria and human colon cancer cell line HCT 15. *Molecular and Biomolecular Spectroscopy* 2015; 138(2):667-674.
- [48] Ramos HP. Otimização das conduções de cultivo do fungo endofítico *Arthrinium state of Apiospora montagnei* Sacc. para a produção de metabólitos secundários com atividades biológicas. [dissertação] Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo; 2008.
- [49] Wang S, Li XM, Teuscher F, Li DL, Diesel A, Ebel R, et al. Chaetopyranin, a benzaldehyde derivative, and other related metabolites from *Chaetomium globosum*, an endophytic fungus derived from the marine red alga *Polysiphonia urceolata*. *J Nat Prod* 2006; 69(11):1622-1625.
- [50] Lu Y, Chen S, Wang B. Cytotoxic activities of endophytic fungi isolated from the endangered, chinese endemic species *Dyosma pleiantha*. *J Biosci* 2009; 64(8):518-520.
- [51] Wang QX, Li S, Zhao F, Dai H, Bao L, Ding R, et al. Chemical constituents from endophytic fungus *Fusarium oxysporum*. *Fitoterapia* 2011; 82(5):777-81.
- [52] Li H, Huang H, Shao C, Huang H, Jiang J, Zhu X, et al. Cytotoxic norsesquiterpene peroxides from the endophytic fungus *Talaromyces flavus* isolated from the mangrove plant *Sonneratia apetala*. *J Nat Prod* 2011; 74(5):1230-1235.
- [53] Kumara PM, Zuehlke S, Priti V, Ramesha BT, Shweta S, Ravikanth G, et al. *Fusarium proliferatum*, an endophytic fungus from *Dysoxylum binectariferum* Hook.f, produces rohitukine, a chromane alkaloid possessing anticancer activity. *Antonie Van Leeuwenhoek* 2012; 101(2):323-329.
- [54] Santos SN. Bioprospecção de biomoléculas isoladas de fungos endofíticos de *Combretum leprosum* do bioma Catinga. [tese] Piracicaba: Universidade de São Paulo; 2012.
- [55] Teiten MH, Mack F, Debbab A, Aly AH, Dicato M, Proksch P, et al. Anticancer effect of Altersolanol A, a metabolite produced by the endophytic fungus *Stemphylium globuliferum*, mediated by its pro-apoptotic and anti-invasive potential via the inhibition of NF-κB activity. *Bioorg Med Chem* 2013; 21(13):3850-3858.
- [56] Chapla VM, Biasetto CR, Araujo AR. Fungos endofíticos: uma fonte inexplorada e sustentável de novos e bioativos produtos naturais. *Rev Virt Quím* 2013; 5(3):421-437.
- [57] Firáková S, Sturdíková M, Múcková M. Bioactive secondary metabolites produced by microorganisms associated with plants. *Biologia* 2007; 62(3): 251-257.
- [58] Kusari S, Hertweck C, Spiteller M. Chemical ecology of endophytic fungi: origins of secondary metabolites. *Chem Biol* 2012; 19(1):792-798.
- [59] Guo B, Wang Y, Sun X, Tang K. Bioactive natural products from endophytes: a review. *App Biochem Microbiol* 2008; 44(2):136-142.
- [60] Freire FCO, Vasconcelos FR, Coutinho IBL. Fungos endofíticos: uma fonte de produtos bioativos de importância para a humanidade. *Essentia* 2014; 16(1):61-102.
- [61] Cheng MJ, Wu MD, Yuan GF, Chen YL, SU YS, Hsieh MT, Chen IS. Secondary metabolites and cytotoxic activities from the endophytic fungus *Annulohypoxylon squam-*

- ulosum*. *Phytochem Lett* 2012; 5(1):219-223.
- [62] Hammerschmidt L, Debbab A, Ngoc TD, Wray V, Hemphil PC, Lin W, et al. Polyketides from the mangrove-derived endophytic fungus *Acremonium strictum*. *Tetrahedron Lett* 2014; 55(24):3463-3468.
- [63] Fernandes MRV, Silva TAC, Pfenning LH, Costa-neto CM, Heinrich A, Alencar M, et al. Biological activities of the fermentation extract of the endophytic fungus *Alternaria alternata* isolated from *Coffea arabica* L. *Braz. J Pharmacol Sci* 2009; 45(4):677-686.
- [64] Devari S, Jaglan S, Kumar M, Deshidi R, Guru S, Bhushan S, et al. Capsaicin production by *Alternaria alternata*, an endophytic fungus from *Capsicum annum*; LC-ESI-MS/MS analysis. *Phytochemistry* 2014; 98:183-189.
- [65] Fang ZF, Yu S, Zhou WQ, Chen XG, Ma SG, Li Y, et al. New isocoumarin from metabolites of the endophytic fungus *Alternaria tenuissima* (Nees & T. Nees: Fr.) Wiltshire. *Chin Chem Lett* 2012; 23(3):317-320.
- [66] Raghunath R, Radhakrishna A, Angayarkanni J, Palaniswamy M. Production and cytotoxicity studies of lovastatin from *Aspergillus niger* na endophytic fungi isolated from *Taxus baccata*. *Int J Appl Biol Pharm* 2012; 3(3):342-351.
- [67] Zhou M, Lou J, Li Y, Wang Y, Zhou K, Ji B, et al. Versicolols A and B, two new prenylated isocoumarins from endophytic fungus *Aspergillus versicolor* and their cytotoxic activity. *Arch Pharm Res* 2015; 10(2):305-8.
- [68] Xiao J, Zhang Q, Gao Y, Tang J, Zhang A, Gao J. Secondary Metabolites from the Endophytic *Botryosphaeria dothidea* of *Melia azedarach* and their antifungal, antibacterial, antioxidant, and cytotoxic activities. *J Agr Food Chem* 2014; 62(16):3584-3590.
- [69] Kabbaj FZ, Lu S, Faouzi MEA, Meddah B, Proksch P, Cherrah Y, et al. Bioactive metabolites from *Chaetomium aureum*: Structure elucidation and inhibition of the Hsp90 machine chaperoning activity. *Bioorg Med Chem* 2015; 23(1):126-131.
- [70] Momesso LS, Kawano CY, Ribeiro PH, Nomizo A, Goldman GH, Pupo MT. Chaetoglobosinas produzidas por *Chaetomium globosum*, fungo endofítico associado a *Viguiera robusta* Gardn. (Asteraceae). *Quím Nova* 2008; 31(7):1680-1685.
- [71] Wang Y, Xu L, Ren W, Zhao D, Zhu Y, Wu X. Bioactive metabolites from *Chaetomium globosum* L18, an endophytic fungus in the medicinal plant *Curcuma wenyujin*. *Phytomedicine* 2012; 19(4):364-368.
- [72] Zilla MK, Qadri M, Pathania AS, Strobel GA, Nalli Y, Kumar S, et al. Bioactive metabolites from an endophytic *Cryptosporiopsis* sp. Inhabiting *Clidemia hirta*. *Phytochemistry* 2013; 95(2):291-297.
- [73] Zang L, Wei W, Wang T, Guo Y, Xiang R, Ge H. Isochromophilones from an endophytic fungus *Diaporthe* sp. *Nat Prod Bioprospect* 2012; 2(1):117-120.
- [74] Shweta S, Gurumurthy BR, Ravikanth G, Ramanan US, Shivanna MB. Endophytic fungi from *Miquelia dentata* Bedd., produce the anti-cancer alkaloid, camptothecine. *Phytomedicine* 2013; 20(1):337-342.
- [75] Campos FF, Junior PAS, Romanha AJ, Araujo MS, Siqueira EP, Resende JM, et al. Bioactive endophytic fungi isolated from *Caesalpinia echinata* Lam. (Brazilwood) and identification of beauvericin as a trypanocidal metabolite from *Fusarium* sp. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2015; 110(1):65-74.
- [76] Lin T, Wang G, Shan W, Zeng D, Ding R, Jiang X, et al. Myrotheciumones: Bicyclic cytotoxic lactones isolated from an endophytic fungus of *Ajuga decumbens*. *Bioorg Med Chem Lett* 2014; 24(1):2504-2507.
- [77] Zheng C, Chen Y, Jiang LL, Shi XM. Antiproliferative metabolites from the endophytic fungus *Penicillium* sp. FJ-1 isolated from a mangrove *Avicennia marina*. *Phytochemistry Lett* 2014; 10(2):272-275.
- [78] Zheng CJ, Xu L, Li Y, Han T, Zhang Q, Ming Q, et al. Cytotoxic metabolites from the cultures of endophytic fungi from *Panax ginseng*. *App Microbiol Biotechnol* 2013; 97(3):7617-7625.
- [79] Teles HL, Sordi R, Silva GH, Castro-gamboa I, Bolzani VS, Pfenning LH, et al. Aromatic compounds produced by *Periconia atropurpurea*, an endophytic fungus associated with *Xylopi aromaticata*. *Phytochemistry* 2006; 67(24):2686-2690.
- [80] Santiago C, Sun L, Munro MHG, Santhanam J. Polyketide and benzopyran compounds of an endophytic fungus isolated from *Cinnamomum mollissimum*: biological activity and structure. *Asian Pac J Trop Biomed* 2014; 8(4):627-632.
- [81] Silva HS, Teles HL, Zanardi LM, Young MCM, Eberlin MN, Haddad R, et al. Cadinane sesquiterpenoids of *Phomopsis cassiae*, an endophytic fungus associated with *Cassia spectabilis* (Leguminosae). *Phytochemistry* 2006; 67(17):1964-1969.
- [82] Puri SC, Verma V, Amna T, Qazi GN, Spitteller M. Endophytic fungus from *Nothapodytes foetida* that produces Camptothecin. *J Nat Prod* 2005; 68(12):1717-1719.
- [83] Li C, Gong B, Cox DG, Li C, Wang J, Ding W. Dichlorodiaportinol A – A new chlorine-containing isocoumarin from an endophytic fungus *Trichoderma* sp. 09 from *Myoporum bontiodides* A. Gray and its cytotoxic activity. *Pharmacogn Mag* 2014; 10(1):153-158.
- [84] Peng W, You F, Li XL, Jia M, Zheng CJ, Han T, et al. A new diphenyl ether from the endophytic fungus *Verticillium* sp. isolated from *Rehmannia glutinosa*. *Chin J Nat Med* 2013; 11(6):673-675.
- [85] Silva HS, Teles HL, Oliveira CM, Eberlin MN, Haddad R, Pfenning LH, et al. Citocalasinas produzidas por *Xylaria* sp., um fungo endofítico de *Piper aduncum* (piperaceae). *Quím Nova* 2010; 33(10):2038-2041.